

## **Principais antieméticos utilizados no tratamento de pacientes oncológicos**

### **Main antiemetics used in the treatment of oncological patients**

DOI:10.34117/bjdv7n3-691

Recebimento dos originais: 08/02/2021

Aceitação para publicação: 25/03/2021

#### **Lenize Cristovão Rodrigues**

Pós-graduanda em Farmácia Hospitalar Oncológica  
Faculdade de Ciências, Educação, Saúde, Pesquisa e Gestão - CENSUPEG  
Endereço: Rua Maria Cristina, nº 96 - Jardim Adriana - Rio Verde - Goiás  
E-mail: lenize\_cristovao@hotmail.com

#### **Gessany Pereira Alves**

Pós-graduanda em Farmácia Hospitalar Oncológica  
Faculdade de Ciências, Educação, Saúde, Pesquisa e Gestão - CENSUPEG  
Endereço: Rua Lázaro Naves de Carvalho, qd 2 lote 9 – Conj. Morada do Sol - Rio Verde  
- Goiás  
E-mail: gessanyp@hotmail.com

#### **Danillo Rodrigues de Sá Godoi**

Mestre em Atenção à Saúde  
Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/GO  
Endereço: Rua 21, nº 342 – Vila Jaraguá – Goiânia – Goiás  
E-mail: danillogodoi@gmail.com

#### **Angela Ferreira Lopes**

Doutora em Medicina Tropical e Saúde Pública  
Universidade Federal de Goiás - UFG  
Endereço: Faculdade de Farmácia UFG - Rua 240, esquina com 5ª Avenida, s/nº - Leste  
Universitário – Goiânia – Goiás  
E-mail: angelafarmaceutica@hotmail.com

## RESUMO

Os medicamentos quimioterápicos empregados no tratamento do câncer podem provocar náuseas e vômitos por atuarem no trato gastrointestinal, interferindo negativamente na qualidade de vida do paciente. Desta forma, o emprego de antieméticos torna-se fundamental para melhorar a adesão do paciente ao tratamento antineoplásico. Este artigo apresenta uma revisão da literatura, com a coleta de dados em livros e artigos científicos, sobre a fisiopatologia de náuseas e êmese, assim como dos medicamentos antieméticos adotados na prática oncológica. Atualmente, os medicamentos mais utilizados são classificados como antagonistas de serotonina, glicocorticóides e antagonistas dos receptores de neurocinina, administrados de forma combinada ou não. Ainda merecem destaque a olanzapina e os derivados do tetra-hidrocannabinol. No mercado estão disponíveis medicamentos antieméticos com segurança e eficácia cientificamente comprovadas, de forma que o manejo adequado de náuseas e vômitos é obtido com sucesso quando há uma escolha adequada destes fármacos frente ao potencial emético dos antineoplásicos selecionados ao tratamento oncológico de cada paciente.

**Palavras-chave:** Náusea e vômito, antineoplásicos, antieméticos.

## ABSTRACT

The chemotherapy drugs used in the treatment of cancer can cause nausea and vomiting because they act in the gastrointestinal tract, interfering negatively in the quality of life of the patient. In this way, the use of antiemetics becomes fundamental to improve the patient's adhesion to antineoplastic treatment. This article presents a review of the literature, with the collection of data in books and scientific articles on the pathophysiology of nausea and emesis, as well as the antiemetic drugs adopted in oncological practice. Currently, the most commonly used drugs are classified as serotonin antagonists, glucocorticoids and neurokinin receptor antagonists, administered in combination or not. Also noteworthy are olanzapine and tetrahydrocannabinol derivatives. In the market antiemetic drugs are available with safety and efficacy scientifically proven, so that the proper management of nausea and vomiting is successfully obtained when there is an adequate choice of these drugs against the emetic potential of the selected antineoplastics to the cancer treatment of each patient.

**Keywords:** Nausea and vomiting; Antineoplastics; Antiemetics.

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com Gozzo *et al*<sup>1</sup>, os medicamentos quimioterápicos empregados no tratamento do câncer podem provocar diversos efeitos adversos por não atuarem exclusivamente nas células tumorais e também devido aos efeitos citotóxicos nas células normais que estão em constante divisão celular, como as do tecido hematopoiético, do tecido germinativo, do folículo piloso e do revestimento gastrointestinal. Esse autor ainda relata que dentre aqueles relacionados ao trato gastrointestinal pode-se mencionar náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, anorexia, estomatite, desconforto ou dor abdominal, desses os mais estressantes e incômodos são a náusea e o vômito por interferirem negativamente na qualidade de vida.

