

Adesão às diretrizes de manejo de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia em um hospital público terciário

Gustavo de Moura LÁZARO¹ , Juliane CARLOTTO¹ , Inajara ROTTA¹ 

¹Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Autor correspondente: Rotta I, inarotta@gmail.com

Submetido em: 28-04-2020 Reapresentado em: 08-07-2020 Aceito em: 15-07-2020

Revisão por pares: revisor cego e Annemeri Livinalli

Resumo

Objetivos: Avaliar se a profilaxia antiemética prescrita a pacientes expostos à quimioterapia está em conformidade com a diretriz Antiemesis publicada pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versão 3.2018. **Métodos:** Foi realizada revisão da farmacoterapia, considerando as prescrições de antieméticos de pacientes adultos sob tratamento com antineoplásicos de moderado e alto potencial emetogênico, assistidos ambulatorialmente em um hospital público terciário, no período de maio a setembro de 2019. As informações constantes nas prescrições foram confrontadas com as recomendações da diretriz em relação à seleção da classe terapêutica do antiemético, dose, via de administração, regime posológico e tempo de tratamento, sendo avaliada a profilaxia prevista para as fases aguda e tardia. **Resultados:** Foram incluídos 87 pacientes, dos quais 38 e 49 utilizaram quimioterápicos de alto e moderado potencial emetogênico, respectivamente. Nas prescrições contendo quimioterápicos altamente emetogênicos, a terapia antiemética prevista para a profilaxia de fase aguda foi prescrita de forma incorreta para 9 pacientes (23,7%), sendo o problema encontrado subdose de dexametasona (16,7%). Na fase tardia, foram identificados problemas nas prescrições de 35 pacientes (92,1%), incluindo prescrição de medicamento inadequado (57,4%), uma vez que continham ondansetrona, não prevista pela diretriz nesta fase, e necessidade de dexametasona como medicamento adicional (18,5%). Para 22 pacientes (44,9%) expostos à quimioterapia de moderado potencial emetogênico, foi prescrito o esquema agudo de forma incorreta, sendo os principais problemas identificados prescrição de dexametasona em sobredose (21,2%) e necessidade de dexametasona como medicamento adicional (5,0%). Profilaxia antiemética tardia foi prescrita incorretamente para 45 deles (91,8%), sendo duração superior do tratamento com ondansetrona (26,2%), necessidade de dexametasona ou ondansetrona como medicamento adicional (23,7%) e duplicidade terapêutica (12,5%) os problemas encontrados. **Conclusão:** Sugere-se a implementação de estratégias voltadas ao aumento da adesão às recomendações das diretrizes pelos prescritores, assim como acesso aos medicamentos considerados essenciais.

Palavras-chave: náusea, vômito, quimioterapia, protocolos clínicos.

Adherence to guidelines for management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a tertiary public hospital

Abstract

Objectives: To assess if the antiemetic prophylaxis prescribed to patients exposed to chemotherapy is following the Antiemesis guideline published by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) version 3.2018. **Methods:** A medication review was performed, considering antiemetic's prescriptions of adult patients under treatment with moderate and high emetogenic potential antineoplastic agents, assisted on an outpatient basis in a tertiary public hospital, from May to September 2019. The information contained in the prescriptions was compared with the guideline recommendations in relation to the selection of the therapeutic class of the antiemetic, dose, route of administration, dosage regimen and duration of treatment, with the prophylaxis expected for the acute and delayed phases being evaluated. **Results:** Were included 87 patients, 38 and 49 of whom used chemotherapy drugs with high and moderate emetogenic potential, respectively. In the prescriptions containing highly emetogenic chemotherapeutic agents, the antiemetic therapy recommended for acute phase prophylaxis was incorrectly prescribed for 9 patients (23.7%), and the problem encountered was dexamethasone underdose (16.7%). In the delayed phase, problems were identified in the prescriptions of 35 patients (92.1%), including the prescription of inappropriate medication (57.4%), since the prescription contained ondansetron, not foreseen by the guideline at this stage, and the need for dexamethasone as an additional drug (18.5%). For 22 patients (44.9%) exposed to moderately emetogenic antineoplastic agents, the acute regimen was incorrectly prescribed, and the main problems identified were dexamethasone overdose (21.2%) and the need for dexamethasone as an additional drug (5.0%). Delayed antiemetic prophylaxis was incorrectly prescribed for 45 of them (91.8%), with ondansetron treatment duration longer than recommended (26.2%), need for dexamethasone or ondansetron as an additional medication (23.7%) and therapeutic duplicity (12.5%) the problems encountered. **Conclusion:** It is suggested the implementation of strategies aimed at increasing adherence to the guideline's recommendations by the prescribers, as well as access to medicines considered essential.

