

Use of antiemetic drugs in pediatric oncology: risks and benefits

Utilização de medicamentos antieméticos em oncologia pediátrica: riscos e benefícios

ABSTRACT | Introduction: *Emesis is a fairly common side effect following the administration of anticancer drugs, and children are particularly susceptible to those events. Without effective prevention, nausea, prolonged vomiting in children with cancer, may lead to dehydration, electrolyte imbalance, and malnutrition. Objective: Analyze the risks and benefits of antiemetic drugs in the management of nausea and vomiting associated with chemotherapy in pediatric oncology. Methods: This is a systematic review of literature, which was carried out using SCIELO, LILACS, MEDLINE and BVS databases. The keywords selected were antiemetic, oncology, pediatrics, nausea, emesis and chemotherapy. Inclusion criteria were as follows: published in Portuguese, English and Spanish, between 2007 and 2015. Exclusion criteria were: articles published in previous years, in duplicity, and studies focusing on adult patients that did not fit the purpose of this research. Results: 42 articles were obtained, of which nine met the inclusion criteria. It was found that the anticancer drugs have the recommended emetogenicity levels and may be appropriate for the proposed treatment. In pediatrics, the antiemetic drugs of choice were found to be first generation serotonin antagonists (5-HT₃), ondansetron and granisetron. Conclusion: Antiemetic drugs in pediatric oncology play a crucial role in chemotherapy. Also, the increasing prevalence of cancer in children and the high frequency of nausea and vomiting as major adverse effects of chemotherapy, suggest that further research should be undertaken to improve health care and quality of life in this population.*

Keywords | *Antiemetic; Oncology; Pediatrics; Nausea; Emesis; Chemotherapy.*

RESUMO | Introdução: A êmese é um efeito colateral bastante frequente após a administração dos antineoplásicos, e a população infantil é a mais suscetível a esses eventos. Sem profilaxia eficaz, náuseas e vômitos prolongados em crianças oncológicas podem resultar em desidratação, desequilíbrio eletrolítico, e desnutrição. **Objetivo:** Analisar os riscos e benefícios da utilização dos medicamentos antieméticos para tratamento de náuseas e vômitos associados à quimioterapia na oncologia pediátrica. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática na qual o levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados: SCIELO, LILACS, MEDLINE E BVS, utilizando os descritores: antieméticos, oncologia pediátrica, náuseas e vômitos, quimioterapia, com artigos publicados em português, inglês e espanhol entre 2007 e 2015. Os critérios de exclusão foram: artigos publicados em anos anteriores, com duplicidade, pesquisas em pacientes adultos e que não se encaixaram no objetivo da pesquisa. **Resultados:** Foram localizados 42 artigos, e após análise dos critérios de inclusão a amostra final foi composta por 09 artigos. Constatou-se que os medicamentos antineoplásicos apresentam os níveis de emetogenicidade estabelecidos e podem ser adequados ao tratamento proposto. Na pediatria, averiguou-se que os fármacos antieméticos de primeira escolha são os antagonistas de serotonina (5-HT₃) de primeira geração, ondansetrona e granisetrona. **Conclusão:** A utilização de antieméticos em oncologia pediátrica atua como elemento essencial no desenvolvimento da quimioterapia. Assim, o progressivo número de câncer em crianças e a elevada frequência de náuseas e vômitos como principais efeitos adversos induzidos pela quimioterapia sugerem contínuas pesquisas e estudos nessa área no intuito de qualificar a assistência à saúde dessa população.

Palavras-chave | Antieméticos; Oncologia; Pediatria; Náuseas; Emese; Quimioterapia.

¹Faculdade Católica Rainha do Sertão, Quixadá/CE, Brasil.

INTRODUÇÃO |

O aumento da incidência do câncer no Brasil é resultado das modificações globais das últimas décadas, da situação de saúde dos povos pela urbanização acelerada, dos meios de vida e padrões de consumo. Com os avanços crescentes de técnicas diagnósticas, alternativas terapêuticas e campanhas de detecção precoce, o câncer na infância ainda está associado a uma representação significativa de incurabilidade, porém está elencado a contínuos progressos científicos e tecnológicos que afetam positivamente nos índices de sobrevivida¹.