De acordo com o protocolo proposto pela Associação Brasileira de Cuidados Paliativos (ABCP)<sup>2</sup>, náusea é a percepção desagradável da vontade de vomitar, podendo estar associada a manifestações como sudorese fria, sialorréia, hipotonia gástrica, refluxo do conteúdo intestinal para o estômago, sendo a primeira fase da êmese. Já o vômito ou êmese é a eliminação rápida e forçada do conteúdo gástrico pela boca, gerada por uma contração forte e sustentada da musculatura da parede torácica e abdominal.

Para Almeida *et al*<sup>3</sup>, diversos medicamentos podem ser utilizados na prevenção e no tratamento da êmese induzida pela quimioterapia. A alternativa adequada depende do nível emetogênico dos quimioterápicos empregados e dos fatores de riscos pertencentes a cada paciente, sendo permitido o uso de associações.

Conforme o Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos<sup>2</sup>, as medicações empregadas no controle de náuseas e vômitos podem ser classificadas em três classes: os antieméticos, os pró-cinéticos e outras medicações de situações especiais. A indicação destas medicações deverá ser realizada conforme cada situação específica, sendo que os esquemas de medicamentos indicados na pós-quimioterapia são diferentes daqueles utilizados na obstrução intestinal.

Em um estudo feito por Castro *et al*<sup>4</sup>, nota-se que ainda são bem receitados, tanto em ambiente hospitalar como ambulatorial, os medicamentos antagonistas dos receptores serotoninérgicos (5-HT<sub>3</sub>), como ondansetrona e granisetrona. Neste estudo foram incluídas 42 pacientes, de 29 a 73 anos, com câncer de mama e, em sua maioria, já em fase avançada. Desta forma, foi observado que todas as pacientes relataram êmese em algum momento do tratamento, sendo que apenas 11,9% dos casos, relataram êmese do tipo antecipatória, ou seja, aquela que ocorre antes da realização da sessão de quimioterapia. Em relação à êmese aguda, que ocorre nas primeiras 24 horas após a infusão de quimioterapia, 90,5%

manifestaram náuseas associadas (47,6%) ou não (42,8%) a vômitos. Já no período tardio, a êmese foi alegada por todas pacientes, mesmo com utilização regular (47,6%) ou não (52,4%) dos antieméticos em questão, sendo eles, ondansetrona, dexametasona, metoclopramida e/ou dimenidrinato.

A classe dos antagonistas dos receptores NK-1 ou antagonistas dos receptores da substância P ganhou grande importância nos últimos anos. O receptor de neurocinina-1 é um dos componentes do reflexo do vômito, que controla a ação emetogênica da substância P, presente nas fibras aferentes vagais que inervam a área postrema e o núcleo do trato solitário do cérebro. Esses antagonistas atuam seletivamente nos receptores NK-1<sup>5</sup>. O primeiro representante desta classe medicamentosa, amplamente utilizado na prática clínica é o aprepitanto. Estudos clínicos evidenciaram que a associação desse fármaco a um corticosteróide e a um antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> favorece maior proteção tanto para náuseas e vômitos agudos, quanto para efeitos eméticos tardios, em pacientes tratados com protocolos altamente emetogênicos, incluindo cisplatina em dose elevada<sup>6</sup>.

O objetivo deste artigo foi elaborar uma revisão bibliográfica descritiva, a partir de livros e publicações atuais, sobre a fisiopatologia de náuseas e vômitos e a utilização de antieméticos, em pacientes oncológicos, durante o tratamento com antineoplásicos com atividade emetogênica.

## 2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura sobre a fisiopatologia de náuseas e vômitos e a utilização de antieméticos, em pacientes oncológicos, durante o tratamento com antineoplásicos com atividade emetogênica.

A coleta de dados foi realizada em livros e em artigos científicos. Em relação aos artigos, foram selecionados aqueles publicados em língua portuguesa e inglesa, nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde (RBFHSS) até outubro de 2018. Os seguintes descritores foram utilizados na busca: “êmese” (encontrados 330 e selecionados 4), “náusea/prevenção & controle” (encontrados 2618 e selecionados 3), “antiemético” (encontrados 7916 e selecionado 1) e sua respectiva tradução em inglês “emesis”, “nausea/ prevention & control”, “antiemetic”, respectivamente. A pesquisa sobre o registro de medicamentos foi realizada no site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), disponível em [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovada-lenalidomida-e-mais-3-tratamentos-para-](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovada-lenalidomida-e-mais-3-tratamentos-para-)

[cancer/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](https://www.brazilianjournalofdevelopment.com.br/cancer/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR).