Keywords: nausea, vomiting, chemotherapy, clinical protocols.



Introdução

O tratamento quimioterápico envolve efeitos colaterais que afetam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) podem acarretar má adesão ao tratamento e sérias complicações como desidratação, depleção de nutrientes, desequilíbrios metabólicos, declínio de performance *status*, diminuição da capacidade funcional, sangramentos e ferida esofágica.^{1,2} Sua incidência e severidade estão relacionadas às características do agente antineoplásico utilizado, incluindo sua dose e potencial de induzir êmese, além de variáveis do paciente, como idade, sexo, história de abuso de álcool, reação a uso de quimioterapia prévia e quadro de ansiedade.^{1,3}

O potencial emetogênico do regime antineoplásico é classificado de acordo com a probabilidade associada dos antineoplásicos constituintes em induzir êmese, sendo divididos em mínimo potencial com risco inferior a 10%, baixo potencial com risco entre 10% e 30%, moderado potencial com risco entre 30% e 90% e alto potencial com probabilidade > 90%.^{1,3} Estima-se, porém, que ao receber profilaxia antiemética adequada antes da exposição à quimioterapia altamente emetogênica, o percentual de pacientes com NVIQ pode reduzir para aproximadamente 30%, destacando-se que a náusea é mais difícil de ser controlada.⁴

As NVIQ podem se manifestar nas fases aguda, tardia ou ainda, na fase antecipatória. A fase aguda compreende as primeiras 24 horas do dia da administração da quimioterapia, geralmente com início dentro de 2 horas. Já a fase tardia ocorre até 120 horas após um ciclo de quimioterapia, tendo pico efetivo entre 48 e 72 horas, sendo o seu aparecimento associado a fármacos de potencial emetogênico moderado a alto.⁵ Ainda, a êmese antecipatória ocorre alguns dias antes do próximo ciclo de quimioterapia, principalmente em pacientes que sofreram náuseas e/ou vômitos significativos durante os ciclos anteriores, com incidência variando de 18 a 57%. Um controle adequado durante o primeiro ciclo de quimioterapia pode diminuir a ocorrência de êmese antecipatória.^{1,5}

As diretrizes de prática clínica publicadas pela *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*¹, *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)* e *European Society of Medical Oncology (ESMO)*³, e *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*⁶, recomendam esquemas antieméticos contendo combinação de dexametasona e antagonistas do receptor de serotonina (5-HT₃), incluindo ondansetrona, granisetrona ou dolasetrona para a profilaxia de NVIQ em pacientes recebendo antineoplásicos com moderado potencial emetogênico. Para aqueles submetidos à quimioterapia de alto potencial emetogênico, a terapia tripla com adição de um antagonista do receptor da neurocinina 1 (NK-1), como aprepitanto, rolapitanto e fosaprepitanto, e/ou, ainda, um regime quádruplo contendo olanzapina, é recomendado.^{1,3,6}

O regime antiemético a ser adotado deve levar em consideração o fármaco com maior potencial emetogênico presente no protocolo quimioterápico e os fatores de risco específicos do paciente. A diretriz da NCCN recomenda que, no dia da administração (D1) da quimioterapia de alto potencial emetogênico seja utilizada profilaxia antiemética, contendo um antagonista 5-HT₃, dexametasona e um antagonista NK-1. Para a fase tardia, o tratamento deve ser continuado com dexametasona nos dias 2 a 4 associado com aprepitanto nos dias 2 a 3, caso este tenha sido utilizado no primeiro dia. Para os quimioterápicos de moderado potencial emetogênico, a NCCN recomenda o uso de um antagonista 5-HT₃ associado a dexametasona no D1, seguido de monoterapia com dexametasona ou um antagonista 5-HT₃ nos

dias 2 e 3 para a profilaxia tardia. Ainda, pode ser considerado o uso de lorazepam em pacientes com risco de náuseas e/ou vômitos antecipatórios, sendo um adjuvante útil na redução dos sintomas de ansiedade.¹

Estudos demonstram a baixa adesão aos protocolos clínicos de manejo de NVIQ⁷⁻¹⁰, porém são escassos aqueles que consideram esta prática no âmbito do sistema público de saúde. Assim, este estudo avaliou a prescrição da profilaxia antiemética para pacientes ambulatoriais expostos à terapia antineoplásica de moderada e alta emetogenicidade frente às recomendações institucionais, adaptadas da diretriz da NCCN versão 3.2018.