Caracterizadas como um grupo de mais de 200 doenças que envolvem alterações no processo de divisão celular e multiplicação disfuncional de células, as neoplasias podem acontecer em qualquer indivíduo, independentemente de sua idade, sexo, cor ou etnia, condição nutricional ou socioeconômica². Durante a infância, o câncer é considerado como toda neoplasia maligna que acomete indivíduos menores de 15 anos. É estimada uma incidência anual de cerca de 200 mil casos em todo o mundo, e a leucemia é o tipo mais comum nessa população³.

Dessa forma, ao considerar a probabilidade crescente de que a criança pode obter a cura, o planejamento do tratamento do câncer na infância deve incluir uma exposição aos contextos de tratamento, informação e comunicação voltados às necessidades psicossociais específicas de cada paciente e seus familiares⁴.

O câncer infanto-juvenil costuma ser analisado de forma separada à do câncer que afeta os adultos, em virtude das características específicas e padrões histopatológicos próprios. Em observação clínica, os tumores pediátricos apresentam menor período de latência, em geral crescem rapidamente e são mais invasivos, e ainda não possuem fatores de risco bem estabelecidos⁵.

A terapêutica utilizada no tratamento do câncer é aplicada com medicamentos antineoplásicos, usualmente empregado como quimioterapia. Apesar de ser um método eficaz, esse tipo de tratamento executa sua função por meio de inúmeros efeitos adversos para o paciente, sendo náuseas e vômitos os mais frequentes⁵. Desse modo, o controle inadequado desses sintomas estabelece um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, além de induzir complicações clínicas como anorexia, desidratação e alterações hidroeletrólíticas, os quais podem prorrogar a hospitalização e diminuir a adesão ao tratamento^{5,6}.

Há diversos tipos de receptores que executam a transmissão de impulsos ao centro do vômito, como a dopamina (D2), serotonina (5HT-3), acetilcolina (ACh), histamina, opioides, e neurocinina-1 (NK-1). O ato de vomitar é regido pelo centro do vômito, localizado na formação reticular lateral da medula, o qual recebe estímulos aferentes da zona quimiorreceptora, do aparelho vestibular, trato gastrointestinal e ainda dos centros corticais superiores⁶.

O tratamento farmacológico de náuseas e vômitos conduzidos por quimioterápicos é baseado na utilização de medicamentos antieméticos, com objetivo de prevenir e controlar esses sintomas, podendo ser benéfico em cerca de 25 a 50% dos pacientes^{7,8}.

Levando em consideração que a náusea e o vômito são elementos que podem prejudicar a qualidade de vida do paciente pediátrico, é evidenciada a relevância em esclarecer a análise da ocorrência desses fenômenos. Atualmente, são escassos os estudos que revelem dados sobre a utilização de antieméticos associados à quimioterapia em oncologia pediátrica, mas estes podem atuar na prática de estratégias terapêuticas, contribuindo aos profissionais de saúde na prevenção e controle dos eventos adversos relacionados com medicamentos⁴.

Diante do exposto, a pesquisa objetiva analisar, por meio de uma revisão sistemática, os riscos e benefícios da utilização dos medicamentos antieméticos para tratamentos de náuseas e vômitos associados à quimioterapia na oncologia pediátrica, que buscará contribuir para a discussão relacionada à qualidade de vida do paciente, com base na realidade do exercício dessa terapia medicamentosa expressada pela evidência científica.

MÉTODOS |

Este estudo é uma revisão sistemática sobre os riscos e benefícios quanto à utilização de medicamentos antieméticos na oncologia pediátrica. Foi empregada a revisão sistemática pois permite a apropriação de evidências que contribuem para tomada de decisão. Na busca pelo consenso sobre alguma temática específica, ela sintetiza o conhecimento através de bases metodológicas que incluem a formulação de uma pergunta, identificação, seleção e avaliação crítica de estudos científicos⁹. A pesquisa foi norteada pela seguinte pergunta: “Quais riscos e benefícios

asseguram a utilização de medicamentos antieméticos na oncologia pediátrica?”

