



Estudo da oferta de medicamentos antieméticos para abordagem de náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos no Brasil

AMENO, A.J.S* e REIS, A.M.M.

Departamento de Produtos Farmacêuticos, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte-MG, Brasil.

***Autor correspondente:** Ana Júlia Souza Ameno

Rua São Marcos, 71. Bairro Sagrada Família, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP 31035-450

E-mail: anajulia.ameno@hotmail.com | Telefone: (31)99977-4298

DOI: <https://doi.org/10.29327/226760.2.2-4>

Recebido em 07/08/2019; Aceito em 13/08/2020

RESUMO

Náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos (NVIA) são eventos adversos com impactos negativos para a qualidade de vida do paciente com câncer e que podem contribuir para a não adesão ao tratamento. O presente trabalho por ser um estudo de análise de oferta propicia conhecer o perfil dos medicamentos disponíveis para uso em um sistema de saúde e tem como objetivo analisar a oferta de antieméticos para NVIA registrados na Anvisa Identificou-se, no site WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology, os fármacos disponíveis para uso na prática clínica incluídos no grupo A04A – Antieméticos e Antinauseantes da classificação ATC, pesquisou-se na base eletrônica “Consulta de Produtos Regularizados - Medicamentos” da Anvisa os fármacos do grupo A04A com medicamentos registrados, suas formas farmacêuticas e a disponibilidade de genéricos. Realizou-se pesquisa bibliográfica para identificar diretrizes clínicas de abordagem de NVIA e os fármacos preconizados. No exterior, quatro sociedades científicas de oncologia (ASCO, MASC/ESMO, NCCN e SEOM) disponibilizam diretrizes clínicas. No Brasil, estão registrados medicamentos das principais classes para o tratamento de NVIA. Embora não tenha sido identificada a publicação de diretriz elaborada por sociedades científicas brasileiras, existem recursos compatíveis com as recomendações das diretrizes internacionais para abordagem adequada das NVIA. Os serviços de oncologia devem selecionar os antieméticos fundamentados nas diretrizes internacionais, considerando custo para o sistema de saúde, a efetividade e a segurança.

Palavras-chave: Diretrizes. Antieméticos. Profilaxia. Antineoplásicos. Risco emético. Esquema emetogênico.

ABSTRACT

Antineoplastic-induced nausea and vomiting (AINV) are adverse events with negatively impact on the quality of life of cancer patients and may contribute to non-adherence to treatment. The present investigation is a study of availability analyses that offers the opportunity to know the profile of medicines available for use in a health system and aims to analyze the supply of antiemetics for AINV registered in Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa). The drugs available for use in clinical practice included in group A04A - Antiemetics and Antinauseants of the ATC classification were identified on the site WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology and was searched in the electronic base “Consultation of Regularized Products - Drugs” from ANVISA the drugs of the group A04A registered, their pharmaceutical forms and the availability of Generic. Bibliographic research was conducted to identify clinical guidelines for the treatment of AINV and the recommended drugs. Abroad, four scientific societies of oncology (ASCO, MASC / ESMO, NCCN and SEOM) provide clinical guidelines. In Brazil, drugs from all major classes are registered for the treatment of AINV. Thus, although the guideline publication elaborated by Brazilian scientific societies has not been identified, there are resources compatible with the recommendations of the international guidelines for adequate approach to the AINV. Oncology services should select antiemetics based on international guidelines, taking into account cost to the health system, effectiveness and safety.

Keywords: Guidelines. Antiemetics. Prophylaxis. Antineoplastic agents. Emetic risk. Emetogenic scheme.



1 INTRODUÇÃO

O câncer é considerado a segunda maior causa de mortes no âmbito mundial (OMS, 2018). No Brasil, entre os anos de 2014 e 2015, 500 mil novos casos da doença foram constatados, inserindo o Brasil entre os países de maior ocorrência da patologia (PANIS *et al.*, 2018).

A explicação para este crescimento está na maior exposição dos indivíduos aos fatores de risco cancerígenos. A redefinição dos padrões de vida, a partir da uniformização das condições de trabalho, nutrição e consumo desencadeado pelo processo global de industrialização, tem reflexos importantes no perfil epidemiológico das populações. As alterações demográficas, com redução das taxas de mortalidade e natalidade, indicam o prolongamento da expectativa de vida e o envelhecimento populacional, levando ao aumento da incidência de doenças crônico-degenerativas, especialmente as cardiovasculares e o câncer. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer estimou 324.580 novos casos de câncer em homens e 310.300 em mulheres no ano de 2018 (INCA, 2019).