Métodos

Trata-se de um estudo observacional descritivo conduzido no Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. O estudo consistiu na análise de prescrições de antieméticos empregados na profilaxia de náusea e/ou vômito decorrentes da terapia antineoplásica de moderado e alto potencial emetogênico.

Foram incluídos pacientes de modo consecutivo, maiores de 18 anos, que receberam tratamento ambulatorial para tumores sólidos ou neoplasias hematológicas, no período de maio a setembro de 2019. Apenas foi considerada a primeira prescrição de cada paciente no período para determinado esquema terapêutico, independentemente do número de ciclos de quimioterapia realizados. O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição sob o número CAAE 12019419.8.0000.0096.

Para classificar o protocolo antineoplásico como de alto ou moderado potencial emetogênico, foi consultada a classificação da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*¹, baseando-se no medicamento, no caso de monoterapia, e no medicamento de maior potencial emetogênico, no caso de terapia combinada.

Para avaliação da conformidade da prescrição da terapia antiemética, considerou-se a NCCN versão 3.2018, publicada em 2018, uma vez que os protocolos institucionais foram definidos pela equipe médica com base nas recomendações desta diretriz. Tendo em vista a indisponibilidade de antieméticos da classe dos antagonistas NK-1 na instituição, previstos em todas as diretrizes internacionais na profilaxia de NVIQ altamente emetogênica, os protocolos foram adaptados, seguindo a recomendação da NCCN de aumentar a dose de dexametasona para 20 mg, na profilaxia de fase aguda. Para avaliar a adesão à diretriz, foram considerados os parâmetros de seleção da classe terapêutica do antiemético, dose, via de administração, regime posológico e tempo de tratamento, sendo avaliada a profilaxia prevista para as fases aguda e tardia.

A revisão da farmacoterapia realizada foi do tipo 1, uma vez que foram consideradas apenas as informações constantes nas prescrições, sem haver contato direto com o paciente. Esta análise farmacêutica da prescrição é comum em ambiente hospitalar e objetiva identificar erros de medicação.^{11,12} Foi utilizada a classificação de problemas relacionados à farmacoterapia (PRF), envolvendo seleção e prescrição, definida pelo Ministério da Saúde. Para tanto, foram considerados os seguintes problemas: prescrição de medicamento inapropriado, sendo considerado nos casos em que foram prescritos medicamentos não previstos na diretriz, necessidade de medicamento adicional, sendo considerado em casos de omissão de medicamentos recomendados pela diretriz, prescrição em subdose ou sobredose, forma farmacêutica ou via de administração prescrita inadequada, duração do tratamento inadequada e duplicidade terapêutica.¹³

Os dados foram tabulados por meio do *software* Excel 2016. As variáveis categóricas foram descritas através de frequência e percentual e as contínuas foram apresentadas com média e desvio padrão.

Resultados

No estudo foram avaliadas 87 prescrições de antieméticos para profilaxia de NVIQ de moderado e alto potencial emetogênico emitidas para 87 pacientes, visto que nenhum paciente foi exposto a mais de um protocolo quimioterápico durante o período de análise. Como todas as prescrições eram eletrônicas, nenhuma foi excluída por falta de completude de informações.

A maioria dos pacientes foi do sexo feminino (59,8%) e a média de idade foi de 54,4 anos (DP 15,4). Os diagnósticos mais prevalentes foram câncer de mama (18,4%), cólon (17,2%), linfoma (13,8%), câncer ginecológico (10,3%) e de estômago (9,2%). Os protocolos de terapia antineoplásica mais utilizados incluíram a associação de cisplatina e gencitabina (11,5%), carboplatina e paclitaxel (10,3%), oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila (FLOX;10,3%) e doxorrubicina e ciclofosfamida (AC;10,3%). Verificou-se prescrição de protocolos de moderado e alto potencial emetogênico para 49 (56,3%) e 38 (43,7%) pacientes, respectivamente (Tabela 1).

Os PRF identificados nas prescrições de terapias antieméticas, estão demonstrados na Tabela 2, de acordo com o nível emetogênico dos protocolos e a fase de indução dos sintomas de náusea e/ou vômito. Em relação aos protocolos de alta e moderada emetogenicidade, foram identificados 9 PRF e 22 PRF, respectivamente, para a terapia antiemética de fase aguda, e 45 PRF e 58 PRF, respectivamente, para a fase tardia.

