

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



centro hospitalar
do Porto

DISSERTAÇÃO

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Terapêutica Anti-Emética no Cancro

Inês Silva Rolla

Mestrado Integrado em Medicina – 6º ano

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

ORIENTADORA

Dra. Cristina Isabel Marinho Silva Carvalho

Porto 2011/2012

Índice

Resumo	3
Abstract	4
Introdução.....	5
Mecanismo do vômito	7
Classificação da emese	9
Factores de risco	11
Classificação do potencial emético dos agentes quimioterápicos	13
Terapêutica anti-emética.....	17
Indicações para profilaxia e tratamento anti-emético	23
Náuseas e vômitos induzidos pela radioterapia	27
Discussão	29
Conclusão.....	32
Agradecimentos	33
Bibliografia	34

RESUMO

Introdução

A doença oncológica é um problema actual transversal a todas as faixas etárias. Actualmente estão disponíveis estratégias terapêuticas capazes de um controlo eficaz, existindo muitas vezes uma possibilidade de cura. No entanto, a abordagem passa frequentemente por tratamentos agressivos com efeitos laterais importantes para os pacientes oncológicos. Como exemplo destes efeitos adversos, destacam-se as náuseas e vômitos induzidos pelos agentes quimioterápicos e pela radioterapia, que condicionam importantes repercussões na qualidade de vida dos doentes.

Dado tratar-se de efeitos adversos potencialmente evitáveis, a profilaxia eficaz constitui a base da abordagem das náuseas e vômitos em contexto oncológico. Neste sentido, inúmeros avanços foram feitos nas últimas décadas, com investigação de novos fármacos anti-eméticos e com a elaboração de *guidelines* estruturadas consoante o potencial emético do agente ou combinação de agentes quimioterápicos.

Objectivos

Esta revisão bibliográfica tem como objectivo sistematizar os conhecimentos actuais sobre anti-emese no contexto de quimioterapia e radioterapia. Será efectuada uma breve abordagem do mecanismo fisiopatológico do vômito, dos diversos tipos de emese e da classificação dos agentes quimioterápicos em relação ao seu potencial emético. Pretende também rever as recomendações actuais para a terapêutica anti-emética, discutindo os mecanismos envolvidos e os fármacos disponíveis para fazer face a este problema. Serão também discutidas as limitações ainda existentes e novas abordagens em estudo.

Palavras-chave

Anti-emese, náuseas, vômitos, quimioterapia, radioterapia, efeitos laterais, cancro.

ABSTRACT

Introduction

The cancer disease is a current problem that cuts across all age groups. Nowadays, there are therapeutic strategies available which are capable of effective control, making possible a cure. However, this approach is often aggressive, with significant side effects to patients. As an example of these adverse effects, there are the nausea and vomiting induced by chemotherapeutic agents and radiotherapy, which have an important impact on quality of life of patients.

Since these effects are potentially preventable, the effective prophylaxis is the basis of the approach of nausea and vomiting in cancer context. In this sense, many advances have been made in recent decades, including the research of new anti-emetics and the drafting of guidelines structured according to the potential emetic of each agent or combination of agents.

Objectives

This literature review aims to systematize the current knowledge on anti-emesis in the context of chemotherapy and radiotherapy. There will be a brief overview of the pathophysiological mechanism of vomiting, the various types of emesis and classification of chemotherapeutic agents in according to its potential emetic. This also intends to review the current recommendations for anti-emetic therapy, discussing the mechanisms involved and the drugs available to deal with this problem. There will also be a discussion about the limitations that still remain and the new approaches in the study.

Keywords

Anti-emesis, nausea, vomiting, chemotherapy, radiation, side effects, cancer.

INTRODUÇÃO

As náuseas e os vômitos induzidos pela quimioterapia constituem um importante efeito lateral da terapêutica oncológica, sendo referidos pelos pacientes como dois dos aspectos mais receados e mais comprometedores da qualidade de vida. [1, 2] De facto, estudos documentam uma diminuição estatisticamente significativa na qualidade de vida dos pacientes que experienciaram episódios de náuseas e vômitos, em comparação com os pacientes em que estes sintomas estiveram ausentes. [3]

Sendo a doença oncológica um problema actual e com prevalência crescente, transversal a todas as faixas etárias, e cuja abordagem requer frequentemente tratamentos agressivos, estes efeitos laterais adquirem particular relevância.

Assim, esta revisão bibliográfica pretende rever as recomendações actuais para a profilaxia e tratamento anti-emético, discutindo os mecanismos envolvidos e os fármacos disponíveis para fazer face a este problema. Será também feita uma breve discussão sobre limitações actuais e aspectos em estudo.

A quimioterapia e a radioterapia são as principais causas de náuseas e vômitos vivenciados pelos pacientes oncológicos e serão os temas abordados neste trabalho. No entanto, embora menos frequentes, outros mecanismos podem estar envolvidos: infecção, cirurgia, metástases (cerebrais, hepáticas, ósseas), utilização de outros fármacos (opioides, antibióticos, antifúngicos), alterações metabólicas, obstrução intestinal e factores psicológicos. [4, 5]

Assim, a abordagem das náuseas e vômitos no contexto oncológico compreende também a consideração de diagnósticos diferenciais para esta sintomatologia, de que são exemplo a existência de metástases cerebrais, anormalidades electrolíticas ou infiltração tumoral no intestino. [6]

Apesar de ser um problema reconhecido há várias décadas, a sua prevalência continua a ser frequentemente subestimada. [7] Estima-se que, sem terapêutica anti-emética apropriada, a maioria dos pacientes (70-80%) [7] em quimioterapia irá experienciar náuseas ou vômitos decorrentes do tratamento e que, na prática clínica, o seguimento das *guidelines* é, com frequência, insatisfatório. [8] Consequentemente, as náuseas e vômitos relacionados com a quimioterapia continuam a ser um problema persistente, podendo causar graves repercussões no estado geral dos doentes, que frequentemente já se apresentam debilitados

pela doença oncológica. Défices nutricionais, desequilíbrios hidroelectrolíticos, atraso na administração dos ciclos subsequentes de quimioterapia, deiscência de suturas, prolongamento da duração dos internamentos e menor adesão ao tratamento são consequências que influenciam directamente a expectativa de vida e de cura dos pacientes.

Segundo as *guidelines* actuais [6], a correcta abordagem das náuseas e vómitos visa principalmente uma profilaxia adequada e eficaz, que deve ser seleccionada com base no risco emético do agente quimioterápico ou combinação de fármacos utilizada. [6, 9] Simultaneamente, devem ser disponibilizados fármacos de resgate a ser utilizados em caso de necessidade. Um estudo comparativo entre pacientes que receberam profilaxia adequada (de acordo com as *guidelines*) e pacientes em que essa profilaxia foi inadequada (inconsistente com as *guidelines*) verificou que no primeiro grupo a ocorrência de emese foi significativamente menor, assim como a necessidade de terapêutica de resgate. [8]

Dado tratar-se de um efeito adverso com graves repercussões no estado funcional dos pacientes, as náuseas e os vómitos associados à quimioterapia não podem ser subestimados. O seu controlo adequado é, decididamente, uma importante meta a atingir, contribuindo assim para a qualidade de vida dos pacientes oncológicos e para um maior sucesso terapêutico.

MECANISMO DO VÔMITO

O vômito resulta da resposta a diversos estímulos, coordenados pelo sistema nervoso central em sincronismo com os músculos abdominais e torácicos. Durante o vômito podem ser identificadas três fases:

- a primeira define-se como náusea, consistindo na sensação de vômito iminente, em geral associada a outros sinais e sintomas, nomeadamente palidez, sudação, sialorreia, taquicardia e anorexia;
- a segunda consiste num movimento espasmódico respiratório contra a epiglote encerrada;
- a terceira (vômito propriamente dito) consiste na expulsão retrógrada, súbita e com esforço, do conteúdo gástrico através da boca.

Embora seja nítida a existência destas três fases, cada uma delas pode surgir independentemente das outras. Nem sempre a sensação de náusea desencadeia o vômito e, por outro lado, a estimulação faríngea poderá desencadear o vômito sem ser precedida de náusea.[10]

A activação das vias do vômito pela quimioterapia ocorre através de uma complexa rede de centros neuroanatómicos e com a intervenção de vários neurotransmissores [Figura 1].