O câncer constitui assim, problema de saúde pública para o mundo desenvolvido e também para nações em desenvolvimento como o Brasil, tornando necessário ações preventivas e curativas. A terapia antineoplásica clássica constitui-se em modalidade terapêutica amplamente utilizada e promissora contra o câncer, um tratamento sistêmico, ainda com baixa especificidade para destruição exclusiva das células neoplásicas, gerando assim, grande número de reações adversas (BERTOLAZZI, 2015).

As reações adversas mais observadas em pacientes em tratamento de câncer são as Náuseas e Vômitos Induzidos por Antineoplásicos (NVIA), observados em cerca de 60% dos pacientes. Tais efeitos podem afetar o estado emocional, gerar complicações como desidratação, desequilíbrio eletrolítico, desnutrição

e deficiências vitamínicas e interferir na adesão ao tratamento devido ao desconforto físico e psicológico que geram ao paciente e em suas atividades diárias, sendo necessário então um acompanhamento farmacológico condizente com o quadro clínico (GOZZO *et al.*, 2014).

Há vários fatores individuais do paciente que condicionam o risco das NVIA: o risco é maior em mulheres do que em homens, há maior incidência em jovens (< 50 anos) do que em pacientes idosos e é reduzido em pacientes com consumo de álcool elevado. A experiência anterior de NVIA é outro fator de risco (ETTINGER *et al.*, 2017).

Cerca de 70 a 80 % dos pacientes que recebem antineoplásicos estão em risco de NVIA, sendo vários os fatores que estão na gênese deste risco: emetogenicidade do esquema antineoplásico, dependendo dos agentes antineoplásicos utilizados, via de administração e dose. O sistema de classificação amplamente utilizado baseia-se na frequência da êmese associada a um determinado antineoplásico, sem receber prescrição para profilaxia da NVIA. Dessa forma os antineoplásicos são classificados em: i. altamente emetizante que apresentam um risco de NVIA > 90 %, ii. moderadamente emetogênico, cujo risco é 30 a 90 %, iii. baixo risco emetogênico, de 10 a 30 % e iv. risco mínimo < 10 % (ETTINGER *et al.*, 2017).

Com o intuito de diminuir a não adesão ao tratamento do câncer e aumentar o bem-estar do paciente oncológico, são utilizados medicamentos antieméticos conjuntamente ao tratamento. Seu emprego adequado pode prevenir ou tratar a NVIA. O objetivo principal de qualquer tratamento antiemético é prevenir de forma completa o surgimento das náuseas e vômitos. Entretanto, apesar dos avanços observados, este objetivo é difícil de ser alcançado e as NVIA permanecem como as reações adversas mais frequentes nos pacientes que recebem antineoplásicos (BECKER; NARDIN, 2011 e NAVARI; AAPRO, 2016).



De acordo com Lau *et al* (2016), foram realizados estudos e criados novos recursos importantes no tratamento profilático das NVIA. Os medicamentos disponíveis atualmente incluem os antagonistas dopaminérgicos, corticoides, antagonistas dos receptores de serotonina (5-HT₃), os benzodiazepínicos e os antagonistas dos receptores da neurocinina (NK-1).

O risco emético relacionado a cada tratamento, assim como os fatores individuais dos pacientes e todos os avanços dos medicamentos antieméticos, impulsionam o desenvolvimento de diretrizes terapêuticas e de protocolos pelas principais sociedades científicas de oncologia. O objetivo deste trabalho, portanto, é identificar os medicamentos antieméticos disponíveis no Brasil, aplicabilidade e a inclusão em protocolos e diretrizes terapêuticas nacionais ou internacionais. Como objetivo secundário, classificar os fármacos antineoplásicos segundo o grau de emetogenicidade.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo exploratório e descritivo que realiza uma análise da oferta de medicamentos, tipo de estudo de utilização que permite conhecer o perfil dos fármacos registrados e da informação oferecida a uma determinada comunidade (PÁDUA, 2013).

Identificou-se no site do *WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health* (WHO, 2019) os fármacos disponíveis para uso na prática clínica incluídos no grupo A04A – Antieméticos e Antinauseantes (A04AA antagonistas do receptor 5-HT₃ de serotonina e A04AD outros antieméticos) da classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC). Para identificar os fármacos pesquisou-se o quinto nível da classificação ATC que informa a substância química.