Nas prescrições contendo quimioterápicos altamente emetogênicos, a terapia antiemética prevista para a profilaxia de fase aguda foi prescrita de forma incorreta para 9 pacientes (23,7%), sendo o PRF encontrado subdose de dexametasona, representando 16,7% (9/54) do total de PRF encontrados nas prescrições de alto potencial emetogênico. Para a fase tardia, foram identificados problemas nas prescrições de 35 pacientes (92,1%), sendo o principal PRF encontrado prescrição de medicamento inadequado (31/54; 57,4%), uma vez que é uma conduta institucionalizada a prescrição de ondansetrona, não prevista na diretriz da NCCN para esta fase, com o objetivo de compensar a ausência do antagonista de receptor NK-1. Ainda na fase tardia, verificou-se que necessidade de dexametasona como medicamento adicional foi o segundo PRF mais frequente, correspondendo a 18,5% (10/54) dos PRF encontrados.

A profilaxia antiemética para quimioterapia de moderado potencial emetogênico foi prescrita em desacordo para 22 pacientes (44,9%) na fase aguda e 45 pacientes (91,8%) na fase tardia. Para a fase aguda, o principal PRF identificado foi prescrição de dexametasona em sobredose (17/80; 21,2%), seguido por necessidade de dexametasona como medicamento adicional (4/80; 5,0%), enquanto que, para a fase tardia, os PRF identificados foram duração superior do tratamento com ondansetrona (21/80; 26,2%), necessidade de dexametasona ou ondansetrona como medicamento adicional (19/80; 23,7%), já que não foi prescrito nenhum antiemético, e duplicidade terapêutica (10/80; 12,5%), visto que ondansetrona e dexametasona foram prescritas, e a diretriz da NCCN recomenda o uso de uma classe ou outra no manejo da êmese tardia de pacientes em uso de quimioterápicos moderadamente emetogênicos.

Tabela 1. Características dos pacientes e tratamentos (Paraná, Brasil, 2019)

Variáveis	n (%)
Sexo	
Feminino	52 (59,8)
Masculino	35 (40,2)
Faixa etária	
19-29 anos	6 (6,9)
30-39 anos	12 (13,8)
40-49 anos	11 (12,6)
50-59 anos	19 (21,8)
60-69 anos	27 (31,0)
>70 anos	12 (13,8)
Protocolo antineoplásico	
Gencitabina + Cisplatina	10 (11,5)
Carboplatina + Paclitaxel	9 (10,3)
FLOX	9 (10,3)
AC	9 (10,3)
FOLFOX	5 (5,7)
CAPOX	5 (5,7)
FOLFIRI	5 (5,7)
Cisplatina em monoterapia	5 (5,7)
Outros	30 (34,5)
Grau emetogênico da quimioterapia	
Alto	38 (43,7)
Moderado	49 (56,3)
Diagnóstico	
Câncer de mama	16 (18,4)
Câncer de cólon	15 (17,2)
Linfomas	12 (13,8)
Câncer ginecológico	9 (10,3)
Câncer de estômago	8 (9,2)
Câncer geniturinário	4 (4,6)
Câncer de reto	3 (3,4)
Neoplasia maligna tecido conjuntivo e mole	3 (3,4)
Câncer de esôfago	2 (2,3)
Câncer de fígado e vias biliares	2 (2,3)
Câncer de pâncreas	2 (2,3)
Câncer de pulmão	2 (2,3)
Neoplasia maligna ossos e cartilagens	2 (2,3)
Câncer de cabeça, face e pescoço	2 (2,3)
Outros	5 (5,7)

LEGENDA: Os fármacos que integram os protocolos são: FLOX: oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila; AC: doxorrubicina e ciclofosfamida; FOLFOX: oxaliplatina, ácido folínico e fluoruracila; CAPOX: oxaliplatina e capecitabina; FOLFIRI = irinotecano, ácido folínico e fluoruracila.