Os artigos selecionados atenderam aos seguintes critérios de inclusão: terem sido publicados nos últimos quinze anos e conterem informações sobre a fisiologia da náusea e do vômito, antieméticos, agentes antineoplásicos, potencial emetogênico dos antineoplásicos. Foram excluídos aqueles artigos que não se enquadraram no escopo proposto por este estudo.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1 FISIOPATOLOGIA DE NÁUSEA E VÔMITO PROVOCADOS POR QUIMIOTERÁPICOS ANTINEOPLÁSICOS

Náusea é a percepção desagradável, mal-estar ou incômodo localizado no epigástrico, região da garganta e/ou disseminado pelo abdômen. Quando esta sensação é considerada leve, pode ter alívio com a simples ingestão de alguns alimentos, porém se estiver intensa, impossibilita a alimentação. Contudo, o vômito é a ejeção forçada, pela boca e nariz, do conteúdo do estômago, duodeno e/ou jejuno proximal, associando às alterações somáticas. Náuseas e vômitos podem ocorrer separadamente ou se coincidirem, estando assim acompanhados de sinais e sintomas como palidez cutânea, taquicardia, hiperpneia, sensação de fraqueza, tontura, sudorese, dor na região da garganta e epigástrico, contratura do diafragma e músculos abdominais e sialorréia<sup>5</sup>.

Sabe-se que uma das principais causas de náuseas e vômitos é a ação direta dos quimioterápicos no sistema nervoso central. A “zona de gatilho” é uma região quimiorreceptora do bulbo encefálico, com finalidade de constatar a presença de substâncias “estranhas” no organismo. Nesta localidade são liberados estímulos aferentes para o centro do vômito na medula, a qual dispensa estímulos eferentes a várias regiões do organismo, desencadeando o mecanismo de vômito. A êmese também pode ser ocasionada pela estimulação direta do trato gastrointestinal e por mecanismos de memória e aprendizado do indivíduo, que auxiliam a explicar ocorrência de episódios de vômito antecipatório, que ocorrem antes de receber a quimioterapia, em ciclos posteriores do tratamento<sup>7</sup>.

Rotea Júnior<sup>7</sup> relata que algumas condições intrínsecas do paciente descrevem aqueles com maior predisposição a manifestar náuseas e vômitos, como aqueles pacientes que já tiveram esses efeitos em ciclos anteriores, aqueles com relato de enjojo de movimento, mulheres e pacientes mais jovens. Todavia, pacientes que tem histórico de uso abusivo de álcool ou de drogas conseguem um maior controle sobre a êmese. Bonassa *et*

al<sup>5</sup> acrescenta outros fatores como os emocionais (medo, ansiedade, expectativa de efeitos adversos intensos), situação orgânica desfavorável (desidratação, jejum, alterações de paladar, problemas gastrintestinais, febre, enxaqueca, Síndrome de Mènière, labirintite, hipercalcemia, uremia, hiperparatireoidismo, tumor cerebral com aumento da pressão intracraniana e cansaço) e uso de outros medicamentos ou tratamentos (digoxina, agentes hormonais, analgésicos narcóticos, aspirina, antiinflamatórios, suplementos férricos e tratamento radioterápico).

Devido aos diversos receptores envolvidos durante a êmese, observa-se que o controle completo da êmese é complexo, e que, por exemplo, uma substância que é capaz de impedir o trajeto de um neurotransmissor a um determinado receptor pode não inibir sua ligação a outro receptor. Assim, os protocolos antieméticos mais potentes combinam drogas de várias classes farmacológicas<sup>8</sup>.

Náuseas e vômitos podem ser classificados como eventos agudos, tardios, refratários e antecipatórios. A êmese aguda acontece nas primeiras 24 horas depois do seu estímulo, podendo ser ocasionada pela serotonina e pelo caráter emetogênico de vários quimioterápicos, sendo estes sensíveis à terapêutica com medicamentos antieméticos. A êmese tardia ocorre depois de 24 horas do seu estímulo e pode permanecer de quatro a seis dias, devido ao seguimento das consequências dos metabólitos dos fármacos sobre o sistema nervoso central e gastrintestinal, uma vez que são constantes em esquemas de poliquimioterapia, como ocorre em altas dosagens de cisplatina. Náuseas e vômitos antecipatórios sucedem momentaneamente, longe do seu estímulo e podem ser provocados por recordações do tratamento ou do lugar em que acontecia o estímulo emetogênico (equipamento, pessoal, mobiliário), odores relativos ao setor de quimioterapia e sabores ou gostos relacionados ao tratamento, sendo frequentes e antecipados em pacientes que não usufruíram de terapia antiemética adequada desde as primeiras aplicações. Os refratários são aqueles que surgem mesmo utilizando medidas profiláticas e terapêuticas<sup>2,5</sup>.