A etapa seguinte foi a identificação da Denominação Comum Brasileira (DCB) dos fármacos por meio

de consulta à lista DCB 2019 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. (ANVISA, 2019a). A comercialização de medicamentos contendo fármacos do grupo A04A da ATC foi verificada na base eletrônica “Consulta de Produtos Regularizados - Medicamentos” (ANVISA, 2019b).

A pesquisa na base de dados da Anvisa foi realizada usando a DCB dos fármacos incluídos no grupo A04A da ATC. Nas listas de produtos registrados coletou-se, também, informações sobre situação do registro e existência de medicamentos genéricos. Elaborou-se um instrumento para coleta de dados abrangendo informações relativas às características dos fármacos, medicamentos comercializados, formas farmacêuticas disponíveis.

Realizou-se uma pesquisa bibliográfica no Pubmed visando reunir informações relacionadas à doença (câncer) e sua semiologia, usando a seguinte estratégia de busca (*agents, antiemetic or antiemesis or antiemetic and (cancer or oncology or neoplasms) and guidelines and (vomiting or nausea)*). A pesquisa na Lilacs foi elaborada adotando a estratégia: (*agentes antieméticos or antiemese or antiemético and (câncer ou oncologia ou neoplasia) and (guideline or diretriz or protocolo) and (vômito or náusea)*).

As diretrizes identificadas na pesquisa bibliográfica foram analisadas para coleta das seguintes informações: categorização da êmese (aguda, tardia, *breakthrough* – o termo estrangeiro refere-se a uma êmese de escape relativa ao tratamento), antiemético e medicamento adjuvante recomendados. Verificou-se também a classificação do risco emetogênico dos antineoplásicos. Foram incluídos no estudo diretrizes publicadas nos últimos cinco anos. Identificou-se, na base de dados de medicamentos da Anvisa, os fármacos antineoplásicos registrados no Brasil, usando a opção de pesquisa por classe terapêutica. Realizou-se a classificação do risco emetogênico segundo as diretrizes internacionais. As informações

coletadas foram digitadas em planilhas de *Excell*®2010.

3 RESULTADOS

Na consulta ao site do WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health para pesquisar fármacos antieméticos e antinauseantes disponíveis para uso na prática clínica, identificaram-se cinco fármacos e uma associação classificados no grupo 04AA (antagonistas do receptor 5-HT3) e 10 fármacos e duas associações no grupo A04AD (outros antieméticos). A relação dos fármacos identificados está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 - Fármacos e associados listados no site do WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health, contendo fármacos do grupo A04A Antieméticos e antinauseantes da classificação ATC

FORMA FARMACÊUTICA						
Fármaco	Registro ANVISA	Parenteral	Sólido de uso oral	Líquido de uso oral	Sistema transdérmico	Genérico
A04AA Antagonistas da Serotonina (5-HT3)						
ondansetrona	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM
granisetrona	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM
tropisetrona	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
dolasetrona	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
palonosetrona	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM
palonosetrona, associação	SIM ¹	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
A04AD Outros Antieméticos e antinauseantes						
escopolamina	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
oxalato de cério	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
clorobutanol	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
metopimazina	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
dronabinol	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
nabilona	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
aprepitanto	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO
fosaprepitanto dimeglumina	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO
casopitanto	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
rolapitanto	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
escopolamina, associação	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
clorobutanol, associação	NÃO	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.

¹ Palonosetrona + Netupitanto **N.A.:** Não se aplica



Dentre os fármacos classificados no grupo 04AA, apenas a dolasetrona não possui especialidade farmacêutica registrada na Anvisa. Todos os medicamentos desse grupo registrados na Anvisa estão disponíveis na forma parenteral, com exceção da associação de palonosetrona com netupitanto, que é apresentada na forma de sólido oral. Tal associação e a tropisetrona são os únicos que não apresentam registro como genérico. No que se relaciona aos fármacos classificados no grupo A04AD, somente dois antagonistas da neurocinina-1 (aprepitanto e fosaprepitanto) estão registrados na Anvisa, sendo as especialidades farmacêuticas comercializadas apenas como fármacos de referência.