Discussão

Neste estudo foram encontradas baixas taxas de adesão à diretriz da NCCN, semelhante ao reportado por outros autores que avaliaram concordância à diretrizes para profilaxia de NVIQ.⁷⁻¹⁰ No estudo de Beauchemin *et al.*, apesar de terem incluído apenas pacientes jovens em uso de antineoplásicos de moderado e alto potencial emetogênico, apenas 36,1% deles receberam terapia antiemética de acordo com guidelines internacionais.⁷ Nikbakht *et al.*, também encontraram baixa taxa de adesão aos guidelines, especialmente para os protocolos de moderada e alta emetogenicidade.⁸ Bun *et al.*, encontraram taxas de concordância variando de 21,5% a 52%, a depender do grau de emetogenicidade

Tabela 2. Problemas relacionados à farmacoterapia envolvendo seleção e prescrição (Paraná, Brasil, 2019)

Potencial emetogênico	Total n (%)
Alto potencial emetogênico	
Profilaxia na fase aguda	
Prescrição em subdose (dexametasona)	9 (16,7)
Total	9
Profilaxia na fase tardia	
Prescrição de medicamento inadequado (ondansetrona)	31 (57,4)
Necessidade de medicamento adicional (dexametasona)	10 (18,5)
Prescrição em sobredose (dexametasona)	3 (5,6)
Prescrição em subdose (dexametasona)	1 (1,8)
Total	45
Moderado potencial emetogênico	
Profilaxia na fase aguda	
Prescrição em sobredose (dexametasona)	17 (21,2)
Necessidade de medicamento adicional (dexametasona)	4 (5,0)
Prescrição em subdose (ondansetrona)	1 (1,2)
Total	22
Profilaxia na fase tardia	
Duração de tratamento incorreto (ondansetrona)	21 (26,2)
Necessidade de medicamento adicional (ondansetrona ou dexametasona)	19 (23,7)
Duplicidade terapêutica (ondansetrona e dexametasona)	10 (12,5)
Duração de tratamento incorreto (dexametasona)	8 (10,0)
Total	58

NOTA: O número de problemas relacionados à farmacoterapia pode exceder o número de pacientes, uma vez que alguns pacientes apresentaram mais de um problema na sua prescrição. A porcentagem de PRF foi calculada em relação ao total de problemas encontrados para cada potencial emetogênico.

do protocolo em uso e da faixa etária dos pacientes. Os autores concluíram que o risco de erros na prescrição antiemética é maior quando se trata de profilaxia para NVIQ de moderada e alta emetogenicidade, e de pacientes mais jovens.⁹ Por fim, França *et al.*, identificaram baixa adesão (22%) à diretriz da ASCO nas prescrições de antieméticos de pacientes expostos à quimioterápicos de mínimo, baixo, moderado e alto potencial emetogênico no cenário de um hospital privado brasileiro e, ao contrário de outros autores, encontraram maior aderência nas prescrições contendo quimioterápicos altamente emetogênicos.¹⁰

O único PRF identificado nas prescrições para profilaxia de fase aguda de protocolos de alto potencial emetogênico foi prescrição de dexametasona em subdose (16,7%). De acordo com a diretriz da NCCN, a dose de dexametasona deve ser diminuída de 20 mg para 12 mg quando associada ao antagonista NK-1, uma vez que a dexametasona tem a sua área sob a curva (AUC) praticamente duplicada, possivelmente devido à inibição da CYP3A4. No entanto, na inexistência da associação, a diretriz preconiza que altas doses de dexametasona podem ser consideradas.¹ Devido à ausência de padronização de antagonista NK-1, está institucionalizada a conduta de utilização de dexametasona na dose de 20 mg, administrada pela via intravenosa ou oral, para profilaxia antiemética aguda de protocolos de alto potencial emetogênico. Desta forma, doses de 12 mg de dexametasona foram caracterizadas como subdose.

A recomendação da utilização de antagonistas de receptor NK-1 para profilaxia antiemética em protocolos de alto potencial emetogênico, tanto na fase aguda quanto na tardia, está consolidada na literatura, sendo descrita também nas diretrizes da ASCO⁶ e MASCC/ESMO³. No estudo de Chapell e Aapro¹⁴, o uso de aprepitanto, um antagonista NK-1, combinado a um antagonista 5-HT₃ e dexametasona, levou a resultados estatisticamente

favoráveis de resposta completa (ausência de êmese e necessidade de terapia de resgate), independentemente da idade do paciente, quando comparado a regimes que não incluíram o aprepitanto. Em outro estudo conduzido pelo mesmo autor¹⁵, pacientes com diferentes tipos de tumor e tratados com diferentes regimes quimioterápicos, recebendo terapia antiemética tripla contendo aprepitanto, ondansetrona e dexametasona, apresentaram respostas completas estatisticamente superiores quando comparado àqueles pacientes que não receberam o antagonista NK-1. Gralla *et al.*¹⁶ também demonstraram benefício da adição de aprepitanto na terapia antiemética de pacientes expostos a antineoplásicos altamente emetogênicos, quando comparados a pacientes que receberam apenas o tratamento padrão. Apesar deste trabalho não apresentar dados de efetividade da terapia antiemética, considerando o significativo aumento da eficácia da mesma após a inclusão de antagonistas NK-1, descrito na literatura, sugeriu-se a discussão destas e de outras evidências para eventual inclusão destes medicamentos na lista de medicamentos selecionados na instituição.

