

**Ministério da Saúde**



**COORDENAÇÃO DE ENSINO**

**RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM ONCOLOGIA /FARMÁCIA**

**JANAINA DE SOUZA BABOSA**

**Perfil de utilização de antieméticos na clínica pediátrica do Instituto Nacional de Câncer  
José Alencar Gomes da Silva**

**Rio de Janeiro**

**2018**

**JANAINA DE SOUZA BARBOSA**

**Perfil de utilização de antieméticos na clínica pediátrica do Instituto Nacional de Câncer  
José Alencar Gomes da Silva**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito para a conclusão do Programa de Residência Multiprofissional em Oncologia.

Orientador: Andrea Almeida Tofani

Co-orientador: Dulce Helena Nunes Couto

**Rio de Janeiro**

**2018**

**JANAINA DE SOUZA BARBOSA**

**Perfil de utilização de antieméticos na clínica pediátrica do Instituto Nacional de  
Câncer José Alencar Gomes da Silva.**

Avaliado e Aprovado por:

---

Ms. Andrea Almeida Tofani

---

Dra. Marília Fornaciari Grabois

---

Dr. Mario Jorge Sobreira da Silva

Rio de Janeiro, 26 de fevereiro de 2018

**Rio de Janeiro**

**2018**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, pelo Dom da vida, saúde e força para concluir meus objetivos.

A minha família, meus pais, Nelson e Maria Dalva, e meu irmão Vinicius, por todo o amor, carinho, apoio e compreensão para concluir essa trajetória da minha vida, mesmo estando longe.

A minha orientadora Andrea Almeida Tofani e co-orientadora Dulce Helena Nunes Couto, que me deu todo apoio, ensinamento e contribuição para a realização deste trabalho.

A farmacêutica Vanessa Indio, por sua contribuição na realização deste trabalho.

Aos preceptores por toda a contribuição nestes dois anos de residência, foram pessoas que auxiliaram no meu amadurecimento profissional.

Aos amigos que me incentivaram, e não deixaram que eu desistisse de acreditar que eu seria capaz de completar mais essa etapa.

A todos que colaboraram para a realização desse trabalho.

## RESUMO

Náuseas e vômitos são os efeitos colaterais mais importantes, associados à administração de quimioterapia a crianças com câncer e têm um efeito sobre a qualidade de vida desses pacientes. O objetivo deste estudo foi descrever a utilização de antieméticos e avaliar as prescrições de pacientes pediátricos com tumores sólidos. Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo a partir da coleta de dados das prescrições de quimioterapia do serviço de oncologia pediátrica de um hospital federal. Foram analisadas as prescrições dos pacientes pediátricos com tumores sólidos, em regime ambulatorial atendidos durante o período de um ano. Dentre os 123 pacientes pediátricos selecionados no estudo, a faixa etária foi de 1 a 19 ( $9,52 \pm 5,69$ , média  $\pm$  desvio padrão) de ambos os sexos (52,8% do sexo masculino e 47,2% das mulheres), em sua maioria adolescente (41,5%), seguida de crianças na fase pré-escolar (34,1%), fase escolar (13,8%) e lactente (10,6%). Predominaram a cor da pele parda (48,8%) e branca (38,2%). A neoplasia com maior prevalência foi osteossarcoma, encontrada em 35 (28,5%) dos casos, seguida por tumor de wilms em 21 (17,1%) dos casos. A prescrição de quimioterapia mais empregada foi à combinação de etoposídeo e ifosfamida a qual foi administrada em 29 (16%) pacientes. Entre os pacientes pediátricos com tumores sólidos que participaram do estudo, 75 (61%) pacientes tiveram seus tratamentos com uma única prescrição de quimioterápico, enquanto 39 (32%) pacientes tiveram seus tratamentos utilizando duas prescrições quimioterápicas e 9 (7%) pacientes fizeram a administração de três prescrições durante o período analisado, resultando no total de 180 prescrições. A quimioterapia altamente emetogênica foi verificada em, 93% das prescrições e 7% prescrições de quimioterapia correspondem a moderado poder emetogênico. Entre as prescrições de antieméticos, 85% receberam ondansetrona em combinação com dexametasona, 8% ondansetrona como monoterapia e 7% a combinação de aprepitanto, dexametasona e ondansetrona. Dos regimes antieméticos de prescrições de quimioterapia, apenas 109 (61%) apresentaram conformidade com a diretriz. Dentre aos regimes antieméticos de prescrições de moderado poder emetogênico, 100% dos protocolos estavam apropriados. Das 168 prescrições altamente emetogênicas, 58% apresentaram conformidade com a diretriz internacional e 42% não-conformes. Conclusão: A maioria das prescrições de quimioterapia são classificadas como altamente emetogênicas e grande parte da profilaxia antiemética praticada pela Seção de Oncologia Pediátrica da instituição está em conformidade com a diretriz POGO. Para a adequação da terapia antiemética à pacientes pediátricos na instituição a diretriz internacional, recomenda-se a padronização de um inibidor de antagonista de  $NK_1$ .

**Palavras-chave:** antieméticos, pediatria, oncologia, farmacoepidemiologia

## ABSTRACT

Nausea and vomiting are the most important side effects associated with the administration of chemotherapy to children with cancer and have an effect on the quality of life of these patients. The objective of this study was to describe the use of antiemetics and to evaluate the prescriptions of pediatric patients with solid tumors. This is a cross-sectional, retrospective and descriptive study based on the data collection of chemotherapy prescriptions from the pediatric oncology service of a federal hospital. The prescriptions of pediatric patients with solid tumors were studied in an outpatient clinic attended during the one year period. Among the 123 pediatric patients selected in the study, the age range was 1 to 19 ( $9.52 \pm 5.69$ , mean  $\pm$  standard deviation) of both sexes (52.8% males and 47.2% females), mostly adolescents (41.5%), followed by pre-school (34.1%), school (13.8%) and infants (10.6%). Predominate brown skin color (48.8%) and white skin color (38.2%). The most prevalent neoplasm was osteosarcoma, found in 35 (28.5%) of the cases, followed by wilms tumor in 21 (17.1%) of the cases. The most commonly used chemotherapy prescription was the combination of etoposide and ifosfamide, which was administered in 29 (16%) patients. Among pediatric patients with solid tumors who participated in the study, 75 (61%) patients had their treatments with a single prescription of chemotherapy, while 39 (32%) patients had their treatments using two chemotherapy prescriptions and 9 (7%) patients did the administration of three prescriptions during the analyzed period, resulting in a total of 180 prescriptions. Highly emetogenic chemotherapy was observed in 93% of prescriptions and 7% of chemotherapy prescriptions corresponded to moderate emetogenic power. Among antiemetic prescriptions, 85% received ondansetron in combination with dexamethasone, 8% ondansetron as monotherapy and 7% the combination of aprepitant, dexamethasone and ondansetron. Of the antiemetic regimens of chemotherapy prescriptions, only 109 (61%) showed compliance with the guideline. Among the antiemetic regimes of prescriptions of moderate emetogenic power, 100% of the protocols were appropriate. Of the 168 highly emetogenic prescriptions, 58% were in compliance with the international guideline and 42% non-compliant. Conclusion: Most chemotherapy prescriptions are classified as highly emetogenic and much of the antiemetic prophylaxis practiced by the Pediatric Oncology Section of the institution complies with the POGO guideline. For the adequacy of anti-emetic therapy to pediatric patients in the international guideline institution, it is recommended the standardization of an inhibitor of NK1 antagonist.

**Key words:** antiemetics, pediatrics, oncology, pharmacoepidemiology

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CV	Centro do Vômito
ZGQ	Zona do Gatilho Quimiorreceptora
D <sub>2</sub>	Receptor de Dopamina tipo 2
EMTA	Equipe Multiprofissional de Terapia Antineoplásica
ESMO	European Society of Medical Oncology
EUM	Estudo de Utilização de Medicamentos
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NMD	Norwegian Medicinal Depot
NVIQ	Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia
NK <sub>1</sub>	Receptores de Neurocinina – 1
OMS	Organização Mundial de Saúde
PE	Potencial Emetogênico
POGO	Pediatric Oncology Group of Ontário
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
5 HT <sub>3</sub>	Receptor de Hidroxitriptamina 3

## **LISTA DE FIGURAS**

- |          |  |      |
|----------|--|------|
| Figura 1 | Fisiopatologia da êmese induzida por quimioterapia | P.19 |
| Figura 2 | Neurotransmissores envolvidos na emêse.            | P.25 |



## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribuição de prescrições de quimioterapia antineoplásica em pacientes pediátricos com tumor sólido, em 2016 (N = 180).	P.38
Gráfico 2	Nível de emetogenicidade de prescrições de quimioterapia antineoplásica em pacientes pediátricos com tumor sólido, em 2016 (N = 180).	P.39

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Incidência por câncer em crianças e adolescentes no Brasil	P.15
Quadro 2	Frequência de tumores sólidos que acometem crianças e adolescentes	P.16
Quadro 3	Tumores sólidos e sua prevalência, segundo idade e sexo	P.17
Quadro 4	Definição do potencial emetogênico dos antineoplásicos	P.21
Quadro 5	Potencial emetogênico dos medicamentos antineoplásicos intravenosos em pacientes com câncer pediátrico	P.22
Quadro 6	Algoritmo para determinação da emetogenicidade de esquemas de quimioterapia combinada	P.23
Quadro 7	Fatores de risco associados a náusea e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica	P.24
Quadro 8	Antieméticos utilizados na prevenção de náusea e vômito induzido por quimioterapia	P.27
Quadro 9	Profilaxia antiemética de acordo com recomendação da MASCC/ESMO e ASCO	P.29
Quadro 10	Profilaxia antiemética de acordo com recomendação do POGO.	P.29
Quadro 11	Recomendações de posologia antiemética para crianças que recebem terapia antineoplásica de acordo com o grupo POGO.	P.30

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição das características sociodemográficas de pacientes pediátricos com tumor sólido em 2016, que utilizaram quimioterapia (N = 123).	P.35
Tabela 2	Distribuição do tipo de tumor por variáveis demográficas e presença de metástase de pacientes pediátricos com tumor sólido em 2016 (N = 123).	P.37
Tabela 3	Nível de emetogenicidade das prescrições de quimioterapia antineoplásica em 2016 (N=180)	P.39
Tabela 4	Distribuição de profilaxia antiemética das prescrições de quimioterapia antineoplásica em 2016 (N=180)	P.41
Tabela 5	Caracterização da população com terapia antiemética padrão, (ondansetrona e dexametasona) acrescida de aprepitanto de pacientes pediátricos com tumor sólido em 2016 (N =12)	P.42
Tabela 6	Adequação da terapia antiemética das prescrições de quimioterapia antineoplásica em 2016 (N=180)	P.43

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....	14
2.1 Câncer na criança e no adolescente.....	14
2.2 Complicações da quimioterapia antineoplásica .....	17
2.3 Fisiopatologia das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia .....	19
2.4 Classificação da êmese e potencial emetogênico dos antineoplásicos.....	20
2.5 Tratamento farmacológico das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia .....	24
2.6 Diretrizes de prática clínica para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em pediatria.....	27
3. OBJETIVO .....	31
3.1 Objetivo geral .....	31
3.2 Objetivos específicos.....	31
4. METODOLOGIA .....	32
4.1 Tipo do estudo .....	32
4.2 Local do estudo .....	32
4.3 População do estudo e período da coleta dos dados .....	32
4.4 Critérios de inclusão.....	32
4.5 Coleta de dados.....	33
4.6 Classificação do potencial emetogênico do protocolo de quimioterapia antineoplásica ...	33
4.7 Adequação dos protocolos antieméticos .....	34
4.8 Análise de dados .....	34
4.9 Aspectos éticos do estudo.....	34
5. RESULTADOS .....	35
6. DISCUSSÃO .....	44
7. CONCLUSÃO .....	46
8. REFERÊNCIAS.....	47

## 1. INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos são transtornos de impacto significativo entre as crianças que recebem quimioterapia, interferindo no cumprimento das terapias contra o câncer e redução da qualidade de vida (HOLDSWORTH; RAISCH; FROST, 2006). A ausência de profilaxia, de náuseas e vômitos em crianças em tratamento oncológico pode resultar em desidratação, desequilíbrio eletrolítico, e desnutrição, prejudicando a adesão ao tratamento e aumento do tempo de hospitalização e custos (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

Em um estudo realizado por Cicogna et al., (2010) com 10 crianças e adolescentes, entre oito e 18 anos, em diferentes momentos da quimioterapia, observou-se que a reação adversa ao medicamento do tratamento quimioterápico foi o aspecto mais relevante, sendo o vômito mencionado como a pior manifestação, favorecendo a perda do apetite.