Na pesquisa bibliográfica, identificaram-se as seguintes diretrizes internacionais para tratamento da NVIA: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), European Society for Medical Oncology (ESMO) e Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Não foi identificado diretriz elaborada por sociedades científicas brasileiras. Na Tabela 2 são identificados alguns dos principais Antineoplásicos Orais sendo exemplificados de acordo com seu Risco Emético. Estes foram classificados pelo risco emetogênico segundo as diretrizes para tratamento da NVIA identificadas.

Por meio da pesquisa por classe terapêutica no site da Anvisa, identificaram-se 103 antineoplásicos registrados no Brasil. A informação sobre risco emetogênico está disponível nas diretrizes internacionais para 95, 1% dos fármacos disponíveis na Anvisa. Destes, 25, 5 % foram classificados como risco mínimo, 44, 9 % risco baixo, 10, 2 % moderado e 2, 0 % como alto risco. 17, 4 % possuem diferentes classificações dos riscos emetogênicos, de acordo com variação de doses e/ou via de administração.

Os fármacos antieméticos recomendados nas diretrizes identificadas na pesquisa bibliográfica estão representados em verde, e aqueles não recomendados em vermelho, ambos descritos na Tabela 3. Foram apresentados segundo a classificação da êmese (aguda, tardia e *Breakthrough*) e grau emetogênico do esquema.

Para profilaxia de náuseas e vômitos agudos induzidos por antineoplásicos com alto poder emetogênico (Tabela 3), predomina o esquema quádruplo. Tal esquema consiste em um antagonista de serotonina, um antagonista de NK-1, dexametasona e olanzapina. É recomendado por ASCO, NCCN e MASCC/ESMO. Apenas SEOM não faz tal recomendação, optando por esquemas tríplexes (retirando a olanzapina ou o antagonista de NK-1). NCCN também apresenta os esquemas tríplexes como opção, bem como MASCC/ESMO recomenda-os para tratamentos com AC, excluindo os cânceres de mama.

Para as náuseas e vômitos tardios induzidos por antineoplásicos com alto poder emetogênico, o esquema mais recomendado é o de dexametasona e aprepitanto (se houver sido utilizado no primeiro dia). Apenas ASCO não apresenta tal recomendação, optando por olanzapina e aprepitanto (se houver sido utilizado no primeiro dia) e dexametasona apenas em pacientes tratados com cisplatina ou esquemas não AC. O uso de olanzapina também é recomendado por NCCN e SEOM. MASCC/ESMO é a única diretriz que recomenda a metoclopramida (para tratamentos não AC).

Quanto à profilaxia de náuseas e vômitos agudos induzidos por antineoplásicos com poder emetogênico moderado, todas as diretrizes recomendam o uso de dexametasona e um antagonista de serotonina. Apresentam como opção também, com exceção do SEOM, o uso dos dois medicamentos com a inclusão de um antagonista de



TABELA 2: RISCO EMÉTICO DOS ANTINEOPLÁSTICOS ORAIS

ALTO > 90 % frequência de emese	MODERADO < 30-90 % frequência de emese	BAIXO 10-30 % frequência de emese	MÍNIMO <10 % frequência de emese
Hexametilmelamina ^{2, 3, 4} Procarbazina ^{2, 3, 4**}	Altretamina ¹ Bussulfano (≥4 mg/d) ¹ • Ceritinibe ^{1, 2} Crizotinibe ^{1, 2} • Ciclofosfamida (≥100 mg/m ² /d) ^{1, 2, 3, 4} • Enasidenib ¹ Estramustina ¹ Imatinib ^{2, 3, 4*} • Lenvatinibe ^{1, 2} • Lomustina ¹ Midostaurin ¹ • Mitotano ¹ • Niraparib ¹ Panobinostat ^{1*} Procarbazina ¹ Rucaparibe ¹ Temozolomida (> 75 mg/m ² /d) ^{1, 2, 3, 3} • Trifluridina / tipiracil ^{1, 2} Vinorelbina ^{2, 3} •	Abemaciclibe ¹ Afatinib ^{1, 2, 3} • Alectinib ^{1, 2} • Axitinib ^{1, 2, 3} • Bexaroteno ¹ Brigatinibe ¹ Bosutinibe ^{1*} Bussulfano (<4 mg / d) ¹ • Cabozantinib ^{1*} Capecitabina ^{1, 2, 3, 4} • Cobimetinibe ^{1, 2} • Ciclofosfamida (<100 mg/m ² /d) ¹ • Dasatinibe ^{1, 2, 3} • Dabrafenib ^{1, 2, 3} • Everolimus ^{1, 2, 3} • Fludarabina ^{1, 2, 3, 4} • Ibrutinibe ^{1, 2, 3} • Idelalisib ^{1, 2, 3} Olaparibe ^{2, 3***} • Ixazomibe ^{1, 2} • Lapatinibe ^{1, 2, 3} • Lenalidomida ^{1, 2, 3} Mercaptopurina ¹ Nilotinibe ^{1, 2, 3} • Neratinib ¹ Osimertinibe ^{1, 2} • Palbociclibe ^{1, 2} • Pazopanib ^{1, 2, 3} •	Bussulfano ² • Clorambucil ^{2, 3, 4} • Erlotinib ^{2, 3} • Gefitinib ^{2, 3, 4} • Hidroxiureia ^{2, 3, 4} • Melfalano ^{2, 3} • Metotrexato ^{2, 3, 4} • Pomalidomida ^{2, 3} Ruxolitinibe ^{2, 3} • Sorafenibe ^{2, 3} • 6-Thioguanina ^{2, 3} • Vemurafenib ^{2, 3} • Vismodegibe ^{2, 3} • Mostarda de L- fenilalanina