### 3.2 CLASSIFICAÇÃO DAS DROGAS QUANTO À EMETOGENICIDADE

As medicações empregadas no tratamento do câncer constituem um grupo heterogêneo com diversos potenciais de provocar náuseas e vômitos, estando dentre elas os agentes quimioterápicos, substâncias hormonais, anticorpos monoclonais e outras drogas de alvo moleculares<sup>2</sup>.

As drogas podem ser classificadas em diferentes graus de potencial emético, desde “alto” que ocasionam vômitos em mais de 90% dos pacientes, moderado (30 a 90%), baixo

(10 a 30%) e mínimo (menor que 10%). Entretanto, alguns fatores influenciam na ocorrência das náuseas e vômitos como dose, via de administração, velocidade de aplicação e a combinação de drogas. Fármacos como a ciclofosfamida, cisplatina, citarabina, dactinomicina, floxuridina e fluoruracila têm potencial emético diretamente proporcional à dosagem. Normalmente a via oral está associada com maior ocorrência de náuseas e vômitos do que a via parenteral quando se comparado a um mesmo fármaco<sup>5</sup>.

O quadro 1 mostra o potencial emetogênico dos agentes antineoplásicos intravenosos, conforme as diretrizes sobre antieméticos definida pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO)<sup>9</sup>.

Quadro 1. Risco emetogênico dos agentes antineoplásicos intravenosos isolados em adultos.

Nível 4	Nível 3	Nível 2	Nível 1
Risco alto (> 90%)	Risco moderado (30% a 90%)	Baixa (10% a 30%)	Mínimo (< 10%)
Antraciclina/ciclofosfamida combinados	Alemtuzumabe	Aflibercepte	2-Clorodeoxiadenosina
Carmustina	Azacitidina	Atezolizumabe	Bevacizumabe
Cisplatina	Bendasmustina	Belinostate	Bleomicina
Ciclofosfamida > 1,5g/m <sup>2</sup>	Bussulfano	Blinatumomabe	Cladribina
Dacarbazina	Carboplatina	Bortezomibe	Daratumumabe
Mecloretamina	Clofaranibe	Brentuximabe	Fludarabina
Streptozocin	Ciclofosfamida < 1,5g/m <sup>2</sup>	Cabazitaxel	Nivolumabe
	Citarabina > 1g/m <sup>2</sup>	Carfilzomibe	Obinutuzumabe
	Daunorrubicina	Cartumaxumabe	Ofatuzumabe
	Doxorrubicina	Cetuximabe	Pembrolizumabe
	Epirubicina	Citarabina ≤ 1 g/m <sup>2</sup>	Pixantrone
	Idarrubicina	Docetaxel	Palatrexato
	Ifosfamida	Doxorrubicina lipossomal	Ramucirumabe
	Irinotecano	Elotuzumabe	Rituximabe
	Irinotecano lipossomal injetável	Eribulina	Trastuzumabe
	Oxaliplatina	Etoposido	Vimblastina
	Temozolamida	Fluoruracila	Vincristina
	Thiotepa	Gencitabina	Vinorelbina
		Ipilimumabe	
		Ixabepilone	
		Metotrexato	
		Mitomicina	
		Mitoxantrona	
		Nab-paclitaxel	
		Necituximabe	
		Paclitaxel	
		Panitumumabe	
		Pemetrexede	
		Pertuzumabe	
		Temsirolimus	
		Topotecano	
		Trastuzumabe entasina	
		Venflunine	

Fonte: HESKETH (2017) adaptado pelos autores

O quadro 2 refere-se ao potencial emetogênico dos agentes antineoplásicos utilizados por via oral, conforme relata o Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos<sup>2</sup>.

Quadro 2. Potencial emetogênico dos agentes antineoplásicos utilizados por via oral.

<b>Grau de emetogenicidade</b>	<b>Agente</b>
<i>Alta (&gt; 90%)</i>	Hexametilmelanina
	Lomustina
	Procarbina
<i>Moderada (30 a 90%)</i>	Ciclofosfamida
	Imatinibe
	Temozolamida
	Vinorelbina
	Capecitabina
<i>Baixa (10 a 30%)</i>	Etoposido
	Fludarabina
	Lapatinibe
	Lenalidomida
	Sunitinibe
	Talidomida
	Tegaflur uracil
	6-Tioguanina
	Clorambucil
	Erlotinibe
	Gefitinibe
<i>Mínima (&lt;10%)</i>	Hidroxiureia
	Melfalano
	Metotrexato
	Sorafenibe

Fonte: Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos (2011) adaptado pelos autores.