O fator principal para o desenvolvimento destes sintomas em crianças é o potencial emetogênico da quimioterapia (FLANK; DUPUIS, 2014). Outros são os medicamentos administrados, variando com o sexo (mulheres apresentam maior risco), idade (baixa incidência: inferior a seis anos e superior a 50 anos), ansiedade (eleva o risco), quimioterapia anterior (controle inadequado da êmese anterior eleva o risco) (FRANCISCO, 2008).

Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) são classificados em: aguda ( $\leq 24$  h), tardia ( $>24$  h) ou antecipatória. Na ausência de profilaxia para êmese aguda, ela geralmente começa dentro de um a duas horas de quimioterapia e geralmente com pico no primeiro das quatro a seis horas. O controle adequado da êmese aguda reduz o risco de surgimento de NVIQ tardia e antecipatória (JORDAN et al., 2007).

A introdução dos antieméticos antagonistas  $5HT_3$  (receptor de hidroxitriptamina 3) e o antagonista do receptor de  $NK_1$ , no manejo da êmese no paciente oncológico pediátrico, alcançam taxa de controle da êmese em torno de 80% mesmo em protocolos altamente emetogênicos, quando administrados em associação. A falta de adesão aos *guidelines* na prática clínica faz com que a êmese seja um dos sintomas mais angustiantes no pacientes com câncer (PERWITASARI et al., 2011; PERDIKIDIS et al., 2011).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a utilização de antieméticos no manejo de êmese aguda em pacientes oncológicos pediátricos, verificando a conformidade da terapia antiemética prescrita, com diretriz internacional de prática clínica na população pediátrica.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 Câncer na criança e no adolescente**

O câncer infanto juvenil que acomete crianças e adolescentes de 0 a 19 anos de idade, é considerado raro e compreende aproximadamente 1% de todas as neoplasias diagnosticadas em todos os países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento, essa proporção aumenta, chegando a 3% a 10% do total de neoplasias (LIGHTFOOT; ROMAN, 2004; FERLAY et al., 2013).

Estimativa do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) em 2016, apontou a ocorrência de cerca de 12.600 casos novos de câncer em crianças e adolescentes no ano de 2016. As neoplasias ocuparam a segunda posição de óbitos de crianças e adolescentes em 2014, ultrapassadas somente pelos óbitos por causas externas, caracterizando a doença que mais mata nessa faixa etária (INCA, 2016).

Os tumores da infância e adolescência apresentam uma classificação diferente do câncer no adulto em relação a diversos fatores, como diferentes locais primários, disseminação, estágio e comportamento clínico (FOUCHER et al., 2005).

A classificação dos tumores é baseada na morfologia, ao contrário do local primário de origem do tumor, e não pela topografia dos tumores, como é feito nos adultos. A morfologia leva em consideração o histopatológico. Essa classificação teve sua 3ª edição em 2005 e é chamada de CICI (Classificação internacional do Câncer na infância). Classifica o câncer pediátrico em 12 principais grupos por morfologia (MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

Em crianças, os cânceres são mais invasivos e o câncer se forma no crescimento rápido, afetam células de desenvolvimento no sangue, cérebro, tecido mole e osso, no entanto, respondem melhor ao tratamento quimioterápico e, portanto, tem melhor prognóstico (MACDONALD, 2010).

A estimativa do INCA em 2016, analisou os dados de 25 RCBP (Registro de Câncer Populacional) do Brasil. Os tumores infanto-juvenis corresponderam a 2,8% de todas as neoplasias informadas. Os tumores do grupo I e II da CICI foram responsáveis por 26% do total de casos. Chama atenção que o grupo XI da CICI, que corresponde a outras neoplasias malignas epiteliais, o segundo mais frequente entre 0 e 19 anos (14%). Os linfomas e os tumores do SNC representam 14% e 13%, respectivamente (INCA, 2016).

No Quadro 1 são apresentados os tipos de tumores malignos que predominam nas estatísticas em crianças e adolescentes no Brasil segundo a idade (INCA, 2016).

Quadro 1: Incidência por câncer em crianças e adolescentes no Brasil.

<b>Crianças e adolescentes de (0 a 19 anos)</b>
Leucemias 2,255 (26%)
Outras neoplasias malig. Epiteliais 1,515 (14,1%)
Linfomas 1,318 (13,6%)
Tumores de SNC 1,135 (13,3%)
Tumores ósseos 564 (5,8%)
Tecidos moles 448 (5,4%)
Tumores células germinativas 394 ( 4,9%)
Outras neoplasias malignas 815 (3,5%)
Tumores renais 321 (3,2%)
Neuroblastoma 257 (2,9%)
Retinoblastoma 97 (1,5%)
Tumores Hepáticos 13 (0,7%)

Fonte: Inca, 2016.

Os tumores dos pacientes infanto juvenis podem ser divididos em dois grupos:

- 1- Tumores hematológicos, como as leucemias e os linfomas;
- 2- Tumores sólidos, como os do sistema nervoso central, tumores abdominais (neuroblastomas, hepatoblastomas, nefroblastomas), tumores ósseos e os tumores de partes moles (rabdomyosarcomas, sarcomas sinoviais, fibrossarcomas), entre outros (Completa o grupo algumas neoplasias de origem epitelial como melanoma, carcinomas de nasofaringe, de tireóide, de supra-renal e outros tumores mais raros nessa faixa etária (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2017).

Os tumores sólidos pediátricos mais comuns são neuroblastoma, tumor de Wilms, rabdomyosarcoma e retinoblastoma (BOUZAS; CALAZANS, 2007). No Quadro 2 são apresentados a frequência dos principais tumores sólidos que acometem crianças e adolescentes (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013; MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

Quadro 2. Frequência de tumores sólidos que acometem crianças e adolescentes

<b>Tumores sólidos</b>	<b>Frequência</b>
Tumores do SNC	20%
Neuroblastoma	7%
Tumor de Wilms	5%
Tumores ósseos	5%
Rabdomiossarcoma	4-5%
Tumor germinativo	3,5-7%
Retinoblastoma	2-4%
Hepatoblastoma	1%

Legenda: SNC – Sistema Nervoso Central

Fonte: LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013; MELARAGNO; CAMARGO, 2013.

Os tumores do sistema nervoso central é o mais freqüente grupo de neoplasias sólidas malignas em pediatria. Dentre estes os mais frequentes, são os meduloblastomas e os tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET) (MELARAGNO; CAMARGO, 2013). Os tumores do sistema nervoso simpático compreendem neuroblastoma e ganglioneuroblastoma, e o neuroblastoma é o tumor maligno mais frequente nas crianças (BOUZAS; CALAZANS, 2007; MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

Em relação aos tumores renais que ocorrem em crianças, abrange nesse grupo o Tumor de Wilms, é o tumor renal maligno mais frequente na infância. Sarcomas de células claras e tumor rabdoide são os outros dois tipos histológicos que estão inclusos neste grupo de tumores renais (MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

Entre os tumores ósseos malignos mais prevalentes estão o tumor de Ewing e o osteossarcoma. Manifestam-se por meio de dor local associada ao aumento regional de partes moles. É mais comum em meninos e tem um pico de incidência aos 16 anos. É o tipo mais comum de câncer ósseo que ocorre em crianças (MACDONALD, 2010).

Os sarcomas de partes moles compreendem um grupo heterogêneo de tumores malignos, que tem em comum a origem mesenquimal. São divididos em duas categorias: rabdomiossarcoma e os demais (derivados de outros tecidos). O rabdomiossarcoma é a neoplasia mais frequente neste grupo e raro em adultos (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013).



O tumor oftalmológico maligno mais comum na população pediátrica é o retinoblastoma. Origina-se de células embrionárias neurais da retina, os retinoblastos. O hepatoblastoma é a neoplasia maligna primária do fígado. Após neuroblastoma e o tumor de Wilms, é a terceira neoplasia abdominal mais frequente na infância (LOPES; CHAMMAS; IYEYASU, 2013). No Quadro 3 são apresentados os principais tumores sólidos que acometem crianças e adolescentes e sua prevalência conforme idade e sexo.

Quadro 3. Tumores sólidos e sua prevalência, segundo idade e sexo.

<b>Tumores sólidos</b>	<b>Pico de idade (anos)</b>	<b>Sexo</b>
Tumores do SNC	3-9	Masculino
Neuroblastoma	<2	Masculino
Tumor de Wilms	<5	Masculino
Tumores ósseos	16	Masculino
Rabdomiossarcoma	2-6 e 14-18	Masculino
Tumor germinativo	15-19	Feminino
Retinoblastoma	<2	Não há diferença
Hepatoblastoma	< 3	Masculino

Legenda: SNC – Sistema Nervoso Central

Fonte: MELARAGNO; CAMARGO, 2013.

O tratamento para estes tipos de tumores consistem cirurgia, quimioterapia e ou radioterapia. Apesar da relevância da introdução de quimioterápicos antineoplásicos no tratamento de crianças com câncer contribuindo significativamente para aumento das taxas de sobrevida, a maioria dos quimioterápicos apresenta efeito citotóxico não seletivo, indesejável aos pacientes (MELARAGNO; CAMARGO, 2013).

## **2.2 Complicações da quimioterapia antineoplásica**

As reações adversas decorrentes da quimioterapia antineoplásica relacionam-se à não especificidade desses medicamentos, que não afetam exclusivamente as células tumorais. Ocorrem principalmente sobre células em constante e rápida divisão, especialmente células do tecido hematopoiético, germinativo, do folículo piloso e do epitélio do revestimento gastrointestinal. Desta forma não afetam apenas as células tumorais apresentando efeito citotóxico não seletivo sobre as células normais (BONASSA; GATO, 2012).

A maioria dos antineoplásicos exercem toxicidade sobre a formação do tecido hematopoiético, sendo assim chamados de mielossupressores, toxicidade mais significativa relacionada ao uso desses medicamentos. Sua consequência imediata é a incapacidade da medula óssea de repor os elementos figurados do sangue circulante, aparecendo, assim, a leucopenia, a trombocitopenia e a anemia (BONASSA; GATO, 2012).