N 2018,² ASCO,³ MASCC/ESMO,⁴ SEOM; * classificado como risco baixo pelo NCCN; ** classificado como risco moderado pelo NCCN; *** classificado como risco moderado pelo NCCN e pelo SEOM; • registrados na ANVISA

Tabela 3: Profilaxia de náuseas e vômitos agudos induzidos por antineoplásicos com alto poder emetogênico

Diretrizes	Antagonistas de serotonina	Antagonistas de NK-1	Dexam.	Olanzap.	BZDP	Canab.
ASCO	DOLASETRONA, GRANISETRONA, ONDANSETRONA, PALONOSETRONA, TROPISETRONA OU RAMOSETRONA	APREPITANTO, FOSAPREPITANTO, NEPA, FOSNETUPITANTO/ PALONOSETRONA OU ROLAPITANTO				
NCCN Opção A	DOLASETRONA, GRANISETRONA, ONDANSETRONA OU PALONOSETRONA	APREPITANTO, FOSAPREPITANTO, NEPA, FOSNETUPITANTO/P ALONOSETRONA OU ROLAPITANTO				
Opção B	PALONOSETRONA					
Opção C	DOLASETRONA, GRANISETRONA, ONDANSETRONA OU PALONOSETRONA	APREPITANTO, FOSAPREPITANTO, NEPA, FOSNETUPITANTO/ PALONOSETRONA OU ROLAPITANTO				
MASCC/ESMO		APREPITANTO, FOSAPREPITANTO, NEPA OU ROLAPITANTO		EM PACIENTES TRATADOS COM TERAPIA ALTAMENTE EMETOGÊNICA NÃO-AC OU MULHERES COM CÂNCER DE MAMA TRATADAS COM AC		
SEOM Opção A		APREPITANTO OU FOSAPREPITANTO				
Opção B	NEPA					
Opção C	PALONOSETRONA					

AC – Antraciclinas + ciclofosfamida; NEPA – Netupitanto + Palonosetrona

NK-1. NCCN indica ainda a olanzapina como opção de inclusão no esquema duplo anteriormente citado e SEOM tanto no esquema duplo como no tríplice.

Para náuseas e vômitos tardios induzidos por antineoplásicos com poder emetogênico moderado. Todas as diretrizes recomendam o uso de dexametasona como agente único nos dias 2 e 3. A NCCN apresenta o uso de um antagonista de serotonina como alternativa a tal medicamento.

SEOM também cita os antagonistas de serotonina como opção, mas em conjunto com a olanzapina. Com exceção da ASCO, todos indicam, caso tenha sido utilizado no primeiro dia, a manutenção do aprepitanto. Porém, tal recomendação é feita em conjunto a outros medicamentos, que diferenciam de acordo com cada diretriz.

Como recomendação para profilaxia de náuseas e vômitos agudos induzidos por antineoplásicos



com baixo poder emetogênico, novamente a dexametasona como agente único aparece em todas as diretrizes. O uso de um antagonista de serotonina também é uma opção comum a todos. Com exceção da ASCO, todas as outras diretrizes apresentam como alternativa o uso de um antagonista de dopamina. Por fim, apenas a NCCN expõe a possibilidade de acrescentar um benzodiazepínico a todas as suas opções apresentadas.