Estes centros neuroanatómicos incluem o centro do vômito no tronco cerebral, a área postrema localizada no pavimento do quarto ventrículo e os nervos vagais aferentes que se projectam do tracto gastrointestinal.[11]

Os principais neurotransmissores implicados neste processo são a serotonina e a substância P. [11]

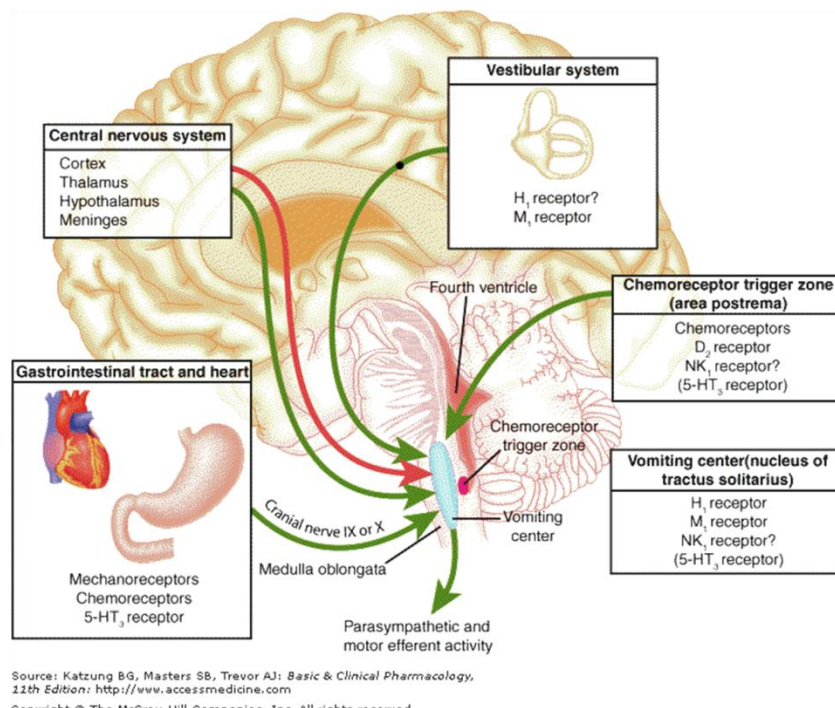


Figura 1. Mecanismo do vômito

As células enterocromafins da mucosa gastrointestinal libertam serotonina como resposta à quimioterapia, que vai estimular os receptores 5-HT₃ nas fibras aferentes do nervo vago. Isto resulta na activação da zona de gatilho quimiorreceptora, causando aumento da salivação e da frequência respiratória, contracção dos músculos abdominais e emese. O mecanismo vagal é considerado o principal envolvido na emese aguda induzida por agentes quimioterápicos.

Por outro lado, a substância P actua como neurotransmissor ou neuromodulador no sistema nervoso central e periférico, ligando-se preferencialmente ao receptor NK1. Este neuropeptídeo constitui um importante mediador na emese tardia. [7, 12]

Outros receptores, como os da dopamina (D₂), muscarínicos (M₁) e os de histamina (H₁) também estão envolvidos no reflexo do vómito.

A área postrema é um importante local para os receptores M₁, D₂, 5-HT₃ e NK₁, embora outros locais centrais e periféricos também desempenhem um papel no mecanismo do vómito, incluindo o núcleo vestibular (receptores H₁).

Náuseas

Embora náuseas e vómitos pareçam surgir em conjunto, não são um único fenómeno. Enquanto os episódios de vómitos podem ser objectivamente mensuráveis, as náuseas constituem uma sensação subjectiva da necessidade de vomitar, cuja mensuração é indubitavelmente mais difícil. Por outro lado, náuseas podem ocorrer na ausência de episódios de vómito, e a sua frequência, gravidade e duração constituem fenómenos distintos. [13] De facto, com o uso de profilaxia anti-emética apropriada, os pacientes em quimioterapia experienciam mais náuseas que vómitos. As náuseas tardias são mais comuns que as náuseas agudas e normalmente são também mais graves e difíceis de controlar. [6]

CLASSIFICAÇÃO DA EMESE

A ocorrência de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia é tipicamente bifásica [8], podendo ser dividida em [14]:

Emese aguda

A emese aguda ocorre minutos a várias horas após a administração da quimioterapia, normalmente nas primeiras 24 horas [6]; o pico de intensidade ocorre geralmente após a 5ª ou 6ª hora.

Emese tardia

A emese tardia surge após 24 horas e até vários dias (1 a 5 dias) após a administração da quimioterapia. O exemplo clássico deste tipo de emese é o decorrente de quimioterapia com cisplatina, que pode causar vômitos tardios em cerca de 90% dos pacientes.[15] Também estão relatados casos de vômitos tardios após administração de carboplatina, ciclofosfamida e doxorrubicina. [6]

A divisão temporal entre as fases aguda e tardia é de certo modo arbitrária [16] mas tem particular importância clínica, [7] dada a sua implicação prática na abordagem da profilaxia anti-emética e na selecção dos fármacos a utilizar.

Outros tipos de emese relacionada com o tratamento oncológico estão claramente definidos e uma vez que acarretam, pelas suas particularidades, especificidades na abordagem terapêutica, são de seguida referidos. São assim de considerar a emese antecipatória, a emese *breakthrough* e a emese refractária.

Emese antecipatória

A emese antecipatória é aquela que ocorre antes do tratamento quimioterápico [6] e pode ser provocada por sabor, odor, ansiedade, entre outros factores. [17] Tipicamente, é secundária a fraca resposta aos fármacos anti-eméticos ou a profilaxia anti-emética inadequada no ciclo de quimioterapia anterior. [9]

A emese antecipatória constitui uma resposta adquirida que se desenvolve em cerca de 20% dos pacientes ao quarto ciclo de quimioterapia. [18] No entanto, estudos recentes mostraram que actualmente este valor é substancialmente menor com a utilização de profi-

laxia anti-emética adequada (ocorrência de náuseas e vômitos antecipatórios inferior a 10% e 2%, respectivamente).

O risco de emese antecipatória aumenta com o número de ciclos de quimioterapia, idade inferior a 50 anos, ocorrência de náuseas e vômitos em ciclo prévio de quimioterapia, susceptibilidade a náuseas matinais e ansiedade.

Os sintomas podem persistir durante um longo período de tempo após o tratamento e, geralmente, são difíceis de controlar.

No entanto, na ausência de náuseas e vômitos pós-quimioterapia, a emese antecipatória tem baixa probabilidade de ocorrer. [18]

Assim, a prevenção deste tipo de emese passa essencialmente pela adequada profilaxia anti-emética durante o primeiro ciclo de quimioterapia.

As benzodiazepinas são os únicos fármacos que reduzem a ocorrência de emese antecipatória, mas a sua eficácia diminui com o prolongamento da quimioterapia. [6, 18, 19] Terapêuticas comportamentais, como relaxamento muscular, dessensibilização e hipnose, podem ser eficazes, mas são difíceis de implementar na prática clínica actual.

Emese *breakthrough*

A emese *breakthrough* é aquela que ocorre apesar de profilaxia anti-emética adequada [20] e requer tratamento de resgate [6] podendo ocorrer em qualquer dia de tratamento, apesar de profilaxia anti-emética apropriada. [21]

É particularmente difícil de reverter, utilizando-se normalmente anti-eméticos de resgate, administrados de acordo com a necessidade. Uma vez que a via oral poderá estar comprometida pelo vômito, devem ser consideradas outras vias de administração como, por exemplo, a intravenosa. [6, 7]

Emese refractária

A emese refractária consiste em náuseas e vômitos que não respondem ao tratamento. [20] Ocorre apesar de profilaxia anti-emética apropriada e de tratamento de resgate optimizado. Por este motivo, constitui também um tipo de emese particularmente difícil de controlar.

Assim, torna-se importante frisar que os fármacos anti-eméticos têm mais eficácia quando usados profilacticamente, dado que a presença de vômitos activos torna mais difícil a sua reversão. Por esta razão, a resolução destes tipos de emese – antecipatória, *breakthrough* e refractária – é uma meta particularmente difícil de atingir. [18]

FACTORES DE RISCO

Nem todos os pacientes em quimioterapia apresentam o mesmo risco de desenvolver náuseas e vômitos. [22]

O factor preditivo mais importante é o potencial emético intrínseco do agente ou associação de agentes quimioterápicos e o seu modo de administração. [14, 23] No entanto, outros factores são também importantes.