Em terapias em que se utilizam combinações de quimioterápicos, deve-se avaliar o potencial emetogênico da combinação em questão, considerando as seguintes observações: identificação do agente mais emetogênico da combinação; fármacos de nível 1 não contribuem para a emetogenicidade do protocolo; um ou mais fármacos de nível 2 eleva a emetogenicidade do protocolo para um nível superior ao correspondente ao quimioterápico mais emetogênico em questão; fármacos de nível 3 ou 4 eleva a emetogenicidade do sistema para um nível por cada agente do protocolo<sup>8</sup>.

### 3.3 MEDICAMENTOS COM AÇÃO ANTIEMÉTICA ADOTADOS NA PRÁTICA ONCOLÓGICA

Os antieméticos correspondentes a classe dos bloqueadores dos receptores de dopamina foram, por muitos anos, os únicos fármacos disponíveis para controle das náuseas e vômitos decorrentes da quimioterapia, tendo como representante a metoclopramida. Estes fármacos, se usados em altas dosagens, ocasionavam efeitos extrapiramidais até mais desagradáveis que o próprio vômito. Depois surgiram novas



drogas como os bloqueadores de serotonina, que controlam em especial a êmese aguda e os antagonistas do receptor NK-1 ou antagonistas do receptor da substância P, que proporcionam maior proteção contra náuseas e vômitos agudos e, particularmente, o tãrdio em pacientes tratados com protocolos altamente emetogênicos<sup>10</sup>.

O protocolo elaborado pela ABCP<sup>2</sup> menciona que os agentes antieméticos são fármacos que inicialmente, atuam no sistema nervoso central, como os anti-histamínicos, os anticolinérgicos, os antidopaminérgicos, os antagonistas 5-HT<sub>3</sub> e os antagonistas da neurocinina 1 (NK1). Já os pró-cinéticos têm ação principalmente periférica, como os antagonistas de 5-HT<sub>4</sub>, agentes antidopaminérgicos periféricos e os análogos da somatostatina. Ainda, dentre os medicamentos utilizados em situações especiais, têm-se os benzodiazepínicos no tratamento da náusea antecipatória, os glicocorticoides na prevenção de náusea e vômito aguda pós-quimioterapia e a possível utilização dos agentes canabinóides.

Hesketh *et al*<sup>9</sup> descrevem que indicações relacionadas ao uso da maconha medicinal para a prevenção de náuseas e vômitos em pacientes com câncer que recebem tratamento com quimioterapia antineoplásica ainda são insuficientes, contudo quando eleitos para regaste e uso refratário, é recomendado dronabinol ou nabilona. No Brasil, a maconha foi inclusa na Denominação Comum Brasileira (BCB) como *Canabis sativa L.* através da RDC/ANVISA nº 156, de 5 de maio de 2017, porém não houve alteração nas regras de importação de medicamentos para o canabidiol ou outros extratos da maconha e ainda, esta não foi reconhecida como uma planta medicinal<sup>11</sup>. O dronabinol foi incluso na lista A3 de substâncias sujeitas a controle especial, através da RDC/ANVISA nº 98, de 20 de novembro de 2000, todavia este medicamento só se encontra disponível para importação<sup>12</sup>.

Dentre os antagonistas dopaminérgicos empregados, encontram-se a metoclopramida e a domperidona, os quais agem bloqueando a zona de gatilho quimiorreceptora, promovendo a motilidade do trato gastrointestinal, possibilitando o esvaziamento gástrico e evitando a estase e a dilatação gástrica, condições responsáveis pelo reflexo do vômito<sup>3</sup>. A metoclopramida, por conseguir reduzir a sensibilidade dos nervos aferentes viscerais que conduzem impulsos a partir do trato gastrointestinal para o centro do vômito, é indicada como antiemético nos casos de êmese refratária. Contudo causam efeitos adversos como distúrbios de movimento, fadiga, torcicolo espasmódico e crises giro-ocular<sup>10</sup>.

Em relação aos corticosteroides, dentre eles a dexametasona e metilprednisolona, o mecanismo de ação não está bem definido. Porém acredita-se que interferem na produção e atuação de prostaglandina, substância que age no centro do vômito. Como agente isolado, os corticosteroides são eficazes frente a quimioterápicos menos emetogênicos. Contudo, em protocolos de alto potencial emético, estes são constantemente utilizados em altas dosagens, estando ainda associados a outros antieméticos como os antagonistas da serotonina. Como reações adversas destaca-se hipertensão, tromboflebite, embolismo, diarreia, náusea, distensão abdominal, aumento de apetite, depressão, alterações de humor, agitação, insônia, psicose (em altas dosagens), hiperglicemia (em pacientes diabéticos), hemorragia (em portadores de úlcera gastrintestinal)<sup>5</sup>.