O período em que foram realizadas as buscas de artigos para compor o estudo foi de outubro de 2014 a março de 2015. As fontes de busca usadas na seleção dos artigos foram as bases de dados: SciELO - *Scientific Eletronic Library on-line*, Lillacs - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Medline - *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para a busca dos artigos, foram utilizadas palavras-chave mediante consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da Bireme: antieméticos, oncologia, pediatria, náuseas, êmese, quimioterapia, e empregadas em inglês: oncology, pediatrics, nausea, emesis, chemotherapy, e em espanhol: oncología, pediatría, náuseas, emesis, quimioterapia. A partir das combinações desses descritores foram localizadas 21 publicações na Scielo, 9 na Lilacs, 8 na Medline e 4 na BVS. Para seleção dos artigos foi realizada, inicialmente, a leitura dos resumos das 42 publicações com o objetivo de refinar a amostra por meio de critérios de inclusão e exclusão.

Foram incluídos artigos originais publicados entre 2007 e 2015 em periódicos nacionais e internacionais que apresentaram informações sobre os riscos e benefícios do uso de medicamentos antieméticos, potencial emetogênico dos antineoplásicos, agentes antineoplásicos empregados na oncologia pediátrica, além de náuseas e vômitos decorrentes da quimioterapia pediátrica. Foram excluídos artigos publicados em anos anteriores, com duplicidade, que apresentavam pesquisas em pacientes adultos e que não se encaixaram no objetivo da pesquisa.

A amostra final foi constituída por 09 artigos, os quais foram organizados e analisados de acordo com: Potencial emetogênico dos antineoplásicos; Uso clínico de antieméticos em quimioterapia antineoplásica em crianças; Benefícios e riscos dos medicamentos antieméticos na oncologia pediátrica.

RESULTADOS/DISCUSSÃO |

Os nove artigos componentes da amostra deste trabalho evidenciaram de forma geral a adesão de medicamentos antieméticos na oncologia pediátrica, apresentando riscos e benefícios na utilização concomitante com a quimioterapia,

no tratamento ou na profilaxia de náuseas e vômitos. Dentre eles, quatro eram de origem inglesa, dois espanhola e três em português. Do total, três foram publicados em 2011, e não foi encontrado nenhum no ano de 2015.

Na Tabela 1 estão descritas as características dos estudos incluídos, entre autores, ano de publicação, tipo da pesquisa/estudo, resultados e conclusões. Destes, foram apresentadas cinco revisões sistemáticas e de literatura, além de quatro pesquisas retrospectivas e observacionais.

A êmese é um efeito colateral bastante frequente após a administração dos quimioterápicos antineoplásicos, de modo que sem o controle das náuseas e dos vômitos podem ocorrer alterações no organismo, como a redução do apetite, instabilidade eletrolítica e desnutrição, intensificando a frequência com que os sintomas aparecem. O surgimento desses efeitos está ligado tanto a fatores do paciente como dos medicamentos administrados, variando com o sexo (mulheres apresentam maior risco), idade (baixa incidência: inferior a seis anos e superior a 50 anos), consumo de bebida alcoólica (menor incidência em alcoólatras), ansiedade (eleva o risco), quimioterapia anterior (controle impróprio da êmese eleva o risco)⁷.

O diagnóstico da náusea é evidenciado no relato dos pacientes ou de seus familiares, por ser uma sensação subjetiva, e o do vômito ocorre por meio da quantificação dos episódios, além do tipo de medicamento antineoplásico e do volume expelido. A ocorrência desses efeitos pode provocar complicações físicas como desnutrição, desidratação, desbalanço hidroeletrólítico e anorexia, além de complicações emocionais como ansiedade e estresse^{4,7}.

Em adição, os agentes antineoplásicos, por serem considerados toxinas, podem provocar toxicidade ao trato gastrointestinal, propiciando lesão às células do intestino delgado que liberam serotonina. Por sua vez, a serotonina liberada fará uma estimulação das fibras aferentes, chegando até os seus receptores 5-HT₃, no centro do vômito por meio do núcleo do trato solitário¹⁰. A êmese aguda é principalmente promovida pela serotonina, enquanto a êmese tardia é desencadeada por dopamina, histamina, mediadores de inflamação como a prostaglandina e substância P. Os estímulos químicos atuam diretamente no centro do vômito por meio da barreira hematoencefálica, como também os radicais livres gerados pelos antineoplásicos apresentam papel essencial na indução da náusea e do vômito¹¹.