Ainda que diversos regimes antieméticos tenham demonstrado eficácia, há maior dificuldade no controle de sintomas tardios, especialmente de náusea. Para quimioterápicos de alto potencial emetogênico, a NCCN recomenda a administração de dexametasona na dose de 8 mg nos dias 2, 3 e 4 juntamente com aprepitanto na dose de 80 mg nos dias 2 e 3, caso este seja utilizado no D1¹. Apesar do mecanismo de ação exato não ser totalmente compreendido, os esteroides desempenham importante papel na terapia antiemética tardia. Neste estudo, o principal PRF (57,4%) na profilaxia tardia de NVIQ para protocolos de alto potencial emetogênico foi a prescrição de medicamento inadequado (ondansetrona). Ondansetrona, granisetrona e dolasetrona são efetivos na prevenção de NVIQ aguda, mas menos efetivos para a fase tardia. Metanálise de

ensaios clínicos randomizados controlados concluiu que a adição de fármacos antagonistas do receptor 5HT₃ ao esquema contendo dexametasona não aumentou o efeito antiemético do corticosteroide na prevenção da fase tardia de NVIQ¹⁷. Latreille *et al.* também verificaram que granisetrona para profilaxia da fase tardia de NVIQ não conferiu benefício adicional em comparação com o uso de corticosteroide isolado¹⁸. Ainda, Smyth *et al.* reportaram que não houve diferença significativa no controle da êmese tardia entre granisetrona e placebo durante os dias 2 a 4 após quimioterapia altamente emetogênica (alta dose de cisplatina)¹⁹. Esses achados são apoiados por estudo que analisou o metabolismo da serotonina, envolvida no processo fisiológico de NVIQ, e demonstrou que o pico urinário do metabólito da serotonina (5-HIAA) ocorre logo após a infusão da quimioterapia, não havendo picos posteriores. Desta forma, o estudo identificou que a fase tardia de ocorrência de NVIQ não está associada à liberação de serotonina.²⁰

De acordo com a NCCN¹, a incidência de êmese em pacientes recebendo antineoplásicos com moderado potencial emetogênico pode variar de 30 a 90%. Nesse contexto, a NCCN recomenda, para a profilaxia de fase aguda, a associação de ondansetrona na dose de 8 a 16 mg com dexametasona na dose de 12 mg administradas pela via intravenosa. O Italian Group for Antiemetic Research²¹ demonstrou que doses de dexametasona variando de 8 a 20 mg apresentaram profilaxia completa semelhante, o que levou os autores a definirem a menor dose, ou seja, 8 mg, como a dose padrão, dada sua eficácia semelhante e maior segurança, causando menos efeitos colaterais. Em nosso estudo, o principal PRF encontrado foi prescrição de dexametasona em sobredose (21,2%). Prescrição de antieméticos em altas doses, em desacordo com a diretriz da ASCO, foi o principal PRF encontrado em outro estudo nacional, correspondendo a 44% do total de problemas evidenciados. Os autores enfatizaram que o uso de doses excessivas encarece o tratamento e não traz benefício no controle dos sintomas¹⁰.

Protocolos de moderado potencial emetogênico são conhecidos por estarem associados a uma incidência significativa de náuseas e vômitos tardios, justificando a utilização de antieméticos nessa fase³. Neste trabalho, os principais PRF identificados foram duração de tratamento superior com ondansetrona (26,2%), necessidade de medicamento adicional (23,7%), quando nenhum antiemético foi prescrito, e duplicidade terapêutica, quando ambos (dexametasona e ondansetrona) estavam prescritos (12,5%). Para profilaxia tardia, a NCCN recomenda, nos dias 2 e 3 após a quimioterapia, a utilização de dexametasona na dose de 8 mg, diariamente, ou ondansetrona na dose de 8 mg, duas vezes ao dia¹. Apesar de estar descrito nesta diretriz a inexistência de preferência entre os dois fármacos, a diretriz MASCC/ESMO preconiza dexametasona oral como tratamento de escolha, e a diretriz da ASCO não recomenda ondansetrona para profilaxia tardia de NVIQ^{3,6}. Parece não haver, portanto, evidência na literatura para aumento do tempo de tratamento de ondansetrona para prevenção desses sintomas tardios. Além disso, um estudo randomizado realizado com 708 pacientes utilizando protocolos de moderado potencial emetogênico concluiu que o uso de dexametasona em combinação com ondansetrona não levou a um resultado estatisticamente superior quando comparado ao tratamento com dexametasona isolada na fase tardia, não justificando assim o uso da terapia combinada nessa fase²².