A toxicidade cardíaca associada ao uso de quimioterápicos é uma ocorrência infrequente e relacionada a alguns medicamentos específicos, como a doxorubicina e daunorrubicina, podem ser classificados como aqueles que causam lesão celular irreversível (as antraciclina e os agentes alquilantes) e aqueles que não causam lesão irreversível, como o trastuzumabe. Nestes casos, está relacionada, ainda, à dose total cumulativa administrada, ao intervalo de tempo aprazado entre os medicamentos e à idade do paciente (BONASSA; GATO, 2012).

A toxicidade renal é uma consequência usual da quimioterapia, podendo ser aguda, grave e irreversível. As lesões renais são particularmente importantes, uma vez que os metabólitos dos medicamentos, bem como os restos tumorais, são eliminados via aparelho urológico. Não havendo eliminação efetiva destes restos e metabólitos, a toxicidade quimioterápica fica aumentada. Uma segunda manifestação da toxicidade dos quimioterápicos sobre o sistema renal é a irritação e descamação do tecido de revestimento da bexiga urinária, levando o paciente a quadros de cistite hemorrágica (BONASSA; GATO, 2012).

A quimioterapia antineoplásica pode ocasionar também toxicidade dermatológica local ou sistêmica. A toxicidade local ocorre no tecido vizinho a área de aplicação do medicamento antineoplásico. Nesse grupo inclui-se flebite, urticária, dor, eritema e necrose tecidual. A alopecia constitui a toxicidade dermatológica sistêmica mais comum ao lado de outras comuns, como eritema, fotossensibilidade, alterações nas unhas e reação pós-radioterapia (BONASSA; GATO, 2012).

As reações adversas mais frequentes e não menos importante nesse tipo de tratamento estão relacionadas a toxicidade gastrointestinal: como náuseas e vômitos, mucosite, anorexia, diarreia e constipação intestinal (BONASSA; GATO, 2012). As náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) são efeitos adversos do tratamento dos indivíduos com quimioterapia citotóxica, sendo descritos pelos pacientes como um dos seus maiores receios antes de iniciar estes tratamentos (HESKETH, 2008).

Cerca de 70 a 80% dos indivíduos que recebem quimioterapia estão em risco de NVIQ, são vários os fatores que estão na gênese deste risco: os regimes de quimioterapia

variam na sua emetogenicidade, dependendo do agente/agentes utilizados, da sua dosagem e via de administração (NCCN, 2011).

O controle inadequado de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) pode levar a sérias complicações que podem ameaçar as condições de vida incluindo desidratação, desequilíbrio eletrolítico, ou danos físicos com conseqüente aumento do custo e tempo de internação (SCHNELL, 2003 *apud* RHODES, M., 1987; RHODES, D., 2001).

### 2.3 Fisiopatologia das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

Compreende-se por náusea a sensação desagradável que provoca mal estar e que pode levar ao vômito. O vômito resulta do estímulo de um reflexo complexo, que é coordenado pelo centro do vômito na medula e que se caracteriza pela saída de conteúdo gástrico (LOHR, 2008).

A ativação das vias do vômito pela quimioterapia ocorre através de centros neuroanatômicos e com a intervenção de vários neurotransmissores como serotonina, dopamina, histamina e neurocinina. Os centros neuroanatômicos incluem o centro do vômito no tronco cerebral que é a estrutura primária para coordenar náuseas e vômitos e inclui uma coleção de neurônios dentro da medula, a zona de gatilho quimiorreceptora na área postrema localizada no piso do quarto ventrículo do cérebro e os nervos vagais aferentes que se projetam do trato gastrointestinal e as células enterocromafim, conforme Figura 1. (JORDAN et al., 2011; JANELSINS et al., 2013).

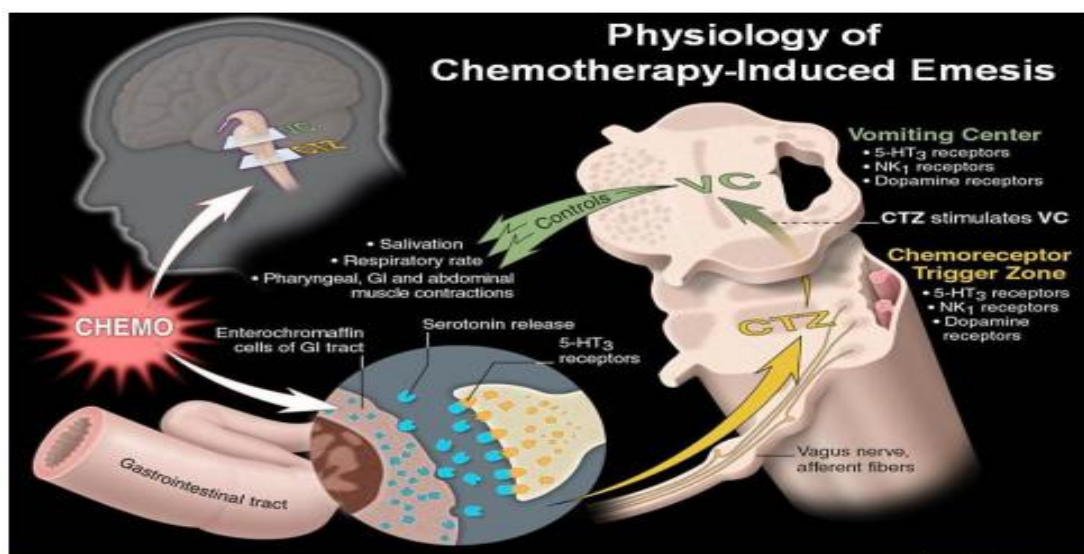


Figura 1: Fisiopatologia da êmese induzida por quimioterapia. Fonte: NAVARI, 2007.

O aumento da liberação de substâncias neurotransmissoras no trato gastrointestinal, as células da mucosa do estômago e do intestino delgado (enterocromafim) agredidas pela ação do quimioterápico, liberem sinais neurais via liberação de neurotransmissores, que conduzem os estímulos ao complexo vagal dorsal constituído pelo centro vômito, a área postrema e o núcleo troncais solitários (NAVARI, 2017). O mecanismo vagal é considerado o principal envolvido na êmese aguda induzida por agentes quimioterápicos (JORDAN et al., 2011).

A compreensão da natureza dos neurotransmissores envolvidos nas náuseas e nos vômitos possibilitou uma abordagem racional ao tratamento farmacológico desses fenômenos (JANELSINS et al., 2013).

#### **2.4 Classificação da êmese e potencial emetogênico dos antineoplásicos**

A ocorrência de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia pode ser classificada de acordo com o período do vômito em aguda, tardia, refratária ou antecipatória (LOHR, 2008). O vômito que ocorre nas primeiras 24 horas de quimioterapia administrada é descrito como agudo e na ausência de profilaxia efetiva, ele geralmente começa dentro de uma a duas horas de quimioterapia e, geralmente, aumenta nas primeiras quatro a seis horas (JORDAN et al., 2011).

A êmese tardia surge após 24 horas da administração da quimioterapia e pode persistir por até 7 dias, com pico de gravidade geralmente no 3º dia. Ocorre em 20% dos pacientes. Este tipo de emese foi descrito no tratamento com cisplatina. Embora a frequência e o número de episódios de êmese possam ser menores durante o período tardio em comparação com emese aguda, a forma retardada é menos controlada com medicamentos antieméticos atuais (BHANDARI, 2012).

Êmese antecipatória ocorre em 25% dos pacientes pediátricos. O fenômeno é devido a uma resposta aos efeitos da quimioterapia anterior e aos estímulos ambientais associados, como o local, os cheiros, os sabores, as sensações, previamente experimentados por pacientes que receberam quimioterapia. Geralmente, ele começa de 1 a 4 horas antes da quimioterapia, mas às vezes podem ocorrer dias antes da quimioterapia (JORDAN et al., 2011; BHANDARI, 2012).

Já a êmese refratária está caracterizada por náuseas e vômitos causados pela quimioterapia, mas que não respondem ao tratamento emético. Ocorre apesar de profilaxia antiemética apropriada e de tratamento de resgate otimizado, sendo de difícil controle. (SCHNELL, 2003 *apud* TEKUZMAN; 1999; HESCKETH; 2000).

Um episódio de êmese de repentina ocorre quando o tratamento antiemético profilático falha e os antieméticos de resgate são necessários, que geralmente incluem combinações de antagonistas mais antigos de 5HT<sub>3</sub>, juntamente com outros agentes antieméticos (benzodiazepínicos, canabinóides e olanzapina) (JANELSINS et al., 2013).

Profilaxia antiemética inadequada está relacionada com aparecimento de êmese refratária. A padronização da profilaxia antiemética baseada no potencial emetogênico pode reduzir a êmese refratária e otimiza a qualidade de vida nos pacientes oncológicos (ASEERI et al., 2012). Pacientes que não apresentam vômitos nas primeiras 24 horas após o tratamento antineoplásico tem altas taxas de proteção para êmese tardia (SCHELL, 2003).

Vários são os fatores de risco para o aparecimento de náuseas e vômitos em pacientes pediátricos em quimioterapia, no entanto, o potencial emetogênico dos agentes quimioterápicos é o principal fator de risco para NVIQ em crianças (FLANK; DUPUIS, 2014). São classificados em quatro grupos segundo o potencial emetogênico dos quimioterápicos e frequência de vômitos (QUADRO 4).

Quadro 4: Definição do potencial emetogênico dos antineoplásicos

Potencial emetogênico	Definição
<b>Alto</b>	Maior que 90% de frequência de êmese ausência de profilaxia antiemética
<b>Moderado</b>	30-90% frequência de êmese na ausência de profilaxia antiemética
<b>Baixo</b>	10-30% frequência de êmese na ausência de profilaxia antiemética
<b>Mínimo</b>	Inferior a 10% frequência de êmese na ausência de profilaxia antiemética

Fonte: Lohr, 2008.

O Grupo de Oncologia Pediátrica de Ontário (POGO) publicou um *guideline* descrevendo o potencial emetogênico agudo dos medicamentos antineoplásicos em pacientes com câncer pediátrico, uma vez que a classificação dos agentes antineoplásicos era analisada usando os *guidelines* desenvolvidos por adultos (DUPUIS et al., 2011). O Quadro 5 apresenta os agentes quimioterápicos intravenosos de acordo com o seu potencial emetogênico.

Quadro 5. Potencial emetogênico dos medicamentos antineoplásicos intravenosos em pacientes com câncer pediátrico.

Potencial emético	Alto (>90%) Nível 4	Moderado (30-90%) Nível 3	Baixo (30-90%) Nível 2	Mínimo(<10%) Nível 1
<b>Agente</b>	Carboplatina Carmustina > 250mg /m <sup>2</sup> Ciclofosfamida > 1g /m <sup>2</sup> Cisplatina Dacarbazina Dactinomicina Mecloretamina Metotrexato > 12g /m <sup>2</sup>	Aldesleucina Amifostina > 300 mg/m <sup>2</sup> Trióxido de Arsênio Azacitidina Bussulfano Carboplatina Carmustina ≤ 250 mg/m <sup>2</sup> Ciclofosfamida < 1 g/m <sup>2</sup> Citarabina > 200 mg/m <sup>2</sup> ou < 3 g/m <sup>2</sup> Daunorrubicina Doxorrubicina Epirubicina Idarrubicina Ifosfamida Intratecal (metotrexato, citarabina, dexametasona) Irinotecano Melfalano > 50 mg/m <sup>2</sup> Metotrexato Oxaliplatina > 75 mg/m <sup>2</sup> Temozolamida	Amifostina ≤ 300 mg/m <sup>2</sup> Citarabina ≤ 200 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel Doxorubicina lipossomal Etoposideo 5- Fluorouracil Gencitabina Metotrexato > 50 mg/m <sup>2</sup> ou < 250 mg/m <sup>2</sup> Mitomicina Mitoxantrona Paclitaxel Pemetrexede	Alemtuzumab Asparaginase Bevacizumab Bleomicina Bortezomibe Cetuximabe Decitabina Dexrazoxane Fludarabina Metotrexato ≤ 50 mg/m <sup>2</sup> Nivolumabe Rituximabe Trastuzumabe Vimblastina Vincristina Vinorelbina

Fonte: Dupuis et al., 2011.