A eficácia da profilaxia anti-emética é um dos factores com maior influência na ocorrência e na frequência das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia.[3]

De facto, existe ampla variação na frequência e variedade deste tipo de náuseas e vômitos, que não podem ser explicadas unicamente pelas propriedades farmacológicas dos agentes quimioterápicos. [24] Assim, os factores de risco para a ocorrência de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia podem ser divididos em dois grandes grupos: factores relacionados com o tratamento – como o tipo de quimioterapia, a dose utilizada, o modo de administração – e factores relacionados com o paciente – de que são exemplos a idade, o género, história prévia de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, vômitos durante a gravidez, carga tumoral, ansiedade, existência de comorbilidades e a hidratação inadequada.[25-28]

Entre os factores relacionados com o paciente, vários estudos chegaram a distintas conclusões:

- A ocorrência de náuseas e vômitos em ciclos prévios de quimioterapia aumenta o risco nos ciclos subsequentes.[29]
- Pacientes mais novos apresentam maior susceptibilidade do que os pacientes mais velhos.[14, 24]
- Pacientes com uma história de consumo significativo de álcool são menos susceptíveis.[14]
- Um estudo relatou possível associação entre consumo tabágico e menor incidência de náuseas e vômitos associados à quimioterapia. [30]
- A presença de emese aguda confere risco significativo para a ocorrência de emese tardia.[14]
- A maioria dos estudos defende diferenças entre os géneros, sendo que pacientes do sexo feminino têm risco superior em relação aos do sexo masculino. [14, 31-33] No entanto, um outro estudo não encontrou diferenças significativas entre os géneros, concluindo que o género não é um preditor significativo de náuseas. Segundo este estudo, a maior

prevalência do sexo feminino encontrada em estudos anteriores pode dever-se à elevada frequência de náuseas e vômitos com doxorubicina no tratamento do cancro da mama.[24] O mesmo estudo concluiu que pacientes com cancro da mama apresentam maior frequência de náuseas. Entre estes, os que fazem quimioterapia com doxorubicina e ciclofosfamida são os que experienciam náuseas severas mais frequentemente (32%).

- Polimorfismos do receptor 5-HT3 [34] ou rápido metabolismo de certos antagonistas dos receptores 5-HT3 [35] conferem maior risco de ocorrência de náuseas e vômitos relacionados com a quimioterapia. [14]

- Metabolismo ultrarápido da isoenzima CYP2D6 pode ser responsável por náuseas e vômitos pós-quimioterapia quando a profilaxia anti-emética é feita com ondansetron ou tropisetron.[36]

- Pacientes de etnia asiática podem apresentar *clearance* farmacológica mais lenta e maior susceptibilidade para toxicidade de certos fármacos que os pacientes não-asiáticos.[28, 36]

- A expectativa do paciente está relacionada com a ocorrência subsequente de náusea [24, 37-43]. Do mesmo modo, estudos verificaram que os pacientes que acreditavam que eram mais susceptíveis a náuseas tinham um risco cerca de três vezes superior de experienciar náuseas durante o tratamento, quando comparados com os pacientes que se definiam como menos susceptíveis. No entanto, esta expectativa pode representar a noção do paciente da sua própria propensão para desenvolver náuseas e vômitos com base em experiências passadas e, por outro lado, pode também ser influenciada por informação prévia por parte de médicos, outros pacientes, família e amigos.[24]

Apesar de todos estes aspectos, as *guidelines* actuais para a profilaxia anti-emética apenas têm em conta o potencial emético dos agentes quimioterápicos, não levando em consideração os factores de risco inerentes a cada paciente, o que aumenta a prevalência de profilaxia anti-emética inadequada. [7] Aliás, uma das maiores limitações das *guidelines* consiste na impossibilidade de prever com absoluta certeza os indivíduos que vão desenvolver náuseas e vômitos pós-quimioterapia, principalmente na fase tardia. [44]

CLASSIFICAÇÃO DO POTENCIAL EMÉTICO DOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS

A ocorrência de emese decorrente da quimioterapia varia substancialmente. Assim, os fármacos utilizados na quimioterapia são classificados em quatro grupos pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [6, 21, 33] em relação ao seu potencial emético: alto, moderado, baixo e mínimo [Tabela 1].

- Alto potencial emético: agentes quimioterápicos que provocam emese em mais de 90% dos pacientes na ausência de profilaxia anti-emética;
- Moderado potencial emético: fármacos que causam emese em 30-90% dos pacientes;
- Baixo potencial emético: fármacos que causam emese em 10-30% dos pacientes;
- Mínimo potencial emético: fármacos em que a ocorrência de emese pós-quimioterapia é rara (inferior a 10%).

Esta classificação, no entanto, não é restritiva uma vez que, como referido anteriormente, o risco emético é influenciado por vários outros factores.

O sistema de classificação é usado para descrever o potencial emético de um único agente, uma vez que combinações destes mesmos agentes podem fazer variar grandemente esse potencial. Assim, o uso de esquemas com ciclofosfamida e doxorubicina (classificados individualmente como potencial emético moderado a elevado, dependente da dose) pode resultar num maior potencial emético, necessitando de terapêutica anti-emética mais agressiva. [18]

Para calcular o potencial emético de combinações de fármacos, as seguintes regras devem ser consideradas: [9]

1. Determinar a classificação do fármaco com potencial emético superior;
2. Adicionar um nível por cada fármaco de nível 3 (potencial emético moderado) ou por todos de nível 2 (baixo potencial emético);
3. Fármacos de nível 1 (potencial emético mínimo) não contribuem para o potencial emético do regime quimioterápico.

Quimioterapia intravenosa

Tabela 1. Potencial emético de agentes antineoplásicos intravenosos [6]				
Potencial emético	Alto (>90%) Nível 4	Moderado (30-90%) Nível 3	Baixo (10-30%) Nível 2	Mínimo (<10%) Nível 1
Agente	Combinação AC (doxorubicina ou epirrubicina + ciclofosfamida) Doxorrubicina > 60 mg/m ² Epirrubicina > 90 mg/m ² Cisplatina ≥ 50 mg/m ² <small>A cisplatina é um dos agentes com maior potencial emético e, na ausência de profilaxia anti-emética, pode causar náusea em mais de 99% dos pacientes.[33]</small>	Oxaliplatina Citarabina > 200 mg/m ² Carboplatina Ifosfamida < 10 g/m ² Ciclofosfamida < 1500 mg/m ² Doxorrubicina ≤ 60 mg/m ² Daunorrubicina Epirrubicina ≤ 90 mg/m ² Idarrubicina Irinotecan Azacitidina Bendamustina Clofarabina Aldesleucina > 12-15 UI/m ² Amifostina > 300 mg/m ² Trióxido de arsénio Bussulfano Carmustina ≤ 250 mg/m ² Cisplatina < 50 mg/m ² Ciclofosfamida ≤ 1500 mg/m ² Dactinomicina Interferão-alfa ≥ 10 UI/m ² Irinotecan Melfalan Metotrexato ≥ 250 mg/m ² Temozolamida	Paclitaxel Paclitaxel-albumina Docetaxel Mitoxantrone Doxorrubicina lipossomal Ixabepilone Topotecan Etoposideo Pemetrexed Metotrexato 50-250 mg/m ² Mitomicina Gemcitabina Citarabina ≤ 100-200 mg/m ² 5-Fluorouracilo Amifostina ≤ 300 mg/m ² Aldesleucina ≤ 12 UI/m ² Cabazitaxel Eribulina Floxuridina Interferão-alfa 5-10 UI/m ² Pentostatina Pralatrexato Romidepsina Tiotepa	Bleomicina 5-Clordeoxiadenosina (Cladribina) Fludarabina Vinblastina Vincristina Vinorelbine Alemtuzumab Asparaginase Bevacizumab Bortezomib Cetuximab Citarabina < 100 mg/m ² Denileucina diftotox Dexrozaxane Inferferão-alfa ≤ 5 UI/m ² Ipilimumab Metotrexato ≤ 50 mg/m ² Nelarabina Pegaspargase Peginterferão Rituximab Temsirolimus Valrubicina Trastuzumab Ofatumumab Panitumumab Decitabina

Quimioterapia oral

A utilização crescente de anti-neoplásicos orais e a sua administração frequente em regimes prolongados, trouxe um novo desafio à gestão da emese neste contexto e à classificação do potencial emético: deverão estes agentes ser classificados quanto ao potencial emético agudo de uma única dose ou em relação ao potencial cumulativo do curso completo? Este assunto tem particular importância, uma vez que muitos destes fármacos podem causar náuseas e vómitos ao fim de vários dias, pelo que a avaliação do potencial emético tendo em conta apenas uma única dose estaria a subestimar o seu valor.

Assim, a classificação dos agentes orais é, em geral, efectuada de acordo com o potencial emético de um curso completo [Tabela 2].