Tabela 1 - Descrição dos artigos selecionados

Autores	Tipo de estudo	Métodos/Resultados	Conclusões
Phillips ²⁰	Revisão sistemática	Foram incluídos 28 estudos. Os dados quantitativos relatam o controle completo de vômito agudo (22 estudos). A Síntese narrativa sugere os antagonistas de serotonina com maior eficácia do que agentes antieméticos mais velhos. Os canabinóides são eficazes, mas produzem efeitos colaterais frequentes.	Pacientes que estão recebendo quimioterapia altamente emetogênica, embora o perfil risco-benefício do esteroide adicional se apresente incerto. O estudo sugere a aplicação da terapia antiemética pós-quimioterapia a fim de evitar a desidratação.
Becker e Nardin ⁶	Revisão de Literatura	As medidas indicadas a serem adotadas nos esquemas de quimioterapias com potencial emetogênico devem ser seguidas conforme cada risco de êmese. Esquemas terapêuticos que incluam fármacos com alto risco de êmese, devem incluir a combinação de antagonistas do 5-HT ₃ , dexametasona, e o uso do aprepitante é recomendado antes da quimioterapia.	Uma forma de prevenção das náuseas e vômitos deve ser pensada no momento da prescrição de um esquema de quimioterapia que envolva antineoplásicos os quais possuam poder emetogênico. Esse efeito colateral é extremamente desagradável e, se não controlado devidamente, o paciente pode até preferir abandonar seu tratamento.
Marsilio ²⁴	Estudo transversal, observacional.	Foram analisados 30 prontuários. A profilaxia antiemética foi realizada em todos os pacientes pediátricos pesquisados. Os medicamentos utilizados foram administrados em politerapia, com o predomínio da combinação ondansetrona, dimenidrinato e metoclopramida. Os episódios de vômitos ocorreram em 43,3% dos casos, e foram mais frequentes nos pacientes que receberam quimioterapia de alto risco ematogênico.	Fatores inerentes ao paciente influenciaram a ocorrência de náuseas e vômitos, como em crianças maiores de 3 anos, e do sexo feminino apresentaram maior frequência. O estudo apresenta que para uma maior eficácia do tratamento antiemético é importante avaliar a via de administração de acordo com a necessidade do paciente, para evitar que a terapia profilática cause danos ao seu organismo.
Sampaio ¹⁵	Descritivo, transversal e retrospectivo	Constatou-se a presença de vômitos em 82 internações, enquanto a náusea ocorreu em 117 internações. Na maioria das internações foram administrados de 2 a 3 antieméticos com intervalos fixos, porém uma grande parte das prescrições não seguiu o recomendado pelo guias consultados, observando-se uma falta na prática de protocolos dos medicamentos antieméticos.	É importante a escolha do tratamento apropriado, em consideração à história pregressa do aparecimento de náuseas e vômitos. A pesquisa apresenta maior incidência de parafarmacos extrapiramidais em crianças, quando submetidas à quimioterapia em doses elevadas. Ainda, aponta como principal vantagem do uso dos medicamentos antieméticos a hidratação corporal dos pacientes evitando a interferência na adesão da quimioterapia.
López ²³	Revisão de Literatura	A frequência e a gravidade de náuseas e vômitos em pacientes expostos à quimioterapia, são fatores essenciais que devem ser avaliados na busca de medidas preventivas desses efeitos, considerando que a gravidade se eleva quando associada à quimioterapia de alto risco ematogênico, e que a frequência diminui com a utilização dos medicamentos antieméticos adequados.	A utilização de regimes antieméticos junto com a quimioterapia reduz a incidência de náuseas e vômitos, que são os dois efeitos colaterais mais frequentes. O estudo demonstra que a terapia antiemética só apresenta riscos ao paciente em doses elevadas, em contrapartida, a terapia conduzida de forma eficiente, permite que o paciente adote uma atitude positiva em relação ao tratamento e evitando a ocorrência de outros agravos.

*continua.