As diretrizes internacionais classificam o potencial emetogênico dos quimioterápicos como agentes únicos, sendo que a maioria dos protocolos com quimioterapia antineoplásica são administrados em combinações. Assim, o uso de esquemas com mais de 1 quimioterápico antineoplásico pode ocasionar num maior potencial emético, necessitando de terapêutica antiemética adequada. O potencial emetogênico da combinação deve ser avaliado, para facilitar a interpretação da capacidade emetogênica de protocolos que combinem dois ou mais agente quimioterápicos. Estudo de Asseri et al., 2012 demonstra o método modificado para o cálculo do potencial emético das combinações de quimioterápicos (QUADRO 6).

Quadro 6: Algoritmo para determinação da emetogenicidade de esquemas de quimioterapia combinada.

1. Identificar o agente mais emetogênico na combinação de acordo com o nível de emetogenicidade do quimioterápico antineoplásico.	
2. Considerar os seguintes fatores para calcular o nível de emetogenicidade dos agentes de combinação:	
- Os agentes do Nível 1 não contribuem para a emetogenicidade	
- A adição de um ou mais agentes de nível 2 aumenta a emetogenicidade da combinação em um nível maior do que o agente mais emetogênico na combinação.	
A adição de agentes de nível 3 ou 4 aumenta a emetogenicidade em um nível por agente	
3. Exemplos	
Nível emetogênico de agentes individuais	Nível da combinação
2+1	2
2+2+1	3
2+3	4
3+3+3	5

Fonte: Asseri et al., 2012.

Não obstante a questão do nível de emetogenicidade do tratamento com quimioterapia antineoplásica, o sucesso da terapia antiemética também é influenciado pelas características do paciente e a individualização na escolha da terapia antiemética deve ser levado em consideração conforme descritos no Quadro 7 (SCHNELL, 2003; HOLDSWORTH, RAISCH, FROST, 2006). Pacientes pediátricos são mais susceptíveis a náuseas e vômitos que a população adulta (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015). Características específicas do paciente em adultos parecem prever uma maior incidência para NVIQ, mas essas características não foram bem definidas em crianças (NAVARI, 2017). Estudos mostram que o polimorfismo genético tem sido identificado como fator que afeta as respostas dos pacientes a terapia antiemética após quimioterapia moderada a altamente emetogênica e a farmacocinética pode se uma oportunidade de otimizar o tratamento (SCHNELL, 2003).

Quadro 7. Fatores de risco associados a náusea e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica

<b>Fator de Risco</b>	<b>Varição do Risco</b>
Gênero	Maior risco em mulheres
Idade	Menor incidência <6 ou >50 anos
Consumo de álcool	Menor incidência com consumo >10 unidades álcool semana
Êmese induzida pela gravidez	História pregressa leva a alto risco
Ansiedade	Altos níveis de ansiedade estão relacionados a alto risco
Ciclos prévios de QT	Controle inadequado de náuseas e vômitos aumenta NVIQ e náuseas e vômitos antecipatórios

Fonte: Schnell et al., 2003.

Os *guidelines* internacionais para a profilaxia antiemética consideram apenas potencial emético dos agentes quimioterápicos, não leva em consideração os fatores de risco inerentes a cada paciente, o que aumenta a prevalência de profilaxia antiemética inadequada (JANELSINS et al., 2013).

## **2.5 Tratamento farmacológico das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia**

Existe uma variedade de agentes antieméticos para a prevenção e tratamento de NVIQ. Os regimes antieméticos combinados tornaram-se o padrão de cuidados para o controle de NVIQ (JORDAN et al., 2011).

Os agentes antieméticos agem bloqueando os diversos tipos de receptores que executam a transmissão de impulsos ao centro do vômito, como o da dopamina (D<sub>2</sub>), serotonina (5HT<sub>3</sub>), acetilcolina (Ach), histamina, opióides e neurocinina 1 (NK<sub>1</sub>), inibindo a estimulação (Figura 2) (BONASSA; GATO, 2012).



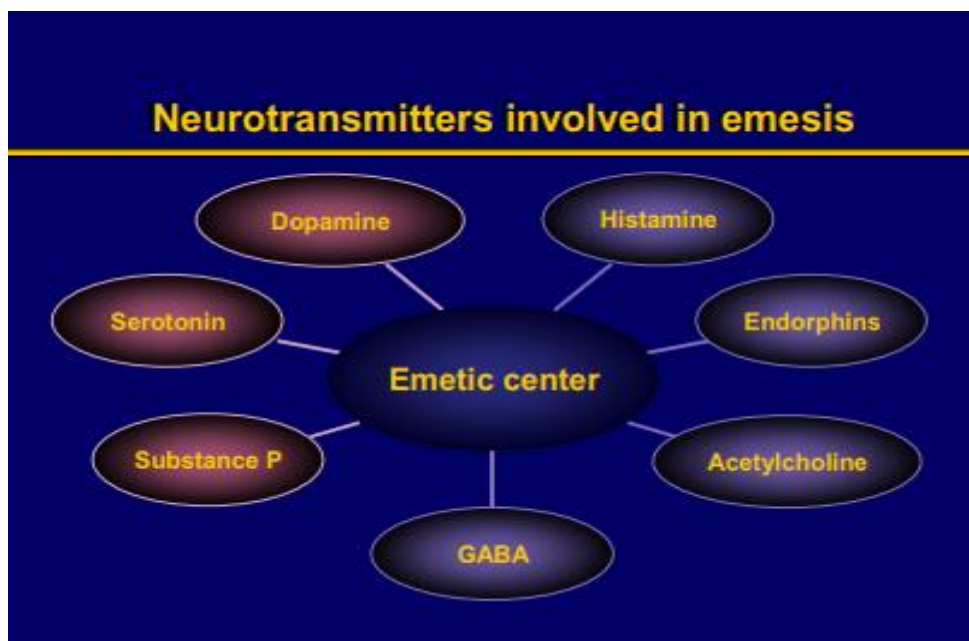


Figura 2. Neurotransmissores envolvidos na êmese. Fonte: NAVARI, 2007

A êmese aguda é principalmente promovida pela serotonina, enquanto a êmese tardia é desencadeada por dopamina, histamina, mediadores da inflamação como a prostaglandina e substância P (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

O grande avanço na terapia antiemética na década de 1990 permitiu uma revolução no controle de NVIQ com relação aos antieméticos anteriores (BRUNTON et al., 2010).

Os antagonistas da serotonina 5-HT<sub>3</sub> bloqueiam a ligação da serotonina em receptores presentes no trato gastrointestinal e cérebro, impedindo o processo do vômito, principalmente agudo pós-quimioterapia (BONASSA; GATO, 2012). Diretrizes internacionais de tratamento para a prevenção de NVIQ aguda na população pediátrica sugerem o uso de um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> prevenção de NVIQ aguda (NAVARI, 2007).

Atualmente, cinco antagonistas 5-HT<sub>3</sub> estão disponíveis: ondansetrona, granisetrona, dolasetrona, tropisetrona e palonosetrona. Estes fármacos formam o pilar da terapia profilática para quimioterapia com potencial emético moderado a elevado. Estudo comparativo entre palonosetrona e demais inibidores do receptor 5-HT<sub>3</sub> demonstrou que a palonosetrona é significativamente mais efetiva na prevenção dos efeitos agudos e tardios de NVIQ. A eficácia aumentada da palonosetrona se deve a ação prolongada da inibição do receptor de serotonina, sendo sua meia-vida, diferente dos demais antagonistas do receptor de 5-HT<sub>3</sub>, é de 40 horas (BOTREL et al., 2010).

Os fármacos que atuam inibindo receptores dopaminérgicos no centro do vômito são divididos em: fenotiazinas (prometazina e metopimozina), butirofenonas (haloperidol e

droperidol) e benzaminas (metoclopramida e alizaprida). Estes fármacos são geralmente caracterizados por uma menor eficácia e um maior potencial de efeitos adversos, em comparação com os outros agentes antieméticos. A metoclopramida é o representante desta classe, e durante um tempo foi um fármaco padrão para tratar NVIQ (NAVARI, 2007).

As fenotiazinas constituem os agentes mais antigos e mais utilizados nesta categoria. Eles são apropriados para uso como profilaxia primária em pacientes que recebem quimioterapia com baixo potencial emetogênico. A metoclopramida, em doses normais, e as butirofenonas, como as fenotiazinas, são também antagonistas  $D_2$  dopaminérgicos e têm um espectro de utilização semelhante (WAMPLER, 1983; HESKETH, 2008). A eficácia da metoclopramida melhora com doses crescentes, provavelmente devido à sua capacidade de inibir os receptores  $5-HT_3$ . Os canabinóides sintéticos nabilone e dronabinol também demonstraram ter eficácia antiemética, especialmente para quimioterapia com potencial emético de baixo a moderado. Efeitos adversos como hipotensão postural e disforia limitam sua utilidade. A olanzapina antagoniza vários receptores de neurotransmissores, incluindo receptores de dopamina e  $5-HT_3$  indicada na prevenção de êmese aguda e tardia e também na êmese refratária induzida por quimioterapia (NAVARI et al., 2007; HESKETH, 2008).

Os corticosteróides são eficazes quando administrados como único agente em pacientes recebendo quimioterapia de potencial baixo emético. Os corticosteróides são mais benéficos, no entanto, quando usado em combinação com outros agentes antieméticos. como antagonistas de serotonina para o controle dos vômitos associados os antineoplásicos de alto poder emetogênico (BOTREL et al., 2011; BONASSA; GATO, 2012). Dexametasona (glicocorticóide) adicionada a um antagonista de receptor  $5-HT_3$  melhora o controle de NVIQ aguda em adultos e crianças (NAVARI, 2007). Isto foi bem demonstrado quando são utilizados em combinação com os antagonistas  $5-HT_3$ . Os corticosteróides são eficazes para êmese aguda e retardada. Relativamente pouco é conhecido sobre o mecanismo de ação dos corticosteróides em comparação com os antagonistas  $5-HT_3$  e antagonistas do receptor  $NK_1$  (HESKETH PJ, 2008).

Os benzodiazepínicos bloqueiam estímulos de córtex cerebral ao centro do vômito. Sendo o lorazepam e diazepam os mais utilizados (BONASSA; GATO, 2012). Os anti-histamínicos têm sido usados como agente antiemético e como adjuvante com antagonistas dopaminérgicos para a prevenção de reações distônicas (BOTREL et al., 2011).