Com o uso dos agentes orais, a distinção entre emese aguda e tardia perde a sua aplicabilidade, pelo que a classificação tem necessariamente de ser diferente da proposta para os agentes utilizados por via intravenosa.[18, 19]

Tabela 2. Potencial emético de agentes antineoplásicos orais [6]

Potencial emético	Alto a Moderado	Baixo a Mínimo	
Agente	Altretamina Bussulfan ≥ 4 mg/dia Ciclofosfamida ≥ 100 mg/m ² /dia Estramustina Lomustina Temozolamida > 75 mg/m ² /dia Procarbazina	Capecitabina Bexaroteno Fludarabina Bussulfan < 4 mg/dia Sunitinib Everolimus Lapatinib Lenalidomida Talidomida Clorambucil Hidroxiureia Ciclofosfamida < 100 mg/m ² /dia Tioguanina Metotrexato	Dasatinib Imatinib Melfalano Mercaptopurina Nilotinib Pazopanib Temozolamida ≤ 75 mg/m ² /dia Topotecan Tretinoína Vandetanib Vorinostat Gefitinib Erlotinib Sorafenib

Quimioterapia em dias consecutivos (“*multiday*”)

Os pacientes a fazer quimioterapia em dias consecutivos apresentam risco de náuseas e vômitos tanto agudos quanto tardios, sendo mais difícil a definição destas fases. Por outro lado, pode ocorrer alteração do potencial emético durante o tratamento. Por exemplo, o esquema ASHAP (doxorrubicina 25 mg/m² dia 1 + metilprednisolona 500 mg/dia dias 1-5 + cisplatina 25 mg/m² dias 1-4 + citarabina 2000 mg/m² dia 5) é moderadamente emetogénico nos primeiros 4 dias, mas adquire um alto potencial emético no 5^o dia com a introdução da citarabina. [6]

Deste modo, há maior dificuldade em definir a profilaxia anti-emética adequada, uma vez que as náuseas e vômitos podem iniciar-se no primeiro dia de tratamento e prolongar-se até ao fim.

TERAPÊUTICA ANTI-EMÉTICA

Em 1983, antes da introdução dos antagonistas dos receptores 5-HT₃, os pacientes referiam as náuseas e vômitos como um dos efeitos adversos mais frequentes decorrentes da quimioterapia, [45] podendo até ser descritos como inevitáveis. [23] Com a utilização destes fármacos em associação com corticosteróides, e com a subsequente introdução dos antagonistas dos receptores NK1, a percentagem de doentes a experienciar emese induzida por quimioterapia diminuiu drasticamente.

Para ser obtida máxima eficácia, os agentes utilizados na profilaxia anti-emética devem ser iniciados antes da sessão de quimioterapia e continuados durante o tratamento e nos dias subsequentes. [9]

O período de maior risco emético varia consoante os agentes quimioterápicos utilizados, durando pelo menos 3 dias para os fármacos com elevado potencial emético e 2 dias para os de risco emético moderado. [6]

Simultaneamente ao uso de fármacos anti-eméticos, os pacientes devem ser encorajados a adoptar hábitos dietéticos que possam prevenir a ocorrência de náuseas e vômitos, como pequenas refeições frequentes, alimentos à temperatura ambiente e evicção de alimentos previamente causadores de náuseas e vômitos.

Os fármacos anti-eméticos podem bloquear diferentes vias neuronais, actuar em diferentes pontos do mecanismo do vômito e actuar sinergicamente uns com os outros. [6]

As principais classes de fármacos utilizadas na anti-emese em contexto oncológico são os antagonistas dos receptores 5-HT₃, os antagonistas dos receptores NK1 e os corticosteróides.

Os antagonistas dos receptores D₂ – fenotiazinas, butirofenonas e benzamidas – e os dos receptores M₁ – escopolamina – podem também estar indicados em determinadas situações.

Outras classes de fármacos, como as benzodiazepinas, olanzapina e anti-ácidos, desempenham um importante papel adjuvante na abordagem anti-emética. Os canabinóides também são referidos na literatura como tendo efeito anti-emético, mas o seu uso não está aprovado em Portugal.

1. ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES 5-HT3

Os antagonistas dos receptores 5-HT3 são os fármacos mais eficazes na profilaxia da emese aguda. [25]

O seu efeito anti-emético passa pelo antagonismo dos receptores 5-HT3 localizados no tracto gastrointestinal, embora o bloqueio central destes receptores também possa desempenhar um importante papel no mecanismo do vômito.[11]

Dolasetron, granisetron, ondansetron e tropisetron são exemplos de antagonistas dos receptores 5-HT3 de primeira geração, enquanto o palonosetron pertence à segunda geração e apresenta particularidades importantes.

Os antagonistas dos receptores 5-HT3 de primeira geração têm alta eficácia na profilaxia da emese aguda, o mesmo não acontecendo na emese tardia. Assim, pensa-se que a serotonina desempenha um papel central no mecanismo do vômito agudo, mas tem uma intervenção menos importante na patofisiologia da emese tardia.

Ambas as vias de administração – oral e intravenosa – apresentam eficácia comparável. [46]

Para além da sua elevada eficácia, o seu favorável perfil de toxicidade constitui uma vantagem importante. São geralmente bem tolerados, ocorrendo cefaleia em 15 a 20% dos pacientes e tonturas, astenia e obstipação em 5 a 10%. [46] Pode também ocorrer prolongamento do intervalo QT no electrocardiograma (ECG), pelo que devem ser evitados em pacientes com síndrome do QT longo. Monitorização com ECG deve ser feita na presença de bradiarritmia, insuficiência cardíaca congestiva ou utilização de outros fármacos que causem aumento do intervalo QT.[9]

Palonosetron

O palonosetron é um antagonista dos receptores 5-HT3 de segunda geração que merece um destaque especial por apresentar um perfil farmacológico único, com afinidade cerca de 100 vezes maior que os outros fármacos de primeira geração e uma semi-vida significativamente mais longa (40 horas). [7, 22, 25, 46-49]

Ensaio clínicos demonstraram a sua eficácia superior na prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, em comparação com o ondansetron [22, 50-52] e é o único antagonista dos receptores 5-HT3 especificamente indicado para a profilaxia da emese aguda e tardia após quimioterapia com potencial emético moderado. [12, 22, 53] A recente demonstração da sua actividade indirecta nas respostas mediadas pela substância P explica a sua eficácia também na prevenção da emese tardia. [12, 54]

Apresenta incidência semelhante de efeitos laterais quando comparado com o ondansetron [22] e com o dolasetron [48] e não causa alterações valorizáveis nos sinais vitais,

exames laboratoriais ou ECG. [52] Um estudo recente concluiu que a introdução do palonosetron no esquema anti-emético permite reduzir a dose de dexametasona sem prejuízo do controlo da emese tardia em contexto de quimioterapia com moderado potencial emético (não-AC). [53]

2. ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES NK1

Estes fármacos antagonizam a actividade da substância P, ligando-se preferencialmente aos receptores NK1 localizados no tracto gastrointestinal, na área postrema e no núcleo do tracto solitário. [46] A capacidade para entrar no sistema nervoso central é fundamental para a sua acção anti-emética, uma vez que a substância P actua predominantemente nos receptores aí localizados.

São exemplos o aprepitant, fosaprepitant e casopitant. Ensaios clínicos estão a ser desenvolvidos para estudo do netupitant e rolapitant.

Apresentam efeito tanto na emese aguda quanto na tardia [47] e são eficazes na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por esquemas quimioterápicos com elevado potencial emético, particularmente nos que contêm cisplatina.[9, 46]

No entanto, apresentam maior eficácia quando usados em associação com antagonistas dos receptores 5-HT₃ e corticosteróides. [46]

São, em geral, bem tolerados. Os efeitos laterais mais comuns englobam cefaleia, anorexia, fadiga, diarreia e elevação moderada das transaminases. [7, 55]

3. CORTICOSTERÓIDES

Apesar de o seu mecanismo na anti-emese ainda permanecer desconhecido, os corticosteróides são fármacos eficazes e bem tolerados. [20, 46] Os efeitos laterais incluem insónia, alterações do humor, ansiedade e elevação transitória da glicemia. [56] Dentro desta classe de fármacos, o mais utilizado é a dexametasona.