Perdikidis e Bonillo ²⁵	Revisão sistemática	O estudo apresentou os canabinoides, em comparação com os outros, com maior eficácia.	Os estudos sobre a eficácia de medicamentos antieméticos para prevenir náuseas e vômitos causados pela quimioterapia em crianças são necessários. Esta avaliação sugere que os receptores 5-HT3 antagonistas são eficazes em pacientes que estão recebendo quimioterapia altamente emetogênica, embora o perfil de risco-benefício ainda permaneça incerto.
Frost ¹³	Retrospectivo	A Terapia antiemética consistiu de ondansetron administrado uma vez por dia por via intravenosa durante a quimioterapia, quer isoladamente quer em combinação com dexametasona. No total, 224 pacientes diferentes completaram 1.256 inquéritos. Para regimes moderadamente emetogênicos, náuseas e vômitos nas fases agudas e tardias foram bem controlados. Entre regimes de quimioterapia severamente emetogênicos, 7 de 12 diferentes tipos de regime tinham taxas de proteção <50% seja na fase aguda seja fase tardia.	Náuseas e vômitos consistem como transtornos significativos entre as crianças que recebem quimioterapia. Índices de proteção foram significativamente observados em referência à idade do paciente, tendo maior incidência em crianças muito jovens. O estudo demonstra como risco a utilização dos medicamentos antieméticos quando associados à sua toxicidade, ou seja, em superdosagens ou em uso incorreto.
Aseeri ⁴	Retrospectivo	Um total de 49 pacientes foram elegíveis para o estudo. Alta quimioterapia emetogênica foi administrada em 28 (57,1%) e moderada emetogênica quimioterapia foi administrada em 21 (42,9%) pacientes. Apenas 10(20,4%) receberam profilaxia antieméticos adequadas, enquanto 39 (79,6%) receberam profilaxia antiemética inadequados. Assim, a profilaxia inadequada resultou em um risco de 35,9% (14/39) de ocorrência de êmese. Este risco foi maior nos pacientes que receberam alta quimioterapia emetogênica e aqueles que recebem a quimioterapia emetogênica moderada (39,3% e 14,3%).	A profilaxia antiemética inadequada está associada a um risco elevado de ocorrência de vômitos particularmente com regimes de quimioterapia com elevado nível emetogênico. A pesquisa sugere a padronização de profilaxia antiemética com base no nível emetogênico no intuito de reduzir a incidência de vômitos e náuseas com o intuito de melhorar a qualidade de vida de pacientes oncológicos pediátricos.
Jarir ²⁶	Revisão de Literatura	Os 5-HT3RAs são amplamente utilizados em quimioterapia altamente emetogênica em combinação com dexametasona. Os antagonistas da dopamina e benzodiazepinas foram encontrados mais adequados para uso em avanço e sintomas antecipados, ou na prevenção da fase tardia induzida por quimioterapia de náuseas e vômitos. Seis artigos relatam sobre farmacogenética dos 5-HT3RAs em quimioterapia altamente emetogênica. Esses estudos investigaram a associação da eficácia de 5-HT3RAs e variantes na resistência a múltiplas drogas 1 (MDR1), do gene 5-HT3A genes de receptores, B e C, e do gene CYP2D6. Os estudos de farmacogenética dos outros antieméticos não foram encontrados nesta revisão.	O estudo apresenta a importância das pesquisas farmacogenéticas associados a prática clínica. Recomenda que estes beneficiem os pacientes em uma terapia individualizada com maior eficácia no controle dos efeitos oriundos da quimioterapia.

Abrangendo a dose quimioterápica e via de administração, os antineoplásicos são classificados em cinco níveis, definindo um algoritmo para prever a emetogenicidade dos esquemas de quimioterapia. Para os agentes únicos, os níveis de emetogenicidade são definidos pela frequência esperada de êmese aguda (24 horas após quimioterapia oral e intravenosa de curta duração < 3 horas), sem uso de profilaxia antiemética. Os níveis são classificados como: Nível 1, que são considerados não emetogênicos; Nível 2: agentes que causam vômitos em 10-30% dos pacientes; Nível 3: agentes moderadamente emetizantes; Nível 4: agentes que desenvolvem vômitos em 60-90% dos pacientes; e Nível 5: agentes extremamente emetogênicos.