Os antagonistas do receptor  $NK_1$  representam a classe mais recente de agentes antieméticos que são eficazes para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. O Aprepitanto, aprovado pela FDA em 2003 numa formulação oral, e na

formulação injetável, como uma pró-droga fosaprepitanto, foi o primeiro agente disponível nesta classe. Sua ação farmacológica consiste no bloqueio da ligação da substância P ao receptor  $NK_1$  ao SNC atuando nos efeitos tardios induzidos de NVIQ. Atua potencializando a ação antiemética dos antagonistas dos receptores de 5-HT<sub>3</sub> e de dexametasona durante os efeitos agudos de NVIQ (HESKETH, 2008; AAPRO et al., 2015).

Os antagonistas dos receptores de  $NK_1$  para substância P, aumentam eficácia dos regimes antieméticos padrão em pacientes que recebem múltiplos ciclos de quimioterapia. Utilizados em associação, acompanhado de um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> e um glicocorticoide, atuando tanto na êmese aguda quanto na tardia em crianças (NAVARI, 2007). Aprepitanto apresenta seu efeito antiemético quando dado em múltiplas doses por vários dias ou em uma única dose persistindo o efeito em vários dias após administração. (AAPRO et al., 2015). A tolerância e eficácia sugerem que a dose de adulto é clinicamente efetiva em crianças (GORE, et al., 2009 ; DUGGIN, et al., 2014)

Quadro 8. Antieméticos utilizados na prevenção de náusea e vômito induzido por quimioterapia

Classe medicamentosa	Medicamentos	Mecanismo de ação
Antagonistas da serotonina (5-HT <sub>3</sub> )	Ondansetrona Granisetrona Dolasetrona Palonosetrona	Bloqueia receptores serotoninérgicos no (trato gastrointestinal) e no cérebro (zona de gatilho quimiorreceptora)
Corticosteróide	Dexametasona, Metilprednisolona	Inibe a síntese de prostaglandina, substância estimuladora do sistema nervoso central
Antagonistas de neurocinina ( $NK_1$ )	Aprepitanto	Bloqueio da substância P ao receptor $NK_1$ no SNC
Antagonistas de dopamina (D <sub>2</sub> )	Metoclopramida Domperidona	Bloqueiam receptores de dopamina na zona de gatilho quimiorreceptora e no centro do vômito

Legendas: 5HT<sub>3</sub>= receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3;  $NK_1$ = receptores de neurocinina tipo 1;

D<sub>2</sub>= receptores de dopamina tipo 2.

Fonte: Adaptado de BONASSA; GATO, 2012.

## 2.6 Diretrizes de prática clínica para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em pediatria

As diretrizes de prática clínica fornecem recomendações baseadas em evidências científicas. Auxiliam os profissionais na tomada de decisões clínicas no gerenciamento de

náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Poucos são os *guidelines* que fornecem recomendações para o gerenciamento NVIQ em pacientes pediátricos (ASEERI et al., 2012).

As diretrizes de práticas clínicas internacionais publicadas pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e a *Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ European Society for Medical Oncology*, (MASCC/ESMO) fornecem orientações em relação ao manejo adequado das NVIQ em pacientes pediátricos (FEYER; JORDAN, 2010).

A classificação dos agentes antineoplásicos em mínimo, baixo, moderado ou alto em pediatria eram avaliados usando os *guidelines* desenvolvidos por adultos (FLANK; DUPUIS, 2014). O *Pediatric Oncology Group of Ontario* (POGO) publicou em 2011 uma orientação conforme o potencial emetogênico agudo de antineoplásicos em pacientes pediátricos (DUPUIS et al., 2011).

O POGO também publicou uma diretriz para prevenção e tratamento de náuseas antecipatórias e vômitos por quimioterapia em pacientes pediátricos de câncer apoiada pela MASCC/ESMO. Esta diretriz baseada em evidências contém recomendações para otimizar o controle de náuseas e vômitos antecipatórios em crianças que estão recebendo quimioterapia. As recomendações específicas variam de acordo com o nível de emetogenicidade da terapia antineoplásica (DUPUIS et al., 2013) (Quadros 9 e 10).

As diretrizes destas organizações são semelhantes, o que demonstra concordância nas suas recomendações. O *guideline* da ASCO e MASCC/ESMO indica uma combinação de um antagonista de 5HT<sub>3</sub>, um corticóide e um inibidor de NK<sub>1</sub> quando a quimioterapia apresenta alto potencial emetogênico (DUPUIS et al., 2013, 2016; HESKETH, 2016). A recomendação do grupo POGO recomenda que crianças maiores de 12 anos devem receber a combinação de antagonista de 5HT<sub>3</sub>, um corticóide e um inibidor de NK<sub>1</sub> quando alto potencial emético (DUPUIS et al., 2013).

Os dados para o uso de aprepitanto em crianças são limitados e, portanto, o aprepitanto não é recomendado pelas diretrizes do POGO para prevenção de NVIQ em crianças <12 anos (DUPUIS et al., 2013). Para crianças onde os corticóides são contra indicados como em tumores cerebrais, os *guidelines* recomendam os inibidores de 5HT<sub>3</sub> e clorpromazina (DUGGIN, et al., 2014).

As crianças que recebem quimioterapia moderadamente emetogênica devem receber profilaxia com um antagonista de receptor 5-HT<sub>3</sub> mais dexametasona. Crianças que recebem quimioterapia de baixa emetogenicidade devem receber profilaxia com um antagonista de receptor 5-HT<sub>3</sub>. Quimioterapia minimamente emetogênica não deve receber profilaxia antiemética (DUPUIS et al., 2013).

Quadro 9. Profilaxia antiemética de acordo com recomendação da MASCC/ESMO e ASCO.

<b>Classificação de risco</b>	<b>Protocolo antiemético</b>
<b>Alto risco</b>	Antagonista 5-HT <sub>3</sub> + dexametasona+ aprepitanto
	Crianças que não podem receber dexametasona devem receber um antagonista 5-HT <sub>3</sub> e aprepitanto
	Crianças que não podem receber aprepitanto devem receber um 5-HT <sub>3</sub> antagonista e dexametasona
<b>Moderado risco</b>	Antagonista 5-HT <sub>3</sub> + dexametasona
	Crianças que não podem receber dexametasona devem receber um antagonista receptor 5-HT <sub>3</sub> e aprepitanto.
<b>Baixo risco</b>	Antagonista do receptor 5-HT <sub>3</sub>
<b>Mínimo risco</b>	Sem profilaxia antiemética

Fonte: Dupuis et al, 2016; Hesketh, et al.,2017

Quadro 10. Profilaxia antiemética de acordo com recomendação do Grupo de Oncologia Pediátrico de Ontário.

<b>Grupo de risco</b>	<b>Protocolo antiemético</b>
<b>Alto risco</b>	Crianças $\geq$ 12 anos: ondansetrona ou granisetrona + dexametasona + aprepitanto
	Crianças $\geq$ 12 anos que não podem receber aprepitanto devem receber ondansetrona ou granisetrona + dexametasona
	Crianças <12 anos: ondansetrona ou granisetrona + dexametasona
<b>Moderado risco</b>	Ondansetrona ou granisetrona + dexametasona
<b>Baixo risco</b>	Ondansetrona ou granisetrona
<b>Mínimo risco</b>	Sem profilaxia antiemética

Fonte: Dupuis et al., 2013.

Quadro 11. Recomendações de posologia antiemética para crianças que recebem terapia antineoplásica.

<b>Grupo de risco</b>	<b>Antiemético</b>	<b>Recomendação</b>
<b>Alto risco</b>	Aprepitanto	Crianças $\geq$ 12 anos: Dia 1: 125 mg VO x 1; Dias 2 e 3: 80 mg VO uma vez ao dia
	Ondansetrona	5mg/m <sup>2</sup> /dose (0,15mg/kg/dose) IV / pré-terapia x 1 e depois de 8/8h
	Dexametasona	6mg/m <sup>2</sup> /dose IV/ e depois 6/ 6h
<b>Moderado risco</b>	Ondansetrona	5mg/m <sup>2</sup> /dose (0,15mg/kg/dose, máximo 8 mg / dose) IV / pré-terapia 1x e depois 12/12h
	Dexametasona	$\leq$ 0.6m <sup>2</sup> : 2mg/dose IV e depois 12/12h > 0.6m <sup>2</sup> : 4mg/dose IV e depois 12/12h
	Metoclopramida	1mg/kg/dose IV pré-terapia x 1 ao dia
<b>Baixo risco</b>	Ondansetrona	10mg/ m <sup>2</sup> / dose (0,3 mg/kg/dose, máximo 16mg/dose IV ou 24 mg/dose) pré-terapia x 1
<b>Mínimo risco</b>		Sem profilaxia antiemética

Fonte: Dupuis et al., 2013.

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo geral**

Descrever o perfil de utilização de antieméticos em pacientes pediátricos com tumores sólidos tratados na clínica pediátrica do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Descrever a população atendida na unidade de oncologia pediátrica no INCA, com relação às características sócio-demográficas, tipo de neoplasias e estadiamento da doença;
2. Descrever a frequência de prescrições de quimioterapia antineoplásica, agentes quimioterápicos antineoplásicos e seus respectivos níveis de emetogenicidade
3. Descrever o padrão de prescrição de antieméticos utilizados na profilaxia da êmese aguda;
4. Descrever a população de pacientes e o padrão de prescrição da menor distribuição de regime de antiemético prescrito;
5. Avaliar não conformidades na prescrição de antieméticos comparada com o guia internacional do Grupo de Oncologia Pediátrico de Ontário.

## **4. METODOLOGIA**

### **4.1 Tipo do estudo**

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo, descritivo com metodologia quantitativa.

### **4.2 Local do estudo**

O local do estudo selecionado para realização do estudo é o Hospital do Câncer Ido Instituto Nacional de Câncer Dr. José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, no centro de oncologia pediátrica Dr. Francisco Arman Gerpe Filho, responsável pelo atendimento das crianças e adolescentes com câncer. O Centro conta com o Setor de Atendimento Pediátrico Ambulatorial, 2 enfermarias , sendo 1 destinada ao tratamento de tumores sólidos e a outra para tratamento dos tumores pediátricos hematológicos, 1 Unidade de Terapia Intensiva exclusiva e a Emergência Pediátrica.

### **4.3 População do estudo e período da coleta dos dados**

A população deste estudo é constituída por pacientes pediátricos diagnosticados com tumores sólidos que iniciaram tratamento quimioterápico no período de janeiro a dezembro de 2016.

### **4.4 Critérios de inclusão**

Para a inclusão do estudo, foram considerados apenas pacientes entre 0 a 19 anos, em regime de tratamento quimioterápico ambulatorial no período do estudo, pacientes com tumores sólidos e que receberam pelo menos um medicamento antiemético durante o tratamento



#### 4.5 Coleta de dados

As variáveis sócio-demográficas coletadas foram: sexo, idade, cor da pele, faixa etária, e neoplasia maligna, estadiamento e presença de metástases, foram retiradas do sistema informatizado da instituição chamado *Intranet* no qual encontra-se o prontuário eletrônico e evolução médica dos pacientes.

As prescrições de quimioterapia antineoplásica e regime de antieméticos utilizados foram identificados na prescrição de quimioterapia constantes no sistema informatizado da instituição chamado *Intranet*, e na planilha da dispensação de quimioterapia infantil, do Setor de Preparo de Medicamentos Quimioterápicos Antineoplásicos da Seção de Farmácia.