Dependendo do potencial emético do esquema quimioterápico, os corticosteróides podem ser usados isoladamente (potencial emético baixo) ou em combinação com outros fármacos (potencial emético moderado a elevado). [56]

A dexametasona deve ser evitada quando a terapêutica quimioterápica inclui corticosteróides [9] e está contra-indicada com o uso de IL-2 e interferão. [6]

4. ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA DOPAMINA

Os antagonistas dos receptores da dopamina actuam como bloqueadores dos receptores D₂ da dopamina e podem ser divididos em várias subclasses: benzamidas, fenotiazinas e butirofenonas.

4.1 Benzamidas

A metoclopramida insere-se nesta subclasse e é um antagonista central e periférico dos receptores D2. Em altas doses, também apresenta um efeito ténue no bloqueio dos receptores 5-HT3. Estimula os receptores colinérgicos nas células do músculo liso gástrico e aumenta a libertação de acetilcolina na junção neuromuscular. [46] Tem sido substituído pelos antagonistas dos receptores 5-HT3, que apresentam maior eficácia e segurança terapêutica. A metoclopramida atravessa a barreira hematoencefálica, podendo causar efeitos laterais neurológicos, tais como distonia e discinesia tardia. O risco de discinesia tardia irreversível está associado a doses elevadas e uso prolongado. [46]

A metoclopramida já não está indicada na prevenção de vômitos tardios, devido à disponibilidade de fármacos mais eficazes, como os antagonistas dos receptores NK1. [18]

As *guidelines* actuais recomendam que a metoclopramida deve ser reservada para pacientes intolerantes ou refractários aos antagonistas dos receptores 5-HT3, antagonistas dos receptores NK1 e dexametasona.[25, 33]

Um outro exemplo de benzamidas é a domperidona, que bloqueia selectivamente os receptores D2 periféricos localizados no tracto gastrointestinal superior. A principal vantagem deste fármaco é não atravessar a barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, não apresentar os efeitos neurológicos laterais causados pela metoclopramida. [46] No entanto, a sua utilização não está preconizada nas *guidelines* actuais.

4.2 Fenotiazinas

As fenotiazinas actuam predominantemente como antagonistas dos receptores D2 na área postrema, mas também bloqueiam os receptores M1 e H1. [46] São exemplos a proclorperazina, clorpromazina, tietilperazina e prometazina.

Os principais efeitos laterais das fenotiazinas são as reacções extrapiramidais, como distonia; com uso prolongado, pode ocorrer discinesia tardia. Hipotensão é outro dos efeitos laterais, ocorrendo principalmente em idosos ou com o uso de infusão intravenosa. [46]

A sua maior eficácia verifica-se na profilaxia anti-emética de esquemas quimioterápicos com potencial emético baixo a moderado.

4.3 Butirofenonas

Esta classe de tranquilizantes pode apresentar efeito anti-emético através do bloqueio dos receptores da dopamina. [46] Os principais exemplos são o droperidol e o haloperidol. Actualmente, são muito pouco utilizados, tendo apenas indicação na emese *breakthrough*.

5. ANTICOLINÉRGICOS / ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES M1

A escopolamina constitui o principal exemplo e é referida nas *guidelines* actuais no tratamento da emese *breakthrough*. Os seus principais efeitos laterais consistem em xerostomia, sonolência e alterações visuais. [46]

6. BENZODIAZEPINAS

Como agentes isolados, as benzodiazepinas apresentam pouco efeito anti-emético. [46] Assim, são utilizadas como terapêutica adjuvante. O lorazepam é a benzodiazepina mais utilizada e tem início de acção rápido e semi-vida relativamente longa. O seu principal efeito consiste na diminuição da ansiedade associada à quimioterapia, pelo que desempenham um importante papel na profilaxia de emese antecipatória [6, 7].

7. OLANZAPINA

Olanzapina é um fármaco antipsicótico atípico com capacidade de bloquear a acção de inúmeros neurotransmissores: serotonina, dopamina, catecolaminas, acetilcolina e histamina. [7, 57]

Estudos relatam a sua superioridade na prevenção da emese tardia e na melhoria de outros parâmetros importantes para a qualidade de vida dos pacientes, como o apetite, sono e estado emocional. [58]

Os efeitos laterais mais relevantes relatados consistem em sedação, aumento de peso [59, 60], diabetes mellitus [61] e cetoacidose diabética. [62]

Um estudo recente concluiu que o controlo da emese *breakthrough* é significativamente superior com a olanzapina do que com a metoclopramida [63], enquanto outro relatou a eficácia elevada do esquema olanzapina com dexametasona e palonosetron no controlo da emese aguda e tardia induzida por quimioterapia com alto potencial emético. [64] Segundo as *guidelines* actuais da NCCN, a olanzapina tem indicação no tratamento da emese *breakthrough*. [6]

8. ANTI-ÁCIDOS

Os inibidores da bomba de protões e os bloqueadores dos receptores H2 devem ser considerados quando os pacientes apresentam sintomas dispépticos e podem ser utilizados como coadjuvantes da profilaxia anti-emética habitual.[6]

9. CANABINÓIDES

Os canabinóides actuam no receptor CB1 localizado nos tecidos neurais. Podem estar indicados nos pacientes refractários à terapêutica anti-emética convencional, sendo inclusivamente referidos nas *guidelines* da NCCN para tratamento da emese *breakthrough*. [6] São exemplos destes fármacos o dronabinol e a nabilona. Os seus efeitos adversos incluem vertigens, xerostomia e hipotensão; no entanto, alguns efeitos laterais, como sedação e euforia, podem ser benéficos. [7, 25, 46]

INDICAÇÕES PARA PROFILAXIA E TRATAMENTO ANTI-EMÉTICO

As indicações para profilaxia e tratamento anti-emético são apresentadas nas tabelas seguintes [Tabelas 3 a 7], de acordo com as mais recentes *guidelines* da NCCN de 2012. [6]

Tabela 3. Profilaxia anti-emética de acordo com o potencial emético do esquema quimioterápico [6]
Alto potencial emético

Antagonista receptores 5-HT3 + Antagonista receptores NK1 + Dexametasona
 ± Lorazepam 0.5-2 mg PO, IV ou sublingual de 4/4 horas ou 6/6 horas nos dias 1 a 4
 ± Bloqueador H2 ou inibidor da bomba de protões

Moderado potencial emético

Dia 1 Antagonista receptores 5-HT3 + Dexametasona 12 mg PO ou IV
 ± Antagonista receptores NK1
 ± Lorazepam 0.5-2 mg PO, IV ou sublingual de 4/4 horas ou 6/6 horas
 ± Bloqueador H2 ou inibidor da bomba de protões

Dias 2 e 3 Monoterapia com Antagonista receptores 5-HT3 **ou**
 Monoterapia com Dexametasona 8 mg/dia PO ou IV **ou**
 Antagonista receptores NK1 ± Dexametasona 8 mg/dia PO ou IV

Baixo potencial emético

Dexametasona 12 mg **ou**
 Metoclopramida 10-40 mg **ou**
 Proclorperazina 10 mg
 ± Lorazepam 0.5-2 mg PO, IV ou sublingual de 4/4 horas ou 6/6 horas
 ± Bloqueador H2 ou inibidor da bomba de protões

Mínimo potencial emético

Sem indicação para profilaxia anti-emética

A utilização de antagonistas dos receptores 5-HT3 está preconizada apenas para o primeiro dia de tratamento. No entanto, as guidelines da NCCN referem que algumas instituições prolongam a utilização destes fármacos até ao terceiro dia, sendo esta abordagem também adequada.

Tabela 4. Profilaxia anti-emética na quimioterapia oral de acordo com o potencial emético [6]

Alto a Moderado

Antagonista receptores 5-HT₃: Granisetron 2 mg PO ou 1 mg PO bid **ou** Ondansetron 16-24 mg PO

± Lorazepam 0.5-2 mg

± Bloqueador H₂ ou inibidor da bomba de protões

Baixo a Mínimo

Metoclopramida 10-40 mg **ou**

Proclorperazina 10 mg **ou**

Haloperidol 1-2 mg

± Lorazepam 0.5-2 mg

± Bloqueador H₂ ou inibidor da bomba de protões

Tabela 5. Tratamento anti-emético na emese *breakthrough* [6]

O princípio geral do tratamento da emese *breakthrough* é adicionar um agente de uma classe diferente ao regime anti-emético em vigor.