A Tabela 2 exibe um esquema de classificação dos antineoplásicos em relação às suas ações eméticas, caracterizado de acordo com Hesketh¹².

Para a combinação da quimioterapia, primeiramente é identificado o agente individual com maior nível de emetogenicidade em relação aos demais fármacos da combinação. Em seguida são consideradas as seguintes propostas: agentes de nível 1 e 2 não contribuem para a emetogenicidade do esquema; a adição de agentes de nível 3 e 4 aumenta a emetogenicidade da combinação em um nível por agente^{12,13}.

Para melhor desenvolvimento da quimioterapia, a prevenção de náuseas e vômitos deve acontecer já no primeiro ciclo

do tratamento a fim de diminuir a frequência desses efeitos. De acordo com os guias de orientação publicados nos últimos anos com o objetivo de moderar a êmese induzida pelos antineoplásicos, o plano a ser seguido deve levar em consideração o potencial emetogênico da combinação de fármacos antineoplásicos aplicados no tratamento¹⁴.

Para muitos especialistas em cuidados paliativos, o tratamento eficaz de um sintoma só será possível com o entendimento de sua fisiopatologia, por meio de uma cuidadosa anamnese, exame físico e testes diagnósticos. A escolha da terapia antiemética deve ser baseada na identificação do mecanismo emetogênico e aplicando-se conhecimentos de neurofarmacologia da via emética¹⁵. Quando utilizada essa abordagem, acredita-se que a êmese pode ser controlada em 80% dos casos. Alternativamente, uma abordagem empírica, prescrevendo antieméticos a despeito de um entendimento fisiopatológico da êmese tem sido analisada, mostrando que também pode ser altamente efetiva. Contudo, essas duas abordagens nunca foram comparadas¹.

Anteriormente, os fármacos mais empregados para controle dos episódios de êmese aguda em crianças eram os antagonistas de dopamina, que apresentavam a metoclopramida, clorpromazina e proclorperazina, como os principais representantes. Porém esse grupo foi substituído pelos antagonistas de serotonina (5-HT₃) de primeira geração ondansetrona e granisetrona, devido aos seus efeitos extrapiramidais¹⁶.

Tabela 2 - Potencial Emetogênico dos Antineoplásicos

Nível	Frequência de Êmese%	Antineoplásico
1	<10	Bleomicina; Bussulfano; Rituximab; Cetuximab; Clorambucil; Fludarabina; Hidroxiuréia; Metotrexato < 50mg/m ² ; Tioguanina; Vinblastina; Vincristina; Vinorelbina.
2	10-30	Docetaxel; Etoposideo; 5-Fluorouracil < 1,000mg/m ² ; Gemcitabina; Metotrexato 50 - < 250 mg/m ² ; Mitomicina C; Paclitaxel.
3	30-60	Ciclofosfamida < 750 mg/m ² ; Ciclofosfamida (oral); Doxorubicina 20-60 mg/m ² ; Epirubicina < 90mg/m ² ; Idarrubicina; Ifosfamida; Metotrexato 250-1000mg/m ² ; Mitoxantrona < 15mg/m ² .
4	60-90	Carboplatina; Carmustina 250mg/m ² ; Cisplatina < 50mg/m ² ; Ciclofosfamida 750-1,500 mg/m ² ; Citarabina > 1g/m ² ; Doxorubicina > 60 mg/m ² ; Metotrexato > 1,000 mg/m ² ; Procarbazona (oral).
5	>90	Carmustina > 250 mg/m ² ; Cisplatina > 50 mg/m ² ; Ciclofosfamida > 1,500 mg/m ² ; Dacarbazina; Mecloretamina.

Fonte: Hesketh¹².

Os antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃) de via oral ou endovenosa, combinados com dexametasona oral de 10 a 20mg/dia, sendo usados anterior à quimioterapia, são recomendados na profilaxia da êmese aguda em esquemas de tratamento com antineoplásicos de nível emetogênico de 3 a 5¹⁷. Dessa forma, os corticosteroides (dexametasona e metilprednisolona) atuam inibindo a síntese de prostaglandinas e evitam a estimulação e ativação do centro do vômito. Os canabinoides como dronabinol e nabilona são de uso limitados na rotina devido aos efeitos adversos provocados tais como tontura, sonolência e alteração de humor¹⁶.