#### 4.6 Classificação do potencial emetogênico do protocolo de quimioterapia antineoplásica

O cálculo do potencial emetogênico da quimioterapia foi determinado usando como referência a classificação da Diretriz para a Classificação do Potencial Emetogênico Agudo de Medicamentos Antineoplásicos em Pacientes com Câncer Pediátrico, elaborado por Dupuis et al., (2011) e seguindo o método adaptado por Asseri et al., (2012). Primeiramente, para a classificação do nível emetogênico de quimioterápicos isolados, utilizaram-se as classificações adotadas por Dupuis et al., 2011.

Para a o cálculo da combinação de quimioterápicos, identificou-se a combinação de quimioterápicos com maior nível emetogênico em relação aos demais medicamentos da prescrição, e posteriormente, considerando as seguintes informações: agente de nível 1 não contribui para emetogenicidade do protocolo. A adição de um ou mais agentes de nível 2 aumenta a emetogenicidade da combinação em um nível maior do que o agente mais emetogênico e a adição dos agentes de nível 3 ou 4 aumenta a emetogenicidade em um nível por agente (ASEERI, et al., 2012).

Com base no valor do cálculo obtido dos regimes de quimioterápicos prescritos, o nível emetogênico dos protocolos com associação de quimioterápicos, utilizou-se como referência a classificação Hesketh et al. (1997). Neste estudo consideramos como protocolo altamente emetogênico (nível 4 e nível 5), moderado (nível 3), baixo (nível 2) e mínimo (nível 1).

#### **4.7 Adequação dos protocolos antieméticos**

As conformidades na prescrição de antieméticos foram avaliadas em relação ao guia internacional do Grupo de Oncologia Pediátrico de Ontário.

#### **4.8 Análise de dados**

Os dados foram tabulados em planilhas do software Microsoft Excel®2010 e tratados através do software estatístico *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 20.0. As variáveis qualitativas estão expressas em frequência absoluta e porcentagem, enquanto as variáveis quantitativas estão expressas em média e desvio padrão. Para avaliar a adequação do regime antiemético prescrito realizou-se o teste de associação do Qui-quadrado. Adotou-se um nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### **4.9 Aspectos éticos do estudo**

Esse estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, em acordo com a Resolução CNS 466/12. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da instituição sob o número 2.113.447e CAAE 03808912.0.0000.5274.

## 5. RESULTADOS

No período do estudo, foi possível identificar 339 pacientes pediátricos em tratamento quimioterápico. Desses foram excluídos 141 pacientes com tumores hematológicos e 75 pacientes em tratamento exclusivamente hospitalar. Dessa maneira, um total de 123 pacientes pediátricos com tumores sólidos foram elegíveis para o estudo. A amostra foi constituída por crianças com faixa idade entre 1 e 19 anos, com média de idade de 9,52 anos  $\pm$  5,69 (TABELA 1).

Tabela 1 - Distribuição das características sociodemográficas de pacientes pediátricos com tumor sólido em 2016, que utilizaram quimioterapia (N = 123)

<b>Características Demográficas</b>	Total N (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	65 (52,8)
Feminino	58 (47,2)
<b>Faixa etária</b>	
Lactentes	13(10,6)
Pré-escolar	42(34,1)
Escolar	17(13,8)
Adolescentes	51(41,5)
<b>Cor da pele</b>	
Parda	60 (48,8)
Branca	47 (38,2)
Negra	14(11,4)
Amarela	2(1,6)

Legenda: Lactentes (0-2) anos, Pré-escolar (2-7) anos, Escolar (7-10) anos, Adolescentes (10-19) anos. Fonte: própria

Dentre os principais tipos de tumores sólidos, a neoplasia com maior prevalência foi osteossarcoma, encontrada em 35 (28,5%) dos casos, seguida pela neoplasia maligna Tumor de Wilms em 21 (17,1%) dos casos (TABELA 2).

Em relação ao estadiamento, 67 (54,5%) pacientes apresentaram estadiamento IV, seguido de 38 (30,9%) pacientes em estadiamento III, 15 pacientes (12,2%) em estágio II e 3 (2,4%) pacientes em estágio I.

Dos 123 pacientes, 65 (52,8%) pacientes estavam com presença de metástase (TABELA 2).

Dentre os 123 pacientes pediátricos com tumores sólidos que participaram do estudo, 75 (61%) pacientes tiveram seus tratamentos com uma única prescrição de quimioterapia durante todo o seu tratamento, enquanto 39 (32%) pacientes tiveram seus tratamentos utilizando duas prescrições de quimioterapia e 9 (7%) pacientes fizeram a administração de três prescrições de quimioterapia durante o período analisado, resultando na análise de 180 prescrições de quimioterapia antineoplásica.

Dessa maneira, foram avaliadas 180 prescrições dos 123 pacientes incluídos no estudo. Nessas prescrições foram identificados 29 tipos de diferentes de prescrições de quimioterapia. Dentre os regimes de quimioterapia mais empregados destacamos 29 (16%) prescrições com etoposídeo + ifosfamida (EV), seguidos de monoterapia com metotrexato em 15 (8%), 14(8%) carboplatina + etoposídeo, 13 (7%) cisplatina + doxorubicina e 13 (7%) e doxorubicina + vincristina 12 (7%) (GRÁFICO 1).

Tabela 2 - Distribuição do tipo de tumor por variáveis demográficas e presença de metástase de pacientes pediátricos com tumor sólido em 2016 (N = 123)

Tumor sólido	N (%)	Sexo			Faixa etária			Presença de metástase	
		Feminino	Masculino	Lactentes	Pré-escolar	Escolar	Adolescentes	Não	Sim
<b>Osteossarcoma</b>	35 (28,5)	18 (51%)	17 (49%)	0 (0%)	3 (9%)	5 (14%)	27 (77%)	16 (46%)	19 (54%)
<b>Tumor de Wilms</b>	21 (17,1)	11 (52%)	10 (48%)	2 (10%)	13 (62%)	3 (14%)	3 (14%)	13 (62%)	8 (38%)
<b>Neuroblastoma</b>	18 (14,6)	7 (39%)	11 (61%)	6 (33%)	10 (56%)	2 (11%)	0 (0%)	7 (39%)	11 (61%)
<b>Rabdomiossarcoma</b>	17 (13,8)	6 (35%)	11 (65%)	0 (0%)	8 (47%)	1 (6%)	8 (47%)	8 (47%)	9 (53%)
<b>Meduloblastoma</b>	9 (7,3)	7 (78%)	2 (22%)	0 (0%)	3 (33%)	1 (11%)	5 (56%)	5 (56%)	4 (44%)
<b>Sarcoma de Ewing</b>	8 (6,5)	4 (50%)	4 (50%)	1 (13%)	0 (0%)	3 (38%)	4 (50%)	5 (63%)	3 (38%)
<b>Retinoblastoma</b>	6 (4,9)	4 (67%)	2 (33%)	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (100%)
<b>Hepatoblastoma</b>	5 (4,1)	0 (0%)	5 (100%)	2 (40%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)	3 (60%)
<b>Carcinoma nasofaringe</b>	3 (2,4)	0 (0%)	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33%)	2 (67%)	1 (33%)	2 (67%)
<b>Tumor de célula germinativa</b>	1 (0,8)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)

Fonte: própria

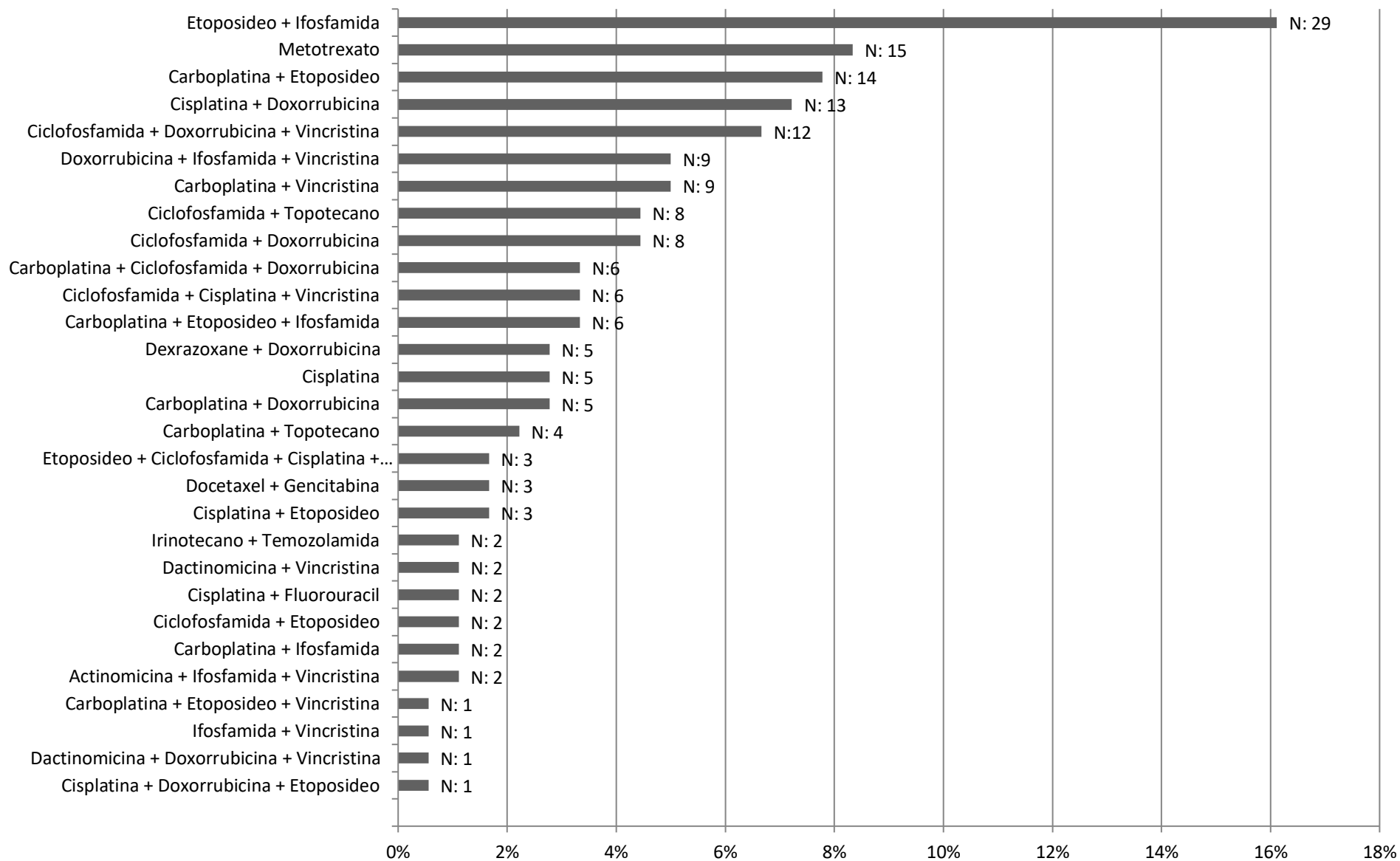


Gráfico 1 - Distribuição de prescrições de quimioterapia antineoplásica em pacientes pediátricos com tumor sólido, em 2016 (N = 180). Fonte: própria.

Das prescrições de quimioterapia prescritos, 93% (n=168) foram classificados como risco emetogênico alto (Nível 4 e 5), 7% (n=12) como moderado (Nível 3). Não houve prescrição com risco emetogênico baixo e mínimo (GRÁFICO 2).