Dentre os benzodiazepínicos, a olanzapina é um agente antipsicótico atípico que bloqueia vários receptores neurotransmissores, incluindo os receptores de dopamina D2 e serotonina 5-HT<sub>3</sub>, que parecem estar envolvidos em náusea a vômitos e desta forma, a olanzapina pode ter propriedade antiemética significativa<sup>12</sup>.

O uso da olanzapina foi recomendado pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO)<sup>6</sup> ao analisarem a um estudo de fase III, em que pacientes receberam quimioterapia embasada em cisplatina ou uma combinação de antraciclina associada à ciclofosfamida (AC), quando aleatoriamente, os pacientes foram nomeados a receber olanzapina 10 mg ou placebo nos dias 1 a 4 de cada ciclo. Contudo, foram administrados em todos pacientes um antagonista de receptor NK1 (aprepitanto ou fosaprepitanto), um antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> e dexametasona. A porcentagem de pacientes que não declararam náusea, com  $p$  igual a 0,002, foi consideravelmente maior naqueles que usaram olanzapina quando comparado ao placebo de 0 a 24 horas (74% *versus* 45%), 24 a 120 horas (42% *versus* 25%) e 0 a 120 horas (37% *versus* 22%) após a quimioterapia. A olanzapina também melhorou a resposta completa durante cada intervalo de tempo, porém elevou a sedação no dia 2. Desta forma, a olanzapina é recomendada em pacientes adultos tratando com cisplatina, outros agentes isolados de alto risco emético em um único dia e no protocolo AC, sendo esta combinada com um antagonista do receptor da NK1, um antagonista do receptor da serotonina e dexametasona, onde a dexametasona e a olanzapina são continuadas nos dias 2 a 4<sup>9</sup>.

Algumas substâncias, estando dentre elas alguns quimioterápicos, estimulam a liberação de serotonina (5HT) a partir das células enterocromafins da mucosa visceral e desencadeando o reflexo do vômito, acompanhado da sensação de náusea. Desta forma, os antagonistas da serotonina, atuam bloqueando, de forma seletiva e competitiva, a ligação

da serotonina a alguns receptores específicos periféricos (trato gastrointestinal) e no cérebro (zona quimiorreceptora do gatilho), cessando o processo de promoção do vômito. Os fármacos que representam essa classe são ondansetrona, granisetrona, tropisetrona, dolasetrona, palonosetrona, azasetrona e ramosetrona<sup>5</sup>. Estes antagonistas são utilizados para tratar os pacientes que receberam quimioterapia moderada à altamente emetogênica, com efeitos principalmente na êmese aguda. Mesmo quando estes foram utilizados em combinação com corticosteroides, observou-se que mais de 50% dos pacientes continuaram a vomitar em resposta a quimioterapia altamente emetogênica, como ocorre com as de altas doses de cisplatina, notando-se assim que essa combinação de terapia antiemética previne o vômito na fase aguda, mas não na fase tardia<sup>14</sup>.

A palonosetrona pertence à nova geração destes antagonistas, que se diferenciam da primeira geração quando se refere à farmacocinética e a farmacodinâmica, sendo apropriado para tratar êmese precoce e tardia<sup>14</sup>. Gralla *et al*<sup>15</sup> realizou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo cego, de fase III, em que 570 pacientes foram escolhidos aleatoriamente e distribuídos em 3 grupos para ser administrado, respectivamente, uma dose única endovenosa sendo 0,25 mg de palonosetrona ou 0,75 mg de palonosetrona ou 32 mg de ondansetrona, cada uma aplicada 30 minutos antes da quimioterapia moderadamente emetogênica (doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatina, metrotexato e carboplatina). Dentre estes, 7 pacientes não receberam nenhuma medicação antiemética. Dos 563 pacientes analisados quanto à eficácia dos medicamentos em questão, observou que as taxas de resposta completa foram consideravelmente maiores ( $P < 0,01$ ) para a palonosetrona 0,25 mg quando se comparado a ondansetrona durante o fase aguda (0-24h) (81% versus 68,6%, respectivamente), tardia (24-120 h) (74,1% versus 55,1%) e em geral (0-120h) (69,3% versus 50,3%). As taxas de resposta completa de palonosetrona 0,75 mg foram numericamente maiores, mas não estaticamente diferentes da ondansetrona.