Para a profilaxia de náuseas e vômitos tardios induzidos por antineoplásicos com baixo poder emetogênico e as terapias antineoplásicas de mínimo risco emético, todas as diretrizes têm um consenso. Recomenda-se que não seja administrado nenhum antiemético em ambos os casos.

Para as *Breakthrough* náuseas e vômitos, as quatro diretrizes recomendam a olanzapina. Benzodiazepínicos e antagonistas de dopamina são apresentados como opções por todas as diretrizes, com exceção de MASCC/ESMO. Os canabinóides são recomendados por ASCO e NCCN, entretanto pela pesquisa ficou claro que estes ainda necessitam ser mais satisfatoriamente estudados.

4 DISCUSSÃO

No Brasil, encontram-se fármacos das principais classes para o tratamento de NVIA registrados. Estes estão disponíveis principalmente na forma farmacêutica parenteral, seguida dos sólidos orais e menos frequentemente, na forma transdérmica. Dessa forma, embora não tenha sido identificada a publicação de nenhuma diretriz elaborada por sociedades científicas brasileiras, existem recursos compatíveis com as recomendações das diretrizes internacionais para uma abordagem adequada das NVIA.

Em relação aos antagonistas da serotonina (5-HT₃), os principais fármacos registrados na Anvisa são ondansetrona, granisetrona, tropisetrona e palonosetrona. A ondansetrona é o fármaco

mais antigo da classe, incorporado à prática da prevenção da NVIA desde 1991, quando foi aprovado pela Food & Drug Administration (FDA). Ganhou espaço no mercado por apresentar, associado à dexametasona, efetividade e segurança superiores à metoclopramida, muito utilizada anteriormente (NAVARI; AAPRO, 2016).

O segundo antagonista da serotonina aprovado pela FDA como profilaxia de NVIA foi a granisetrona, em 1997. Estudos realizados demonstram que tal medicamento e a ondansetrona apresentam eficácia similares quando avaliados em monoterapia e em combinação com a dexametasona (NAVARI *et al*, 2016). Também apresentam perfil de segurança semelhante. Ambos são bem tolerados e apresentam como reações adversas mais comuns cefaleia e constipação.

A palonosetrona foi aprovada pelo FDA em 2003 como o primeiro antiemético para prevenção de vômitos agudos e tardios (HESKET, 2008 e WARR, 2008). Este fármaco, considerado de segunda geração, possui maior afinidade com os receptores 5-HT₃ e tem um tempo de meia-vida maior em comparação com os outros antagonistas 5-HT₃, resultando em uma maior taxa de prevenção da NVIA (NAVARI, 2009). Por outro lado, embora as reações adversas apresentadas sejam semelhantes, ocorrem de maneira mais frequente.

Os fármacos mais recentes da classe, rolapitanto e netupitanto associado à palonosetrona, foram aprovados em 2015. O netupitanto tem uma meia-vida maior que os anteriores (90 horas), alta afinidade de ligação e permite a administração de menores doses de dexametasona. O rolapitanto apresenta também meia-vida longa, de 180 horas. Dessa forma, levam a uma melhora substancial na profilaxia de emese induzida por antineoplásicos, especialmente durante a fase tardia (NAVARI; AAPRO, 2016).

Em 2017, a olanzapina foi incorporada às diretrizes antieméticas da NCCN. Estudos mostraram que o fármaco, em combinação com um antagonista



dos receptores 5-HT₃ e dexametasona, é eficaz no controle da emese induzida por antineoplásicos, tanto aguda quanto tardia, em pacientes que estão sendo tratados com drogas altamente ou moderadamente emetogênicas. Apresenta efetividade semelhante ao aprepitanto quando ambos estão em combinação com palonosetrona e dexametasona (NAVARI *et al*, 2016).

Quanto aos medicamentos adjuvantes, no Brasil, apenas os benzodiazepínicos estão disponíveis. Ainda há poucos estudos sobre o uso de canabinóides para profilaxia de NVIA e existe grande rigor relacionado ao uso desses fármacos no país. Além disso, o mecanismo antiemético dos benzodiazepínicos está relacionado com efeitos de sedação, redução de ansiedade e de depressão do centro do vômito e os canabinóides apresentam efeitos como taquicardia, alterações no humor (riso fácil) e na retirada brusca, a síndrome de abstinência, tornando seu uso ainda mais delicado e exigindo novos estudos (BECKER; NARDIN, 2011).