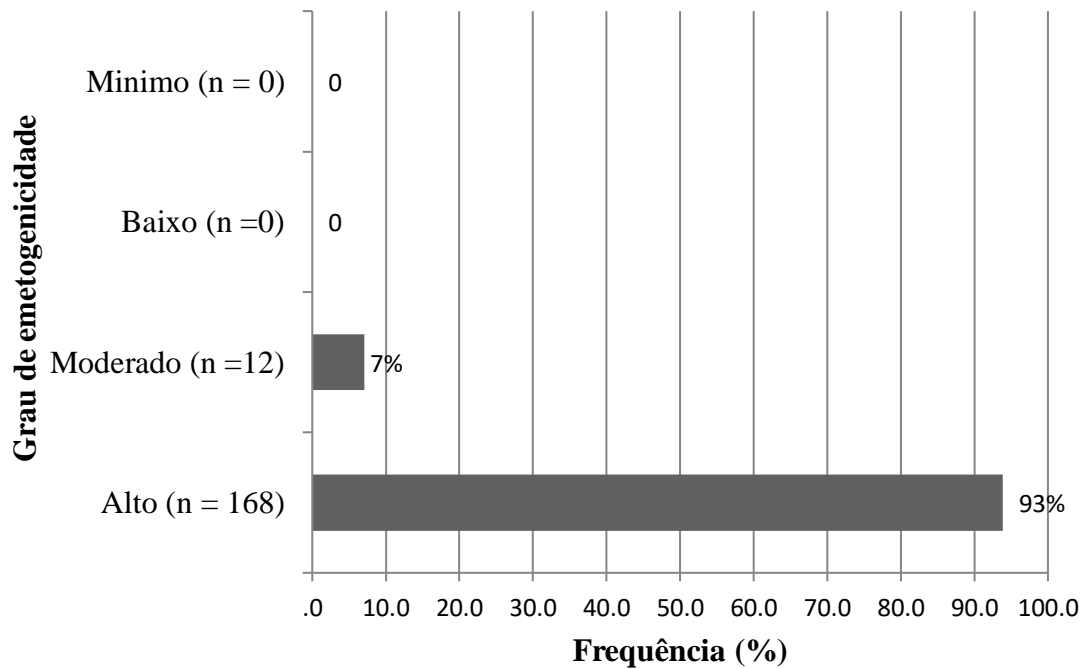


Gráfico 2- Frequência do grau de risco emetogênico de prescrições de quimioterapia antineoplásica em pacientes pediátricos com tumor sólido, em 2016 (N = 180).

A Tabela 3 descreve os 29 tipos diferentes de prescrições de quimioterapia antineoplásica encontrados e seus respectivos níveis de emetogenicidade.

Tabela 3 - Nível de emetogenicidade de prescrições de quimioterapia antineoplásica em 2016 (N = 180).

Protocolo Quimioterápico	Nível Emetogênico	N (%)
Etoposídeo + Ifosfamida	4	29 (16)
Metotrexato	4	15 (8)
Carboplatina + Etoposídeo	4	14 (8)
Cisplatina + Doxorubicina	5	13(7)
Ciclofosfamida + Doxorubicina + Vincristina	4	12(7)
Carboplatina + Vincristina	4	9(5)
Doxorubicina + Ifosfamida + Vincristina	4	9 (5)
Ciclofosfamida + Doxorubicina	5	8 (4)

Ciclofosfamida + Topotecano	4	8 (4)
Carboplatina + Etoposideo + Ifosfamida	5	6 (3)
Ciclofosfamida + Cisplatina + Vincristina	5	6 (3)
Carboplatina + Ciclofosfamida + Doxorrubicina	5	6 (3)
Carboplatina + Doxorrubicina	5	5 (3)
Cisplatina	4	5 (3)
Dexrazoxane + Doxorrubicina	3	5 (3)
Carboplatina + Topotecano	5	4(2)
Cisplatina + Etoposideo	5	3(2)
Docetaxel + Gencitabina	3	3 (2)
Etoposideo + Ciclofosfamida + Cisplatina + Vincristina	5	3 (2)
Actinomicina + Ifosfamida + Vincristina	3	2 (1)
Carboplatina + Ifosfamida	5	2 (1)
Ciclofosfamida + Etoposideo	5	2 (1)
Cisplatina + Fluorouracil	5	2 (1)
Irinotecano + Temozolamida	3	2 (1)
Carboplatina+ Etoposideo+ Ifosfamida	5	1 (1)
Cisplatina + Doxorrubicina + Etoposideo	5	1 (1)
Dactinomicina + Doxorrubicina + Vincristina	5	1 (1)
Ifosfamida + Vincristina	3	1 (1)
Carboplatina + Etoposideo + Vincristina	5	1 (1)

---

Fonte: própria

Quanto a prescrições de antieméticos foi verificado que nas 180 prescrições avaliadas, 100% dos pacientes utilizaram 1 ou mais antieméticos, antagonistas 5-HT<sub>3</sub> (ondansetrona) e corticóide (dexametasona) para profilaxia da êmese aguda nas doses preconizadas segundo os *guidelines*. Não houve subdosagem ou superdosagem. A combinação mais utilizada foi ondansetrona e dexametasona correspondendo a 153 (85%) das prescrições de quimioterapia antineoplásica, seguido de 15 (8%) ondansetrona e 12 (7%) com aprepitanto, ondansetrona e dexametasona com 7% (TABELA 4).



Tabela 4. Distribuição de profilaxia antiemética de prescrições de quimioterapia antineoplásica em 2016 (N = 180).

<b>Associação de medicamentos</b>	<b>Total N (%)</b>
Ondansetrona + dexametasona	153(85)
Ondansetrona	15 (8)
Ondansetrona + dexametasona + aprepitanto	12 (7)

Fonte: própria

Dentre os 12 pacientes pediátricos com tumores sólidos em uso de inibidor de NK<sub>1</sub> (aprepitanto), a faixa etária encontrada foi de 11 a 19 anos, com média 15,92 anos  $\pm$  2,46. Desses 11 (91,7%) pacientes apresentavam idade superior a 12 anos. Apenas 1 paciente (16,7%) apresentava inferior a 12 anos (TABELA 5).

Ainda com relação a esses pacientes, 12(100%) apresentaram como justificativa de uso do aprepitanto, êmese em ciclo anterior em função de protocolo altamente emetogênico. Todos os pacientes que utilizaram aprepitanto receberam uma dose de 125mg via oral pré-quimioterapia no primeiro dia e 80mg via oral pré-quimioterapia no segundo e terceiro dias. Após a profilaxia com aprepitanto, 9 (75%) relataram melhorar da êmese.

A neoplasia com maior prevalência foi osteossarcoma, encontrada em 5 (41,7%) dos casos, seguido pela neoplasia maligna rabdomyosarcoma em 5 (41,7%) dos casos, meduloblastoma com 2 (16,6%). Em relação ao estadiamento, 6 (50%) pacientes apresentaram estadiamento IV, seguido de 3 (25%) pacientes em estadiamento III e 3 pacientes (25%) em estágio II. Entre os 12 pacientes, 6 (50%) pacientes estavam com doença localmente avançada com presença de metástase e 6 (50%) pacientes com ausência de metástases.

Das prescrições de quimioterapia prescritos, para os pacientes em regime antiemético com aprepitanto, ondansetrona e dexametasona, 100% foram classificados como nível emetogênico alto, sendo nível 5 em 8 ( 66,7 %) prescrições e nível 4 em 4 (33,3%) prescrições (TABELA 5).

Tabela 5. Caracterização da população com terapia antiemética padrão, (ondansetrona e dexametasona) acrescida de aprepitanto de pacientes pediátricos com tumor sólido em 2016 (N =12).

<b>Caracterização da população</b>	<b>Total N (%)</b>
<b>Sexo</b>	
Feminino	7 (58,3)
Masculino	5 (41,7)
<b>Raça</b>	
Branca	7 (58,3)
Parda	5 (41,7)
<b>Faixa etária</b>	
Adolescentes	11 (91,7)
Escolar	1 (8,3)
<b>Presença de Metástase</b>	
Não	6 (50,0)
Sim	6 (50,0)
<b>Estadiamento</b>	
IV	6 (50,0)
III	3 (25,0)
II	3 (25,0)
<b>Protocolo Quimioterápico</b>	
Cisplatina + Doxorrubicina	3 (25)
Doxorrubicina + Ifosfamida + Vincristina	2 (17)
Metotrexato	2 (17)
Carboplatina + Etoposideo	1 (8,0)
Cisplatina + Ifosfamida	1 (8,0)
Ciclofosfamida + Doxorrubicina + Vincristina	1 (8,0)
Etoposideo + Ifosfamida	1 (8,0)
Irinotecano + Temozolamida	1 (8,0)
<b>Nível emetogênico</b>	
5	8 (66,7)
4	4 (33,3)

Fonte: própria

Com relação a conformidade da prescrição de antieméticos para prevenir êmese aguda das 180 prescrições utilizados nos pacientes pediátricos quando comparados com os guidelines internacionais, observamos que das prescrições de antineoplásicos, 109 (61%)

prescrições apresentaram conformidade com os guidelines e 71 (39%) prescrições não conformes.

Discriminando a conformidade em função do nível de emetogenicidade observamos que para as prescrições de quimioterapia antineoplásica com o nível emetogênico alto, 97 (58%), das prescrições para profilaxia antiemética estavam conformes e 71 (42%) não conformes. As não conformidades estavam relacionadas a 55 (32%) prescrições com a associação de ondansetrona e dexametasona sem inibidor de NK<sub>1</sub> em pacientes pediátricos com idade superior a 12 anos, 1 (1%) prescrição em uso de aprepitanto em pacientes abaixo de 12 anos e 15 (9%) prescrições com ondansetrona isolado .

Com relação a conformidade com *guidelines* internacionais a terapia antiemética em protocolos com risco emetogênico moderado, estavam conformes em 100% (n=12). A associação antiemética utilizada foi de ondansetrona e dexametasona em todos os pacientes. Quanto a profilaxia prescrita para controle da êmese nas prescrições de quimioterapia com risco emetogênico alto há uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p$ -valor =0,0096), com relação a conformidade (TABELA 6).

Tabela 6. Adequação da terapia antiemética de prescrições de quimioterapia antineoplásica em 2016 (N = 180).

	<b>Alto</b>	<b>Moderado</b>	<b>Baixo</b>	<b>Minimo</b>	<b>Total</b>
Conforme	97/168(58%)	12/12 (100%)	0	0	109/180 (61%)
Não - conforme	71/168(42%)	0/12 (0%)	0	0	71/180 (39%)

Fonte: própria

## 6. DISCUSSÃO

Náuseas e vômitos são efeitos adversos importantes em pacientes em uso de quimioterapia antineoplásica e a população pediátrica é bastante susceptível a esses efeitos (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015). Melhorar a segurança, qualidade de vida e adesão do paciente pediátrico ao tratamento com quimioterápicos antineoplásicos envolve entre vários fatores o manejo adequado da êmese pela utilização de antieméticos.

No entanto, ainda são poucos os estudos que revelem dados sobre o uso de antieméticos em pacientes pediátricos (ASSERI et al., 2012). Este estudo teve como objetivo a avaliação da profilaxia aguda de NVIQ em pacientes pediátricos com tumores sólidos, uma vez que a eficácia do controle da êmese aguda reduz o risco do surgimento de êmese tardia e antecipatória, numa proposta de analisar a conformidade da terapia antiemética prescrita na unidade pediátrica oncológica da instituição, em conforme com as diretrizes para esse tipo de população.