Em outro estudo realizado por Saito *et al*<sup>16</sup> de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, duplo-simulado, estratificado, de grupos paralelos, de comparação ativa, foi analisada a eficácia e segurança da palonosetrona equiparado a granisetrona para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, ambos administrados com dexametasona. Foram inseridos 1143 pacientes com câncer para receberem quimioterapia altamente emetogênica (cisplatina ou uma associação entre antraciclina e ciclofosfamida [AC/EF]), sendo divididos aleatoriamente para palonosetrona em dose única de 0,75 mg ou granisetrona (40 mcg / kg), 30 minutos antes da quimioterapia no dia 1, ambos com dexametasona (16 mg por via intravenosa) no dia 1 seguido por doses adicionais (8 mg por via intravenosa para

pacientes recebendo cisplatina ou 4 mg por via oral para pacientes recebendo AC / EC) nos dias 2 e 3. Nas análises de eficácia foram incluídos 1114 pacientes, sendo 555 pacientes no grupo palonosetrona e 559 pacientes no grupo granisetrona. Observou-se que no grupo palonosetrona 75,3% tiveram resposta completa durante a fase aguda comparados a 73,3% no grupo granisetrona. Já na fase tardia, 56,8% tiveram resposta completa no grupo palonosetrona, em comparação a 44,5% no grupo do granisetrona ( $p < 0,0001$ ). Os principais eventos adversos relacionados com o tratamento da palonosetrona e granisetrona, respectivamente foram constipação (17,4% *versus* 15,7%) e elevadas concentrações de aminotransferases (aspartato aminotransferase 4,3% *versus* 6,0%; alanina aminotransferase 2,9% *versus* 5,9%).

O aprepitanto, medicamento pertencente à classe dos antagonistas dos receptores de neurocinina ( $NK_1$ ), foi aprovado pelo FDA em 2003 em uma formulação oral, sendo o primeiro agente disponível nesta classe<sup>12</sup>. Hesketh *et al*<sup>17</sup> fizeram um estudo de fase III, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, onde os pacientes receberam doses de cisplatina superiores ou iguais a 70 mg/m<sup>2</sup> pela primeira vez a fim de analisar a superioridade do regime de aprepitanto *versus* o regime padrão para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. A terapia para êmese padrão foi de 32 mg de ondansetrona endovenosa e 20 mg de dexametasona por via oral no dia 1 e 8 mg de dexametasona nos dias 2 a 4. O outro foi o regime de aprepitanto, administrando 125 mg de aprepitanto oral mais 32 mg de ondansetrona endovenosa mais 12 mg de dexametasona oral no dia 1; no dia 2 e dia 3 receberam 80 mg de aprepitanto oral mais 32 mg de ondansetrona oral mais 8 mg de dexametasona e 8 mg de dexametasona oral no dia 4. O percentual de pacientes com resposta completa nos dias 1 a 5 foi significativamente maior no grupo aprepitanto (72,7% *versus* 52,3%) no fase global, na fase aguda (89,2% *versus* 78,1%) e tardia (75,4% *versus* 55,8%), com  $p$  menor que 0,001. O aprepitanto foi bem tolerado e proporcionou uma proteção consideravelmente superior contra náuseas e vômitos para um protocolo de elevada emetogenicidade.

O nepa (Akyzneo<sup>®</sup>) é um fármaco que combina uma dose oral fixa de 300 mg netupitanto, um novo antagonista altamente seletivo de  $NK_1$  e 0,5 mg de palonosetrona, inibidor de 5HT<sub>3</sub>, que possuem características de longa duração, os quais atuam sinergicamente no aumento da inibição da substância P, podendo ser esta uma explicação para sua eficácia na fase tardia e no aumento do potencial para prevenção de náuseas e vômitos tardios. Em um estudo multicêntrico, aleatório, duplo-cego, de fase III, foram selecionados 1455 pacientes, maiores de 18 anos, sem tratamento prévio de quimioterapia para diagnósticos variados e o esquema a ser recebido seria com antraciclina e

ciclofosfamida, considerado altamente emetogênico. Este estudo avaliou a eficácia e segurança de uma dose única de nepa *versus* uma dose oral única (0,5 mg) de palonosetrona, onde todos os pacientes receberam dexametasona oral no dia 1 (12 mg no grupo nepa e 20 mg no grupo de palonosetrona), observando que a porcentagem de pacientes com resposta completa (sem êmese) durante a fase tardia foi significativamente maior no grupo nepa (76,9%) quando se comparado ao grupo palonosetrona (69,5%), assim como nos percentuais no total (0-120h) (74,3% *versus* 66,6%) e fase aguda (0-24h) (88,4% *versus* 85%)<sup>18</sup>. O Akynzeo<sup>®</sup> foi aprovado pela ANVISA em dezembro de 2017, onde já se encontra disponível para o uso no Brasil<sup>19</sup>.