Lorazepam 0.5-2 mg PO ou IV de 4/4 ou 6/6 horas

Canabinóides

- Dronabinol 5-10 mg PO de 3/3 ou 6/6 horas
- Nabilona 1-2 mg PO bid

Haloperidol 1-2 mg PO ou IV de 4/4 ou 6/6 horas

Metoclopramida 10-40 mg PO ou IV de 4/4 ou 6/6 horas

Olanzapina 2.5-5 mg PO bid

Escopolamina

Fenotiazinas

- Proclorperazina 25 mg bid ou 10 mg de 4/4 ou 6/6 horas PO ou IV
- Prometazina 12.5-25 mg PO ou IV de 4/4 horas

Antagonista dos receptores 5-HT₃

- Dolasetron 100 mg PO
- Granisetron 1-2 mg PO ou 1 mg PO bid ou 0.01 mg/Kg IV (max 1 mg)
- Ondansetron 16 mg PO ou IV

Dexametasona 12 mg PO ou IV

Tabela 6. Profilaxia e tratamento da emese antecipatória [6, 65]**Profilaxia**

Optimizar terapêutica anti-emética em cada ciclo de tratamento

Tratamento

Terapêutica comportamental (dessensibilização sistemática, hipnose)

Acupunctura

Terapêutica farmacológica (Lorazepam 0.5-2 mg **ou** Alprazolam 0.5-2 mg)**Tabela 7. Profilaxia anti-emética na quimioterapia em dias consecutivos [6, 65]**

Antagonista receptores 5-HT3

± Antagonista dos receptores NK1

± Dexametasona

Com terapêutica tripla (antagonista dos receptores 5-HT3 + antagonista dos receptores NK1 + dexametasona), a ocorrência de vômitos pode ser prevenida em cerca de 70-80% dos pacientes a fazer esquemas de quimioterapia com alto potencial emético.[23] De facto, um esquema anti-emético com antagonista dos receptores 5-HT3 + Dexametasona confere protecção eficaz para a ocorrência de emese aguda induzida por cisplatina em mais de 80% dos pacientes.[66]

Para além da profilaxia anti-emética preconizada para cada fármaco ou combinação de fármacos, deve também ser disponibilizada medicação anti-emética em SOS, a ser utilizada no caso de emese *breakthrough* ou refractária. Neste caso, após o controlo das náuseas e vômitos, estes fármacos de resgate devem passar a integrar a terapêutica anti-emética habitual do paciente (e não apenas em SOS). [9]

A melhor abordagem para a emese tardia passa pela prevenção. O tratamento profilático deve ser continuado durante o período em que os vômitos tardios possam ocorrer. Assim, no caso de se tratar de um esquema quimioterápico com elevado potencial emético, a profilaxia deve continuar até 2 a 4 dias após o término do ciclo quimioterápico.[6]

Posologia dos fármacos anti-eméticos

Regimes quimioterápicos com alto potencial emético

A Tabela 8 representa a posologia indicada para os fármacos utilizados na profilaxia anti-emética de esquemas quimioterápicos com alto potencial emético. [6]

Tabela 8. Posologia dos fármacos anti-eméticos utilizados na profilaxia anti-emética de regimes quimioterápicos com alto potencial emético [6]

Antagonistas dos receptores 5-HT3		Antagonistas dos receptores NK1	Corticosteróides
Dolasetron	100 mg PO	Aprepitant Dia 1: 125 mg PO	Dexametasona 12 mg PO ou IV dia 1 + 8 mg/dia PO dias 2 a 4 <i>Se fosaprepitant 150 mg no dia 1, a dexametasona deve cumprir o seguinte esquema: 12 mg dia 1 + 8 mg dia 2 + 8 mg bid dias 3 e 4</i>
Granisetron	2 mg PO 1 mg PO bid 0.01 mg/Kg (max 1 mg) IV	+ Dias 2 e 3: 80 mg/dia PO ou Fosaprepitant Dia 1: 150 mg IV	
Ondansetron	16-24 mg PO 8-24 mg IV	ou Dia 1: Fosaprepitant 115 mg IV	
Palonosetron	0.25 mg IV	+ Dias 2 e 3: Aprepitant 80 mg/dia PO	

Regimes quimioterápicos com moderado potencial emético

Na profilaxia anti-emética de esquemas com moderado potencial emético, a posologia dos antagonistas dos receptores 5-HT3 é a mesma da referida anteriormente para os regimes com alto potencial emético.

Em pacientes seleccionados, os antagonistas dos receptores NK1 podem ser adicionados ao esquema anti-emético.

A posologia dos restantes fármacos está indicada na Tabela 3.

NÁUSEAS E VÓMITOS INDUZIDOS PELA RADIOTERAPIA

Embora menos frequentes que os verificados com a quimioterapia, as náuseas e vômitos induzidos pela radioterapia apresentam uma incidência considerável, podendo variar de 40% a 80%, dependendo do local irradiado. [67] O tracto gastrointestinal (especialmente o intestino delgado) contém células que apresentam taxa de replicação elevada, que são particularmente sensíveis à radiação. [6]

A incidência e gravidade dependem de vários factores: relacionados com a própria radioterapia – local irradiado e volume, dose por sessão e dose total, técnica – e relacionados com o paciente – género, idade, estado geral, quimioterapia recente ou concomitante, história prévia de náuseas e vômitos relacionados com o tratamento, entre outros.[67]

Quando a radiação é combinada com quimioterapia, a profilaxia deve ser feita de acordo com o potencial emético do regime quimioterápico utilizado.[6]

O factor mais importante na emese induzida por radioterapia parece ser o campo irradiado.[68] Assim, de acordo com o local irradiado, o risco de emese devido à radioterapia pode ser dividido em quatro grupos [68]:

- Risco elevado (superior a 90%) – irradiação corporal total.
- Risco moderado (60% a 90%) – irradiação do andar superior do abdómen, hemi-corpo.
- Risco baixo (30% a 60%) – irradiação do crânio, cranioespinal, cabeça e pescoço, região torácica inferior, pélvis.
- Risco mínimo (inferior a 30%) – restantes locais, incluindo mama e extremidades.

A profilaxia anti-emética no contexto de radioterapia deve ser feita de acordo com a Tabela 9.

Tabela 9. Profilaxia e tratamento na emese induzida por radioterapia [6, 18, 65]

Risco	Fármacos anti-eméticos
Elevado	Antagonistas dos receptores 5-HT ₃ <ul style="list-style-type: none"> • Granisetron 2 mg PO • Ondansetron 8 mg PO bid-tid + Dexametasona 4 mg PO
Moderado	Antagonistas dos receptores 5-HT ₃ <ul style="list-style-type: none"> • Granisetron 2 mg PO • Ondansetron 8 mg PO bid ± Dexametasona 4 mg PO
Baixo	Antagonistas dos receptores 5-HT ₃ (profilaxia ou terapêutica de resgate)
Mínimo	Terapêutica de resgate com antagonistas dos receptores da dopamina ou 5-HT ₃

Os estudos clínicos disponíveis indicam que os antagonistas dos receptores 5-HT₃ são os mais efectivos na emese induzida por radioterapia.[68] Acredita-se que a ocorrência deste tipo de náuseas e vômitos está relacionada com os níveis de serotonina.[69]

Nenhum dos antagonistas dos receptores NK1 foi adequadamente avaliado, pelo que não podem ser recomendados actualmente. No entanto, os dados existentes apontam para uma intervenção da substância P também nesse tipo de emese.[68]

A duração apropriada para a profilaxia anti-emética no contexto de radioterapia ainda não está determinada. No entanto, as náuseas e vômitos induzidos por esta técnica apresentam um pico de incidência ao 3º dia pós-tratamento [70] de modo que a profilaxia anti-emética pode ser necessária apenas durante a primeira semana, e não ao longo de todo o curso de radioterapia.[68]

DISCUSSÃO

O controlo da emese associada a quimioterapia e radioterapia tem vindo a melhorar significativamente nos últimos anos, com a emergência de novos fármacos e a sua utilização criteriosa baseada em *guidelines*, mas ainda não é o ideal. O objectivo das *guidelines* actuais passa por abolir completamente as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia com profilaxia eficaz. [71] Está descrito que, com profilaxia anti-emética adequada, estes efeitos laterais possam ser prevenidos em cerca de 70% a 80% dos pacientes. [25] Assim, embora a maioria dos pacientes apresente protecção completa, um número significativo ainda vivencia náuseas e vômitos associados à quimioterapia. [7] Por outro lado, apesar da existência de *guidelines* em permanente actualização, a sua implementação nem sempre é a desejada, o que pode justificar a prevalência ainda elevada destes efeitos laterais, com consequente compromisso da qualidade de vida e da resposta aos tratamentos instituídos.