Segundo *guidelines* internacionais, para escolha do antiemético adequado, deve-se considerar o nível emetogênico dos quimioterápicos e os fatores de risco (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015). Foi observado que 100% dos pacientes apresentavam profilaxia antiemética prescrita, no entanto não podemos inferir que para a prescrição do antiemético foi levado em consideração o nível de emetogenicidade da combinação dos quimioterápicos, uma vez que a maioria das prescrições utilizou a profilaxia padrão de ondansetrona (inibidor de 5HT<sub>3</sub>) e dexametasona tanto para as prescrições de média e alta emetogenicidade, sendo que 93% dos protocolos eram de alta emetogenicidade.

A evidência direta sobre o potencial emetogênico de agentes quimioterápicos em crianças é limitada. O estudo atual avaliou a emetogenicidade das prescrições de quimioterápicos antineoplásicos de acordo com a recomendação de Dupuis et al., 2011, uma vez que foi a única literatura encontrada em pacientes com câncer pediátrico. Um outro viés deste estudo relaciona-se com a inclusão das recomendações de profilaxia antiemética dos *guidelines* destinados a população adulta, havendo pouca informação disponível em crianças quanto ao grau de controle de náuseas e êmese (FLANK; DUPUIS, 2014).

Como recomendação, tanto da ASCO quanto da MASCC/ESMO, os esquemas altamente emetogênicos devem receber dexametasona, um antagonista de 5HT<sub>3</sub> e um inibidor de NK<sub>1</sub> (DUPUIS, et al., 2013; HESKETH, 2016). A diretriz para a prevenção NVIQ aguda em pacientes com câncer pediátrico desenvolvida pelo Grupo de Oncologia Pediátrica de Ontário e pela MASCC/ESMO recomenda o uso de antagonista de NK<sub>1</sub>, que neste estudo

representado pelo medicamento aprepitanto, no protocolo antiemético de pacientes pediátricos. A associação do aprepitanto ao antagonista 5-HT<sub>3</sub> e dexametasona para esquemas altamente emetogênicos proporciona maior proteção tanto para êmese aguda e tardia (DUPUIS et al., 2013).

No presente estudo, o medicamento aprepitanto foi utilizado em pacientes com idade superior a 12 anos com exceção de um paciente com idade inferior a doze anos, com resultado de 75% de melhora da êmese, relatado pelo paciente. O estudo de Gore et al, (2009) demonstrou a eficácia do aprepitanto em pacientes adolescentes (11 a 19 anos de idade) através de um ensaio clínico randomizado: 35,7 % para o grupo que recebeu combinação tripla com aprepitanto observou um nível de resposta completa contra 5,6 % para o grupo controle. Além disso, ratificou que as doses utilizadas em adultos (125 mg no dia 1; 80 mg nos dias 2 e 3) são apropriadas para uso em adolescentes.

De 180 prescrições, segundo os guideline do Grupo de Oncologia Pediátrica de Ontario o aprepitanto deveria ser prescrito em 66 (37%) destes. No entanto, foi prescrito adequadamente em 11 (16,6%). Este baixo percentual de utilização pode estar relacionado ao fato do medicamento em questão não fazer parte da grade de padronização da Instituição, e devido às evidências escassas de segurança e eficácia na população pediátrica abaixo de 12 anos de idade.

O crescente número de casos de cancer pediátrico e a frequência de náuseas e vômitos como principais eventos adversos justificam outros estudos com o intuito de qualificar a assistência à população e estabelecer estratégias para o acesso ao tratamento antiemético recomendado.

## 7. CONCLUSÃO

As prescrições de quimioterapia antineoplásica relatados neste estudo são classificadas como altamente emetogênicos. Para a avaliação da adequação da profilaxia antiemética o cálculo do nível emetogênico das prescrições de quimioterapia antineoplásica pode ser uma estratégia adotada para cada paciente, respeitando as características clínicas e faixa etária do paciente.

O principal motivo de não conformidade das prescrições de antieméticos foi a não inclusão de um inibidor de antagonista de  $NK_1$ , aprepitanto em associação com ondansetrona e dexametasona como recomenda a diretriz do Grupo de Oncologia de Ontário para quimioterapia altamente emetogênica. O baixo percentual do antiemético aprepitanto obtido neste estudo é mínimo quando comparado ao uso das outras classes de medicamentos antieméticos. Este baixo percentual de utilização pode estar relacionado a não padronização na instituição. Portanto, para adequação da terapia antiemética à pacientes pediátricos na instituição a diretriz internacional, recomenda-se a padronização de um inibidor de antagonista de  $NK_1$ .

## 8. REFERÊNCIAS

AAPRO, M. et al. Aprepitant and Fosaprepitant: A 10-Year Review of Efficacy and Safety. **The Oncologist**, v. 20, n. 4, p.450-458, 2015.

ALVAREZ, L. F. Farmacoepidemiología. Estudios de utilización de medicamentos. Parte II: concepto y metodología. **Seguimiento Farmacoter**. v.2, n.3, p.129-136, 2004.

ASEERI, Mohammed et al. A retrospective review of antiemetic use for chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology patients at a tertiary care center. **Journal Of Oncology Pharmacy Practice**, v. 19, n. 2, p.138-144, 2012.

BHANDARI, P. R. Recent advances in pharmacotherapy of chemotherapy-induced nausea and vomiting. **Journal Of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 3, n. 4, p.202-209, 2012.

BONASSA, E. M. A.; GATO, M. I. R. **Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2012. 644 p.

BOTREL, T. E. A., et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT<sub>3</sub>R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. **Supportive Care In Cancer**, v. 19, n. 6, p.823-832, 2010.

BOUZAS, L. F.; CALAZANS, M. Tumores sólidos e hematológicos na infância e na adolescência - Parte 2. **Adolescência e Saúde**. v. 4, n. 2, p.12-18, 2007.

BRUNTON, L. L. et al (Edt.). Goodman & Gilman manual de farmacologia e terapêutica. Porto Alegre: AMGH, 2010.

CASTRO, C. G. S. O. Estudos de Utilização de Medicamentos: noções básicas. Editora Fiocruz, p.1-92, 2000. Editora FIOCRUZ.

CICOGNA, E. C; NASCIMENTO, L. C.; LIMA, R. A. G. Children and Adolescents with Cancer: experiences with Chemotherapy. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 18, n. 5, p.864-872, 2010.

DUGGIN, K. et al. Aprepitant Reduces Chemotherapy-Induced Vomiting in Children and Young Adults With Brain Tumors. **Journal Of Pediatric Oncology Nursing**, v. 31, n. 5, p.277-283, 2014.

DUPUIS, L. L et al. Symptom assessment in children receiving cancer therapy: the parents perspective. **Supportive Care In Cancer**, v. 18, n. 3, p.281-299, 2009.

DUPUIS, L. L et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 57, n. 2, p.191-198, 4 abr. 2011.

DUPUIS, L. L et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 60, n. 7, p.1073-1082, 2013.

DUPUIS, L. L et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 61, n. 8, p.1506-1512, 2014.

DUPUIS, L. L et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. **Supportive Care In Cancer**, v. 25, n. 1, p.323-331, 2016.

FERLAY, J. et al. **Globocan 2012**: cancer incidence and mortality worldwide. Lyon: IARC, 2013. (IARC Cancer Base, 11, Version 1.0). Available from: <<http://globocan.iarc.fr>>. Accessed: 25 de março 2017.

FEYER, P.; JORDAN, K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. **Annals Of Oncology**, v. 22, n. 1, p.30-38, 2010.

FLANK, J; DUPUIS, L. L. Comparative effectiveness research in antineoplastic-induced nausea and vomiting control in children. **Journal Of Comparative Effectiveness Research**, v. 3, n. 2, p.185-196, 2014.

FRANCISCO, M. F. R. Abordagem não farmacológica no controle de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. **Onco News**. 2008; 2(6):12-6.

GORE, L. et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 52, n. 2, p.242-247, 2009.

HESKETH, P. J. et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. **Journal Of Clinical Oncology**, v. 15, n. 1, p.103-109, jan. 1997.



HESKETH, P. J. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. **New England Journal Of Medicine**, v. 358, n. 23, p.2482-2494, 2008.

HESKETH, P. J. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **Journal Of Clinical Oncology**, v. 35, n. 28, p.3240-3261, 2017.

HOLDSWORTH, M. T.; RAISCH, D. W.; FROST, J. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. **Cancer**, v. 106, n. 4, p.931-940, 2006.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade.** Rio de Janeiro, 2016.

JANELSINS, M. C. et al. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, v. 14, n. 6, p.757-766, 2013.

JORDAN, K.; SIPPEL, C.; SCHMOLL, H.-j. Guidelines for Antiemetic Treatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Past, Present, and Future Recommendations. **The Oncologist**, v. 12, n. 9, p.1143-1150, 2007.

JORDAN, K. et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. MASCC/ESMO guideline update 2009. **Supportive Care In Cancer**, v. 19, n. 1, p.37-42, 2010.

LIGHTFOOT, T. J; ROMAN, E. Causes of childhood leukaemia and lymphoma. **Toxicology And Applied Pharmacology**, v. 199, n. 2, p.104-117, 2004.

LOHR, L. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. **The Cancer Journal**, v. 14, n. 2, p.85-93, 2008.

LOPES, A.; CHAMMAS, R.; IYEYASU, H. **Oncologia para a graduação.** 3. ed. São Paulo: Lemar, 2013.

MACDONALD, T. Pediatric Cancer: A Comprehensive Review. Part I. **Canadian Pharmacists Journal / Revue Des Pharmaciens Du Canada**, v. 143, n. 4, p.176-183, jul. 2010.

MELARAGNO, Renato.; CAMARGO, Beatriz de. **Oncologia Pediátrica: Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo: Atheneu, 2013.

Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica** – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. p.29 .

NAVARI, R. M. et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study. **Supportive Care In Cancer**, v. 15, n. 11, p.1285-1291, 2007.

NAVARI, R. M. Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Pediatric Patients. **Pediatric Drugs**, v. 19, n. 3, p.213-222, 2017.

NCCN – National Comprehensive Cancer Network . NCCN, clinical practice guidelines in oncology, **Antiemesis** V.3.2011. Acesso em 25/03/2017.

PERDIKIDIS O. L, et al. Eficacia de los antieméticos para prevenir las náuseas y los vómitos en niños con tratamiento quimioterápico. *Evid Pediatr*. 2011; 7(1):1-4. 26.

PERWITASARI, D. A. et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. **International Journal Of Clinical Pharmacy**, v. 33, n. 1, p.33-43, 2011.

PHILLIPS, R. S. et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, p.1-102, 2 fev. 2016.

SANTOS, S.L.F.; BARRROS, K.B.N.T.; PRADO,R.M.S. Utilização de medicamentos antieméticos em oncologia pediátrica: riscos e benefícios. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, v. 17, n. 3, p. 141-150, 2015.

SCHNELL, F. M.. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: The Importance of Acute Antiemetic Control. **The Oncologist**, v. 8, n. 2, p.187-198, 2003.

WAMPLER, G. The Pharmacology and Clinical Effectiveness of Phenothiazines and Related Drugs for Managing Chemotherapy-induced Emesis. **Drugs**, v. 25, n. 1, p.35-51, 1983.