Apesar das inovações do tratamento antiemético disponível, a incidência de NVIQ continua sendo um problema de difícil controle. O estudo de Ihbe-Heffinger *et al.*²³ identificou que 32,8% dos pacientes recebendo quimioterapia apresentaram um ou mais episódios de

êmese na fase aguda, mesmo que 89,2% tenham recebido a terapia antiemética adequada. Castro *et al.*²⁴ avaliaram 42 mulheres com câncer de mama recebendo quimioterapia altamente emetogênica, e encontraram que no grupo de 20 mulheres com terapia antiemética adequada, 95% experimentaram algum sintoma de náusea e/ou vômito. Neste contexto, é importante destacar que outras causas, como o uso de analgésicos opiáceos e antibióticos, disfunção vestibular, presença de metástases no sistema nervoso central, obstrução gastrointestinal, gastroparesia e outras comorbidades gastrointestinais, ansiedade e tratamento adicional com radioterapia, favorecem o aparecimento de êmese e devem ser levadas em consideração na definição do regime antiemético.^{1,25} Após descartar outras causas potenciais destes sintomas, deve-se assegurar que o paciente esteja recebendo a terapia adequada de acordo com o potencial emetogênico do antineoplásico em uso. Quando o manejo é insuficiente, deve-se considerar ajustar o tratamento para um regime normalmente utilizado para um grupo de maior risco. A adição de outros agentes ou ainda a substituição destes deve ser considerada.²⁵

Como limitações deste estudo têm-se que não foram consideradas na avaliação da prescrição as características do paciente e do tratamento, como estadiamento da doença, intuito da quimioterapia, fase do tratamento, tratamento concomitante com radioterapia, presença de comorbidades. Tais aspectos poderiam justificar intenções clínicas para individualização da profilaxia antiemética, não caracterizando-se um PRF, tais como opção por terapia combinada de antieméticos na fase tardia de protocolos de moderado potencial emetogênico, para pacientes refratários, ou a ausência/redução de dose de dexametasona nas profilaxias antieméticas tardias, para pacientes com comorbidades que tornem o uso deste fármaco inapropriado.

Apesar das limitações, o estudo demonstrou que a não adesão às recomendações previstas nas diretrizes internacionais para profilaxia de NVIQ é alta. Estas não conformidades podem resultar em maior ocorrência de náusea e/ou vômito, conforme reportado em estudo que avaliou prescrições antieméticas de 8 países europeus.²⁶

Conclusão

O presente estudo demonstrou a necessidade de melhorias no padrão de prescrição da profilaxia antiemética, a fim de prevenir ou minimizar a ocorrência de náusea e/ou vômito induzidos por quimioterapia. Estratégias voltadas ao aumento da adesão às recomendações das diretrizes pelos prescritores devem ser implementadas, como o uso de sistemas informatizados que direcionem a prática, assim como padronização de medicamentos considerados essenciais ao manejo adequado de NVIQ, contribuindo-se para a melhoria da qualidade de vida do paciente.

Fontes de financiamento

Bolsa de residência (Farmácia – área: Hematologia/Oncologia) no período entre março 2018 a fevereiro de 2020.

Colaboradores

GML: concepção, desenho, análise, interpretação dos dados, elaboração do artigo e responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra. JC: concepção, análise, interpretação dos dados,



orientação na elaboração, revisão crítica do manuscrito. IR: concepção, análise, interpretação dos dados, orientação na elaboração, revisão crítica do manuscrito e aprovação final da versão a ser publicada.

Agradecimentos

Ao Setor de Farmácia Hospitalar do Complexo Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, e ao Programa de Residência Multiprofissional, pelo suporte no desenvolvimento deste trabalho.