Em geral, as diretrizes internacionais analisadas no presente estudo, fazem recomendações semelhantes. A maior atualização e concordância é o uso do esquema quádruplo para a profilaxia de náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos de alto poder emetogênico. Trata-se da incorporação da olanzapina no esquema de um antagonista de serotonina, um antagonista NK-1 e dexametasona.

A NCCN incluiu pela primeira vez a olanzapina em suas recomendações como parte de sua atualização anterior em 2017. O esquema de quatro fármacos mostrou maior efetividade para a profilaxia de NVIA tanto aguda quanto tardia (NAVARI *et al*, 2016). Essa atualização ocorreu após as diretrizes MASCC/ESMO já terem sido atualizadas, recomendando também a olanzapina para as *Breakthrough* náuseas.

Quanto ao uso da dexametasona, é importante ressaltar que a recomendação das diretrizes

internacionais é por, no máximo, três ou quatro dias após a terapia antineoplásica. O uso do corticoesteróide é importante, além da atividade antiemetogênica, para evitar efeitos indesejáveis, como insônia, indigestão, agitação e acne (VARDY *et al*, 2006). Porém, seu uso prolongado pode causar imunossupressão, efeitos endocrinológicos (tendência à hiperglicemia, diabetes, Síndrome de Cushing, insuficiência aguda da suprarrenal), osteoporose, intolerância gástrica e diversos outros efeitos (PEREIRA *et al*, 2007).

Devido à falta de estudos e literatura complementares, as quatro diretrizes interacionais não recomendam antieméticos para a profilaxia de náuseas e vômitos tardios induzidos por antineoplásicos com baixo poder emetogênico. Da mesma forma, os antieméticos não são recomendados para esquemas de risco emético mínimos. Essa falta de evidência para o manejo da NVIA nesses cenários de risco baixo e mínimo indica uma área potencial de pesquisas futuras.

Quanto à classificação do risco emético dos antineoplásicos, nota-se que os fármacos que se enquadram em uma categoria de baixo risco incluem anticorpos monoclonais (como cetuximab, panitumumab, pertuzumab, ipilimumab, atezolizumab, bevacizumab, trastuzumab, nivolumab e pembrolizumab). São fármacos mais recentes, desenvolvidos a partir de novos estudos, com intuito de trazer para o mercado fármacos menos nocivos ao paciente. É importante ressaltar também que se deve avaliar o risco emetogênico não apenas dos fármacos isolados como também dos esquemas antineoplásicos. Isso porque, quando utilizados em combinação, formando diferentes esquemas, os antineoplásicos podem estar associados a diferentes riscos emetogênicos.

Dessa forma, não havendo diretriz elaborada por sociedades científicas brasileiras para profilaxia de NVIA, seria interessante, utilizar as diretrizes



internacionais disponíveis para a incorporação de novos fármacos nos serviços de saúde particulares e também no SUS, tendo o cuidado baseado em evidência como referencial. Visando, assim, maior bem-estar e conseqüentemente, adesão dos pacientes ao tratamento do câncer e trazendo também novas opções de fármacos e esquemas terapêuticos com melhor custo-benefício, buscando melhor utilização dos recursos de um sistema de saúde público.

O presente trabalho reafirma a importância de um tratamento adequado das náuseas e vômitos induzidos pela terapia antineoplásica, visando a qualidade de vida do paciente oncológico e sua adesão ao tratamento. Realiza análise ampla das diretrizes internacionais das NVIA disponíveis e extrai e unifica as informações, expondo as classificações de risco emetogênico dos antineoplásicos e os esquemas de tratamento de forma direcionada. Além de trazer a informação dos medicamentos envolvidos nos esquemas que estão registrados na Anvisa Dessa forma, contribui com os serviços de atenção oncológica, consistindo em fonte de estudo para a seleção adequada dos antieméticos, fundamentados em evidências práticas e nas diretrizes internacionais e considerando a disponibilidade no Brasil.

5 CONCLUSÃO

As recomendações fornecidas pela ASCO, NCCN, e MASCC / ESMO têm um grau de concordância alto e representam direcionamento adequado para os serviços de oncologia realizarem seleção de seus esquemas antieméticos. Os esquemas de risco emético baixo (êmetose tardia) e mínimo são potenciais áreas de pesquisas futuras por ainda não possuírem recomendações específicas.