A terapia antiemética teve uma nova classe de fármacos desenvolvida, os antagonistas dos receptores da substância P/NK-1, a qual tem o aprepitanto como principal representante que apresenta ação central, bloqueando a interação da substância P e seus receptores neuronais, atuando tanto na êmese aguda quanto na tardia em crianças¹⁸.

Com um tempo de meia-vida longa (>40h), a palonosetrona é um antagonista de receptores de serotonina (5-HT₃) de segunda geração e é útil na prevenção de êmese aguda e tardia. Assim essa ação prolongada tem a vantagem de permitir a aplicação de uma única dose intravenosa antes da quimioterapia¹².

Além desses, outros medicamentos usados no controle das náuseas e vômitos são os anti-histamínicos (dimenidrinato e prometazina), mas são drogas de segunda escolha pois possuem menor eficácia comparada aos outros¹⁶.

A Tabela 3 detalha os fármacos mais empregados na conduta clínica em crianças, na terapêutica de náuseas e vômitos induzidos pelos agentes antineoplásicos.

Na população infantil portadora de câncer é observada uma reduzida ingestão calórica e proteica nas diversas fases da doença, por diminuir o apetite, apresentar dificuldades mecânicas, alterações no paladar, náuseas, vômitos, diarreias, e jejuns prolongados para exames pré ou pós-operatórios, decorrentes da quimioterapia e da radioterapia. Estudos avaliaram que, durante o ciclo da quimioterapia, crianças e adolescentes com câncer apresentaram redução de 40 a 50% na ingestão habitual¹⁵.

Os pacientes com idade superior a 3 anos apresentam maior tendência ao surgimento de náuseas, e o aparecimento de vômitos é mais bem evidenciado em crianças maiores de 3 anos, e em relação ao gênero, os pacientes do sexo feminino expressam mais episódios desses efeitos comparado com os do sexo masculino^{12,15}. Em relação ao controle da êmese no ciclo de quimioterapia anterior, os pacientes avaliados no estudo de Sampaio¹⁵ que apresentaram náuseas anteriormente possuíam maior tendência a desenvolver esses sintomas novamente, esclarecendo assim os fatores de risco relacionados a características do paciente pediátrico¹⁵.

A ocorrência de êmese induzida pela quimioterapia e radioterapia ou pós-operatórios necessita da terapia farmacológica, pois sua ocorrência prejudica a recuperação do paciente pediátrico. Assim, a terapêutica de antieméticos pode ser útil para evitar distúrbios eletrolíticos, uma vez que facilita a reidratação oral em pacientes intolerantes à administração de líquidos por essa via¹⁷. Além disso, esses

Tabela 3 - Medicamentos antieméticos utilizados no controle da êmese

Mecanismo de ação	Antieméticos	Uso terapêutico
Antagonistas de Dopamina	Clorpromazina, Metoclopramida, Proclorperazina	Êmese Aguda
Antagonistas de Serotonina (1º Geração)	Granisetrona, Ondansetrona, Tropisetrona	Êmese Aguda
Antagonistas de Serotonina (2º Geração)	Aprepitanto	Êmese Aguda e Tardia
Antagonista NK-1	Palonosetrona	Êmese Aguda e Tardia
Corticosteroides	Dexametasona, Metilprednisolona	Êmese Aguda e Tardia
Canabinoides	Dronabinol, Nabilona	Êmese Refratária

Fonte: Modificado de Lohr¹⁶.

sintomas podem afetar a qualidade de vida dos pacientes, dificultam a adesão do tratamento antineoplásico, e atuam como aspecto revelante para os pacientes pediátricos que recebem quimioterapia intensiva¹⁵

A eficácia dos medicamentos antieméticos dependem da conduta de administração, porque, apesar de medicamentos empregados nessa terapia se mostrarem eficientes no controle da êmese, a introdução de antagonista dos receptores NK-1-palonosetrona em dosagens não adequadas faz com que haja a persistência de vômitos até cerca de cinco dias após o início do tratamento quimioterápico^{4,9}. Sem profilaxia eficaz, náuseas e vômitos prolongados podem resultar em desidratação, alteração no equilíbrio hídrico, desnutrição, e com isso elevação de taxas de hospitalização¹⁶.