O rolapitanto é também um antagonista do receptor de NK<sub>1</sub> que foi aprovado em 2015 pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos e até o momento, não foi aprovado no Brasil. Em dois estudos clínicos de fase III, que compararam os pacientes que receberam rolapitanto de 180 mg combinado a granisetrona e dexametasona a outro grupo em que administraram somente granisetrona e dexametasona, em pacientes que receberam quimioterapia baseada em cisplatina. Em todos os pacientes foram administrados granisetrona e dexametasona. Em ambos os ensaios, a adição de rolapitanto melhorou a taxa de não vômito e do não uso de medicação de resgate no período de 24 a 120 horas. Em uma análise agrupada, a resposta completa foi de 71% com o rolapitanto e de 60% com o placebo. A resposta completa também foi maior com o rolapitanto nos períodos de 0 a 24 horas e 0 a 120 horas, contudo esses resultados foram estatisticamente significativos em apenas um dos ensaios<sup>9</sup>.

#### 4 CONCLUSÃO

Náuseas e vômitos ainda permanecem como um dos efeitos colaterais mais significativos no que diz respeito ao tratamento com quimioterápicos antineoplásicos por interferir na qualidade de vida do paciente com câncer.

Atualmente, no mercado, estão disponíveis diversos medicamentos antieméticos que apresentam segurança e eficácia comprovada por estudos científicos sólidos e indicações consolidadas por consenso da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos e *guidelines* publicados pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO). A escolha adequada destes fármacos, de forma isolada ou combinada, requer conhecimento do potencial emético dos antineoplásicos elencados no tratamento do paciente com câncer, a fim de garantir melhor manejo sobre a êmese e, dessa forma, aprimorar a adesão e os desfechos clínicos.

## REFERÊNCIAS

1. Gozzo TO, Moysés AMB, Pamina RS, Almeida A M. Náuseas, vômitos e qualidade de vida de mulheres com câncer de mama em tratamento quimioterápico. *Rev Gaúcha Enferm* 2013 set ; 34 ( 3 ): 110-116.
2. Associação Brasileira de Cuidados Paliativos. Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos em Cuidados Paliativos. *Rev Bras Cuid Paliat*. 2011 3(3 Supl 2):3-25.
3. Almeida RGL, Pontes ACAA, Cardoso DA, Carrera JS, Maia CSF. O manejo da êmese em uma unidade oncológica: a necessidade da intervenção farmacêutica em tempo real. *Rev Bras Cancerol* 2015 ago; 2 (61): 115-121.
4. Castro MC, Araújo SA, Mendes TR, Vilarinho GS, Mendonça MAO. Effectiveness of antiemetics in control of antineoplastic chemotherapy-induced emesis at home. *Acta paul. enferm*. 2014 Out; 27( 5 ): 412-418.
5. Bonassa EMA, Gato MIR. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos*. 4 ed. São Paulo: Atheneu; 2012. p. 320-455.
6. Hesketh PJ. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* . 2008 jun; 358 (23): 2482-2894.
7. Almeida, JRC. Farmacêutico em oncologia: uma nova realidade. In: Rotea Junior W. *Toxicidade dos Antineoplásicos*. 2 ed. São Paulo: Atheneu; 2010. p. 137-151.
8. Castilhos MCR, Borella M. Uso de antieméticos no tratamento de náuseas e vômitos em pacientes oncológicos. *Infarma*, 2011 dez; 23 (9/12): 53-57.
9. Hesketh PJ *et al*. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35 (38): 3240-3261.
10. Becker J, Nardin, JM. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2011 dez; 2 (3): 18-22.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 156, de 5 de maio de 2017. Inclusão, alteração e exclusão de Denominações Comuns Brasileiras – DCB, na lista completa das DCB da Anvisa. *Diário Oficial da União* 8 mai 2017; seção 1.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 98, de 20 de novembro de 2000. Atualização das listas de substâncias de sujeito a controle especial. *Diário Oficial da União* 22 nov 2000; seção 1.
13. Nimwirapan M, Yoodee J, Permsuwan U. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Oncology*, 2017 fev; 112: 113-125.

14. Oyama K *et al.* Evaluation of the efficacy of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with gastric cancer treated with S-1 plus cisplatin. *Int J Clin Oncol.* 2016 jun, 21 (3): 483-490.
15. Gralla R *et al.* Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol.* 2003 out. 14 (10): 1570-1577.
16. Saito M *et al.* Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009 fev. 10 (2): 115-124.
17. Hesketh PJ *et al.* The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003 nov. 15 (21): 4112-4119.
18. Aapro M *et al.* A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitane and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol,* 2014 jul. 25 (7): 1328-1333.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). [acesso em 20 fev 2021]. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset\\_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovada-lenalidomida-e-mais-3-tratamentos-para-cancer/219201/pop\\_up?\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_viewMode=print&\\_101\\_INSTANCE\\_FXrpx9qY7FbU\\_languageId=pt\\_BR](http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/aprovada-lenalidomida-e-mais-3-tratamentos-para-cancer/219201/pop_up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=pt_BR).