Os medicamentos adjuvantes como os benzodiazepínicos e os canabinóides demandam também novas pesquisas quanto ao manejo de

náuseas e vômitos induzidos por antineoplásicos para efetiva incorporação nos serviços de saúde. No Brasil, estão disponíveis fármacos representantes das principais classes terapêuticas preconizadas para a profilaxia da NVIA. Dessa forma, existem recursos satisfatórios para realizar abordagem apropriada das NVIA baseada nas diretrizes internacionais.

REFERÊNCIAS

ANVISA: DCB – Denominações Comuns Brasileiras. Disponível em:

<<http://portal.anvisa.gov.br/denominacao-comum-brasileira>> Consultado em fevereiro de 2019.

ANVISA: Consulta a produtos registrados - medicamentos. Disponível em:

<<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>> Consultado em fevereiro de 2019.

AZEVEDO, G.; NORONHA, P.; ALMEIDA, M. A SITUAÇÃO DO CÂNCER NO BRASIL. Ministério da Saúde, 2006.

BECKER, J.; NARDIN, J.M. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos. R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo, 2 (3): 18-22, 2011.

BERTOLAZZI, S.C.; LANZA, M.V.C.; BITENCOURT, E.C.; CANILLE, R.M.S.; OLIVEIRA K.A.; FERNANDEZ, F.L.C. Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. Arq. Ciênc. Saúde, 22 (3): 84-90, 2015

ETTINGER, D.S.; BERGER, M.J.; ASTON, J.; BARBOUR, S.; BERGSBARKEN, J.; BIERMAN, P.J. Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, 2 (15): 883-893, 2017.

FRANCISCO, M.R.F. Abordagem não farmacológica no controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Onconews, 2 (6): 12-16, 2008.

GOZZO, T.O.; SOUZA, S.G.; MOYSÉS, A.M.B.; PANOBIANCO, M.S.; ALMEIDA, A.M. Ocorrência e manejo de náusea e vômito no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. Revista Gaúcha de Enfermagem, 35 (3): 117-123, 2014.

HESKETH, P.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. N. Engl. J. Med: 358: 2482-2494, 2008.

INCA: INCIDÊNCIA DO CÂNCER NO BRASIL: ESTIMATIVA 2018. Disponível em:



<<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/casos-taxas-brasil.asp>> Consultado em fevereiro de 2019.

LAU, T.; YIP, C.; YEO, W. State of the Art Antiemetic Therapy for Cancer Patients. *Curr Oncol Rep*, 18 (2): 1-8, 2016.

NAVARI, R.M. Antiemetic Control: toward a new standard of care for emetogenic chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*, 10 (4): 629-644, 2009.

NAVARI, R.; AAPRO, M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*, 374: 1356-67, 2016.

NAVARI, R.; QIN, R.; RUDDY, K.J.; LIU, H.; POWELL, S.F.; BAJAJ, M.; DIETRICH, L.; BIGGS, D.; LOPRINZI, C.L.; Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 375: 134-142, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094> Acesso em fevereiro de 2019.

PÁDUA, C.A. Aspectos conceituais e abordagens metodológicas em farmacoepidemiologia. In: Acurcio FA (org). *Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia*. Belo Horizonte: Coopmed; 75-112, 2013.

PANIS, C.; KAWASAKI, A.C.B.; PASCOTTO, C.R.; JUSTINA, E.Y.D.; VICENTINI, G.E.; LUCIO, L.C.; PRATES, R.T.C. Revisão crítica da mortalidade por câncer usando registros hospitalares e anos potenciais de vida perdidos. *Publicação Oficial do Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert*

Einstein, 16: 1-7, 2018.

PEREIRA, A.L.; BOLZANI, F.; STEFANI, M.; CHARLÍN, R. Systemic corticosteroids: A review. *Med Cutan Iber Lat Am*, 35 (1): 35-50, 2007.

VARDY, J.; CHIEW, K.S.; GALICA, J.; POND, G.R.; TANNOCK, I.F. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 94: 1011-1015, 2006.

WARR, D.G. Chemotherapy and cancer - related nausea and vomiting. *Current Oncology*, 15 (1): 1-9, 2008.

WHO COLLABORATING CENTER FOR DRUG STATISTICS METHODOLOGY NORWEGIAN INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH: ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS A04A. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A04A> Consultado em fevereiro de 2019.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

CONSIDERAÇÕES

O presente artigo foi construído e baseado em Monografia de Conclusão de Curso, para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia, apresentada ao Colegiado de Coordenação Didática do Curso de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais e aprovado em 21 de maio de 2019.