Entre estes efeitos adversos, o controlo das náuseas é claramente menos eficaz que o da emese propriamente dita. [65] De facto, há estudos que concluem que a náusea tem um impacto mais negativo sobre a qualidade de vida do que o vômito propriamente dito. [1]

No futuro, um importante objectivo a atingir será a identificação e caracterização de fármacos anti-náusea e a sua inclusão nos regimes de profilaxia anti-emética.

Por outro lado, verifica-se que a emese aguda representa uma preocupação por parte dos médicos, sendo adequadamente prevista na maioria das situações; no entanto, a emese tardia é subestimada em cerca de 30% dos casos. A dificuldade em prever a ocorrência de emese tardia pode estar relacionada com o facto desta poder ocorrer na ausência de emese aguda em cerca de 25%-30% dos pacientes, o que sugere uma fisiopatologia diferente. [2, 47]

Contudo, a ocorrência tardia de vômitos está relacionada com a presença de emese aguda [51, 72] e os pacientes com náuseas e vômitos induzidos por um ciclo de quimioterapia têm maior propensão a desenvolver emese antecipatória nos ciclos subsequentes. [71]

O controlo da emese aguda é, portanto, uma importante meta a atingir para o subsequente controlo da emese tardia e prevenção da emese antecipatória. [51]

Um outro problema da terapêutica anti-emética actual diz respeito à população pediátrica.

Um estudo concluiu que a profilaxia anti-emética preconizada pelas *guidelines* actuais era eficaz na prevenção de náuseas e vômitos nas crianças quando eram utilizados agentes com moderado potencial emético, mas que este controlo não era adequado com vários outros regimes de quimioterapia, nomeadamente aqueles com cisplatina ou alta dose de agentes alquilantes.[73]

As idades mais jovens são um factor de risco conhecido para a ocorrência de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, sendo que os adolescentes são particularmente susceptíveis ao fenómeno de náusea antecipatória. [74] Por outro lado, os esquemas quimioterápicos mais agressivos usados na Oncologia Pediátrica, assim como as diferenças no metabolismo dos fármacos e na susceptibilidade à ocorrência de náuseas e vômitos, levam a que não seja possível extrapolar para a população pediátrica as *guidelines* recomendadas para os adultos. [74] Apesar de a eficácia e segurança ainda não estarem completamente estabelecidas, estudos sugerem a combinação de antagonista dos receptores 5-HT₃, corticosteróide e antagonista dos receptores NK1 para a profilaxia anti-emética nas crianças. [75]

Actualmente, as *guidelines* da ASCO indicam a realização de profilaxia anti-emética com um antagonista dos receptores 5-HT₃ (dose baseada no peso) e dexametasona nas crianças a fazer regimes quimioterápicos com alto ou moderado risco emético. [65]

Um dos principais problemas associados à terapêutica anti-emética no cancro prende-se com a previsão e identificação precoce dos pacientes com elevado risco de ocorrência de náuseas e vômitos. Apesar da classificação dos agentes quimioterápicos e da identificação de factores de risco associados ao paciente, esta previsão ainda não é a ideal.

Neste sentido, está em estudo a aplicabilidade da medição dos níveis de serotonina e substância P antes do início do tratamento como factor preditor de emese. Postula-se que as concentrações elevadas destes neurotransmissores possam estar associadas com a ocorrência de emese tardia. [44]

A utilização de algumas medidas não farmacológicas tem sido referida como potencialmente benéfica como adjuvante no controlo de náuseas e vômitos. Há na literatura referência a potenciais efeitos positivos da utilização de gengibre, homeopatia, acupunctura, estimulação eléctrica transcutânea, hipnose, aromaterapia e ioga, sem descrição de interferência com a terapêutica convencional. [76]. Haverá, no futuro, evidência para utilização de alguma dessas medidas?

Novos estudos estão também a ser desenvolvidos em relação a novas vias de administração dos fármacos, como a nasal e a rectal, uma vez que a via oral poderá estar comprometida pela ocorrência de emese. No que diz respeito à via nasal, está descrita uma absorção superior e mais rápida. [77] Também o granisetron por via transdérmica está descrito nas *guidelines* da NCCN [6] e da ASCO. [65] Uma vez que cada adesivo transdérmico tem duração de 7 dias, esta via de administração está especialmente indicada no controlo anti-emético na quimioterapia em dias consecutivos. Pode também ser útil no contexto de radioterapia com alto ou moderado risco emético. [65]

CONCLUSÃO

O controlo anti-emético no âmbito da Oncologia é um assunto de extrema relevância, pelas suas importantes repercussões no estado geral e na qualidade de vida dos doentes. Sem terapêutica anti-emética apropriada, a maioria dos pacientes a fazer quimioterapia irá experienciar náuseas ou vômitos decorrentes do tratamento. Assim, os fármacos anti-eméticos constituem um componente fundamental do tratamento de suporte a efectuar nestes doentes.

Os recentes avanços no âmbito do controlo anti-emético em contexto oncológico permitem uma abordagem cada vez mais adequada à prevenção e ao tratamento da emese induzida pela quimioterapia e pela radioterapia.

No entanto, ainda vários aspectos exigem investigação futura, como a abordagem e prevenção das náuseas e a profilaxia anti-emética em populações especiais, nomeadamente a pediátrica.

A prevenção das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia oncológica é um importante objectivo a atingir, que proporcionará certamente um acréscimo significativo à qualidade de vida dos doentes.

Esta revisão bibliográfica permitiu sistematizar as recomendações actuais para a profilaxia anti-emética e identificar limitações ainda existentes, onde futuros estudos e investigações poderão ter um contributo fundamental.

AGRADECIMENTOS

À Dra. Cristina Marinho, pela ajuda incessante, pela disponibilidade constante e pelo espírito crítico.

À Maria João e à Márcia, pela motivação, pela sua força e por lembrarem o que é importante.

BIBLIOGRAFIA

1. Bloech-Daum, B., et al., *Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment*. J Clin Oncol, 2006. **24**: p. 4472-4478.
2. Grunberg, S., et al, *Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis after Modern Antiemetics*. American Cancer Society, 2004. **100**(10): p. 2261-2268.
3. Martin, C., et al, *Measuring Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis*. American Cancer Society, 2003. **98**(3): p. 645-655.
4. Herrstedt, J., et al, *Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO Clinical Recommendations for prophylaxis*. Annals of Oncology, 2009. **20**(4).
5. Warr, D., et al, *Chemotherapy- and cancer-related nausea and vomiting*. Current Oncology, 2008. **15**(1).
6. *NCCN Guidelines: Antiemesis*, 2012: www.nccn.org.
7. Feyer, P., et al, *Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies*. Annals of Oncology, 2011. **22**(1): p. 30-36.
8. Apro, M., et al, *The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER)*. Annals of Oncology, 2012.
9. Schore, R., et al, *Chemotherapy-induced nausea and vomiting*. Medscape, 2011.
10. Amaral, J., et al, *Tratado de Clínica Pediátrica*. 1ª ed. Vol. 1. 2008.
11. Rojas, C., et al *Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK1 receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting*. European Journal of Pharmacology, 2012.
12. Schwartzberg, L., et al, *The role of second-generation 5-HT₃ receptor antagonists in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in hematological malignancies*. Critical Reviews in Oncology Hematology, 2012.
13. Morrow, G., et al, *Progress in Reducing Nausea and Emesis*. Cancer, 1995. **76**(3): p. 343-356.
14. Hesketh, P., et al, *Pathophysiology and prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. UpToDate, 2011.
15. Hesketh, P., et al, *Incidence of delayed nausea and vomiting in patients' with colorectal cancer receiving irinotecan-based chemotherapy*. Support Care Cancer, 2011. **19**: p. 2063-2066.
16. Hesketh, P., et al, *Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists*. Eur J Cancer, 2003. **39**(8): p. 1074-1080.
17. Longo, D., (ed.), *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. Vol. 1. 2012: The McGraw-Hill Companies, Inc.
18. Roila, F., et al, *Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference*. Annals of Oncology, 2010. **21**: p. v232-v243.
19. Roila, F., et al, *Daily challenges in oncology practice. What do we need to know about antiemetics?* Annals of Oncology, 2006. **17**: p. x90-x94.
20. Grunberg, S., *Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis*. Annals of Oncology, 2006. **18**: p. 233-240.
21. Roila, F., et al, *Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference*. Annals of Oncology, 2006. **17**: p. 20-28.