Declaração de conflitos de interesse

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Antiemesis. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2018, June 2018.
2. Aseeri M, Mukhtar A, Al Khansa S, *et al.* A retrospective review of antiemetic use for chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology patients at a tertiary care center. *J Oncol Pharm Pract.* 2013; 19(2):138-144.
3. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, *et al.* 2016 MASCC and ESMO Guideline Update for the Prevention of Chemotherapy-And Radiotherapy-Induced Nausea and Vomiting and of Nausea and Vomiting in Advanced Cancer Patients. *Ann Oncol.* 2016;27(5):119-133.
4. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5(1):32-43.
5. Marsilio NR, Sampaio GC, Bueno D. Estudo piloto de utilização de medicamentos antieméticos em uma unidade de oncologia pediátrica. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv, São Paulo.* 2014; 5 (1): 42-47.
6. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, *et al.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3240-3261.
7. Beauchemin M, Sung L, Hershman DL, *et al.* Guideline concordant care for prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children, adolescents, and young adults. *Support Care Cancer.* 2020 [epub ahead of print]
8. Nikbakht Z, Rajabi M, Shahrasbi A, *et al.* Evaluation of adherence to antiemetic treatment guidelines in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting in teaching hospitals in Tehran. *J Cancer Educ.* 2020 [epub ahead of print]
9. Bun S, Kunisawa S, Sasaki N, *et al.* Analysis of concordance with antiemetic guidelines in pediatric, adolescent, and young adult patients with cancer using a large-scale administrative database. *Cancer Med.* 2019; 8 (14):6243-6249.
10. França MS, Usón Junior PL, Antunes YP, *et al.* Assessment of adherence to the guidelines for the management of nausea and vomiting induced by chemotherapy. *Einstein (São Paulo).* 2015; 13 (2): 221-225.
11. Correr CJ, Otuki MF. Avaliação global da farmacoterapia. In: Cassyano Januário Correr; Michel Fleith Otuki. (Org.). *A prática farmacêutica na farmácia comunitária.* 1ed. Porto Alegre: Artmed, 2013, v. 1, p. 326-351.
12. Conselho Federal de Farmácia. *Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade: contextualização e arcabouço conceitual.* 1. ed. Brasília: Conselho Federal de Farmácia, 2016. 200 p.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Cuidado Farmacêutico na Atenção Básica. Caderno 2: Capacitação para implantação dos serviços de clínica farmacêutica.* Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 308 p.
14. Chapell R, Apro MS. Efficacy of aprepitant among patients aged 65 and over receiving moderately to highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of unpublished data from previously published studies. *J Geriatr Oncol.* 2013; 4 (1):78-83.
15. Apro MS, Schmoll HJ, *et al.* Review of the efficacy of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in a range of tumor types. *Cancer Treat Rev.* 2013; 39 (1):113-117.
16. Gralla RJ, Wit R, Herrstedt J, *et al.* Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin. *Cancer.* 2005; 104 (4): 864-868, 2005.
17. Huang JQ, Zheng GF, Deuson R, *et al.* Do 5-hydroxytryptamine3 receptor antagonists (5-HT3) improve the antiemetic effect of dexamethasone for preventing delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV)? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2004; 22:14_suppl, 6037-6037.
18. Latreille J, Pater J, Johnston D, *et al.* Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who receive highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1998; 16 (3):1174-1178
19. Smyth J. Delayed emesis after high-dose cisplatin - The residual problem. *Proceedings of the Satellite Symposium to the XVII Congress of the European Society for Medical Oncology, Lyon, France.* 1992; 24-26.
20. Jordan K, Schmoll HJ, Apro MS. Comparative activity of antiemetic drugs. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 61 (2):162-175.
21. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. Italian Group for Antiemetic Research. *J Clin Oncol.* 1998; 16 (9): 2937-2942.
22. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med.* 2000; 343 (21): 1554-1559.
23. Ihbe-Heffinger A, Ehlken B, Bernard R, *et al.* The impact of delayed chemotherapy induced nausea and vomiting on



- patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol*. 2004;15(3):526-36.
24. Castro MC, De Araújo AS, Mendes TR, *et al*. Efetividade de antieméticos no controle da êmese induzida pela quimioterapia antineoplásica, em domicílio. *Acta Paul Enferm*. 2014; 27 (5): 412-418.
25. Einhorn LH, Rapoport B, Navari RM, *et al*. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2016; 25(1):303-308.
26. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, *et al*. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol*. 2012; 23 (8): 1986-1992.