22. Aapro, M., et al, *A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy*. *Annals of Oncology*, 2006. **17**: p. 1441-1449.
23. Jordan, K., et al, *Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment*. *European Journal of Cancer*, 2005. **41**: p. 199-205.
24. Roscoe, J., et al, *Insight in the prediction of chemotherapy-induced nausea*. *Supportive Care in Cancer*, 2010. **18**(7): p. 869-876.
25. Jordan, K., et al, *Guidelines for antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present and future recommendations*. *The Oncologist*, 2007. **12**: p. 1143-1150.
26. Morrow, G., et al, *Nausea and Vomiting*. *Psychooncology*, 1998.
27. Osoba, D., et al, *Determinants of postchemotherapy nausea and vomiting in patients with cancer*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(1): p. 116-123.
28. Aapro, M., et al, *5-Hydroxytryptamine Type-3 Receptor Antagonists for Chemotherapy-Induced and Radiotherapy-Induced Nausea and Emesis*. American Cancer Society, 2005. **104**(1): p. 1-10.
29. Morrow, G., et al, *Initial control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patient quality of life*. *Oncology*, 1998. **12**: p. 32-37.
30. Esra, Y., et al, *Is chemotherapy-induced nausea and vomiting lower in smokers?* *Int J Clin Pharmacol Ther.*, 2011. **49**(12): p. 709-712.
31. Herrstedt, J., et al, *Anti-Emetic Therapy in Cancer Chemotherapy: Current Status*. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2007. **101**(3): p. 143-150.
32. Dewan, P., et al, *Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*. *Indian Pediatrics*, 2010. **47**: p. 149-155.
33. Kris, M., et al, *American Society of Clinical Oncology Guideline for Antiemetics in Oncology: Update 2006*. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(18): p. 2932-2947.
34. Kaiser, R., et al, *Patient-tailored antiemetic treatment with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists according to cytochrome P-450 2D6 genotypes*. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(12): p. 2805-2811.
35. Tremblay, P., et al, *Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(11): p. 2147-2155.
36. Bourdeanu, L., et al, *Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Asian Women with Breast Cancer Receiving Anthracycline-Based Adjuvant Chemotherapy*. *The Journal of Supportive Oncology*, 2011.
37. Colagiuri, B., et al, *How do patient expectancies, quality of life, and postchemotherapy nausea interrelate?* *Cancer*, 2008. **113**(3): p. 654-661.
38. Roscoe, J., et al, *The role of patients' response expectancies in side effect development and control*. *Current Problems in Cancer*, 2006.
39. Olver, I., et al, *Relationships between patients' pre-treatment expectations of toxicities and post chemotherapy experiences*. *Psychooncology*, 2005. **14**(1): p. 25-33.
40. Roscoe, J., et al, *Patient expectation is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: A University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma*. *Cancer*, 2004. **101**(11): p. 2701-2708.
41. Roscoe, J., et al, *Patient expectations as predictor of chemotherapy-induced nausea*. *Annals of Behavioral Medicine*, 2000. **22**(2): p. 121-126.
42. Rhodes, V., et al, *Expectation and occurrence of postchemotherapy side effects: Nausea and vomiting*. *Cancer Pract*, 1995.
43. Montgomery, G., et al, *Pre-infusion expectations predict post-treatment nausea during repeated adjuvant chemotherapy infusions for breast cancer*. *British Journal of Health Psychology*, 2000.

44. Higa, G., et al, *Identification of a novel marker associated with risk for delayed chemotherapy-induced vomiting*. Support Care Cancer, 2012.
45. Coates, A., et al, *On the receiving end – patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy*. Eur J Cancer Clin Oncol, 1983. **19**(2): p. 203-208.
46. Longstreth, G., et al, *Characteristics of antiemetic drugs*. UpToDate, 2011.
47. Olver, I., et al, *Update on anti-emetics for chemotherapy-induced emesis*. Internal Medicine Journal, 2005. **35**: p. 478-481.
48. Eisenberg, P., et al, *Improved Prevention of Moderately Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting with Palonosetron, a Pharmacologically Novel 5-HT₃ Receptor Antagonist*. Cancer, 2003. **98**(11): p. 2473-2482.
49. Rzepecki, P., et al, *Palonosetron in Prevention of Nausea and Vomiting After Highly Emetogenic Chemotherapy Before Haematopoietic Stem Cell Transplantation—Single Center Experience*. Elsevier, 2009. **41**: p. 3247-3249.
50. Hesketh, P., et al, *Aprepitant, dexamethasone, and palonosetron in the prevention of doxorubicin/cyclophosphamide-induced nausea and vomiting*. Support Care Cancer, 2011. **20**: p. 653-656.
51. Massa, E., et al, *Palonosetron plus dexamethasone effectively prevents acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly or moderately emetogenic chemotherapy in pre-treated patients who have failed to respond to a previous antiemetic treatment: Comparison between elderly and non-elderly patient response*. Critical Reviews in Oncology Hematology, 2008. **70**: p. 83-91.
52. 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*. Annals of Oncology, 2003. **14**: p. 1570-1577.
53. Celio, L., et al, *Palonosetron Plus 1-Day Dexamethasone for the Prevention of Nausea and Vomiting Due to Moderately Emetogenic Chemotherapy: Effect of Established Risk Factors on Treatment Outcome in a Phase III Trial*. The Journal of Supportive Oncology, 2012. **10**(2): p. 65-71.
54. Rojas, C., et al, *The Antiemetic 5-HT₃ Receptor Antagonist Palonosetron Inhibits Substance P-Mediated Responses In Vitro and In Vivo*. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2010. **335**(2): p. 362-368.
55. Poli-Bigelli, S., et al, *Addition of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant to Standard Antiemetic Therapy Improves Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*. Cancer, 2003. **97**(12): p. 3090-3098.
56. Barbour, S., *Corticosteroids in the Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: CINV Prophylaxis: Mechanism and Role of Corticosteroids*. J Natl Compr Canc Netw, 2012. **10**(4): p. 493-500.
57. Lindley, C., et al, *Ondansetron, prochlorperazine, and dexamethasone have similar effects on prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting*. Am J Clin Oncol, 2005. **28**: p. 270-276.
58. Tan, L., et al, *Clinical research if Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2009. **28**.
59. Hale, A., *Olanzapine*. Br J Hosp Med, 1997. **58**: p. 443-445.
60. Allison, D., et al, *Antipsychotic-Induced Weight Gain: A Comprehensive Research Synthesis*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(11): p. 1686-1696.
61. Goldstein, L., et al, *New-onset diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis associated with olanzapine treatment*. Psychosomatics, 1999. **40**(6): p. 438-443.
62. Al-Amri, H., *Olanzapine-induced Diabetic Ketoacidosis in a Saudi Female*. Bahrain Medical Bulletin, 2009. **31**(3).

63. Navari, R., et al, *The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy.* J Clin Oncol, 2012. **30**.
64. Navari, R., et al, *Olanzapine Versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial.* The Journal of Supportive Oncology, 2011. **9**(5): p. 188-195.
65. Basch, E., et al, *Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update,* www.asco.org, Editor 2011.
66. Wu, C., et al, *Using aprepitant as secondary antiemetic prophylaxis for cancer patients with cisplatin-induced emesis.* Support Care Cancer, 2011.
67. Feyer, P., et al, *Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines.* Support Care Cancer, 2005. **13**: p. 122-128.
68. Feyer, P., et al, *Radiotherapy-induced nausea and vomiting: prophylaxis and treatment.* UpToDate, 2011.
69. Monroe, A., et al, *Factors associated with radiation-induced nausea and vomiting in head and neck cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy.* Radiotherapy and Oncology, 2008. **87**: p. 188-194.
70. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy, *Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial.* International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1999. **44**(3): p. 619-625.
71. Hesketh, P., et al, *Chemotherapy-induced nausea and vomiting.* N Engl J Med, 2006. **358**: p. 2482-2494.
72. Warr, D., et al, *The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomised, double-blind, placebo controlled trials.* Eur J Cancer, 2005. **41**(9): p. 1278-1285.
73. Holdsworth, M., et al, *Acute and Delayed Nausea and Emesis Control in Pediatric Oncology Patients.* Cancer, 2006. **106**(4): p. 931-940.
74. Antonarakis, E., et al, *Prophylaxis of Acute Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer: What Is the Evidence?* Pediatric Blood Cancer, 2004. **43**: p. 651-658.
75. Choi, M., et al, *Aprepitant use in children, adolescents and young adults for the control of chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV).* J Clin Oncol, 2008. **26**(20).
76. Caponero, R., et al, *Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos.* Revista Brasileira de Cuidados Paliativos, 2011. **3**(3).
77. Ozsoy, Y., et al, *Nasal route: an alternative approach for antiemetic drug delivery.* Expert Opin Drug Deliv., 2011. **8**(11): p. 1439-1453.