Ainda que os serviços especializados utilizem drogas antieméticas, tanto em nível ambulatorial quanto domiciliar, em acordo com os consensos, o controle desses sintomas ainda não é satisfatório, devido ao alto potencial ematogênico dos antineoplásicos ou talvez à ineficiência dos antieméticos escolhidos para a terapia^{19,20}. Alguns trabalhos defendem a ideia de que em virtude do uso irregular dos medicamentos antieméticos prescritos, alguns pacientes podem não ser beneficiados com o tratamento de profilaxia^{19,21}.

O objetivo da terapia antiemética é a prevenção completa da êmese⁷. Nesse contexto, torna-se necessária a adesão a novas práticas que possibilitem o melhor controle desses sintomas. Estudos mostraram que combinações de novas drogas, como a palonosetrona (antagonista dos receptores serotoninérgicos de segunda geração) e o aprepitanto (antagonista dos receptores NK-1) podem oferecer uma melhor proteção²².

Os guias de prática clínica fornecem recomendações baseadas em evidências que auxiliam os profissionais de saúde em suas decisões farmacoterapêuticas, como as organizações internacionais, dentre elas a *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), a *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), e *European Society of Medical Oncology* (ESMO), que publicam orientações em relação ao manejo adequado das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. A ASCO, em relação aos pacientes pediátricos, indica a combinação de um antagonista de 5 HT3 e um corticosteroide (dexametasona)^{21,22,23}. De acordo com Francisco⁷, o seguimento desses protocolos

favorece uma resposta apropriada no tratamento quimioterápico.

Muitos progressos foram possíveis, principalmente nas últimas duas décadas no manejo da êmese no paciente oncológico pediátrico. Destaque deve ser dado aos esteroides, antagonistas 5HT3 e mais recentemente o antagonista do receptor NK1 (aprepitanto) que juntos, administrados em terapia tríplice, atingem taxas de controle da êmese em torno de 80%, mesmo em protocolos com agentes quimioterápicos altamente emetogênicos. A falta de aderência aos *guidelines* na prática clínica faz com que a êmese seja um sintoma ainda receado entre os pacientes com câncer^{25,26}.

CONCLUSÃO |

Consideram-se as características do paciente e o tipo de quimioterapia recebida como aspectos peliculares, os quais podem tornar o período de internação mais frequente. A êmese, por ser mais susceptível em pacientes oncológicos pediátricos do que em adultos, apresenta o controle específico que requer uma atenção especial, considerando que a intensidade e a frequência de episódios de náuseas e vômitos estão relacionadas com o potencial ematogênico estabelecido por cada antineoplásico, e é a partir disso que o antiemético é apontado.

Na população infantil, a terapêutica de antieméticos apresenta vantagens evitando distúrbios eletrolíticos, uma vez que facilitam a hidratação. Todavia, sem essa terapia profilática, náuseas e vômitos prolongados podem resultar em desnutrição, infecções como a pneumonia aspirativa e, portanto, elevar o número de hospitalização. De acordo com o encontrado nos artigos, os riscos dessa terapia só é evidente quando administrados em forma e doses incorretas.

Conduzir a adesão de medicamentos antieméticos nas unidades oncológicas pediátricas e ressaltar as características das neoplasias atendidas atuam como elemento essencial no desenvolvimento do tratamento quimioterápico. O aumento da incidência de câncer em crianças e a elevada frequência de náuseas e vômitos como principais efeitos adversos induzidos pela quimioterapia justificam contínuas pesquisas e estudos nessa área no intuito de qualificar a assistência à saúde dessa população.

REFERÊNCIAS |

1. Gozzo TO, Souza SG, Moysés AMB, Panobianco MS, Almeida AM. Ocorrência e manejo de náusea e vômito no tratamento quimioterápico em mulheres com câncer de mama. *Rev Gaúcha Enferm.* 2014; 35(3):117-23.
2. Latorre MRD. Epidemiologia dos tumores da infância. In: Camargo B, Lopes LF. *Pediatria oncológica: noções fundamentais para pediatria.* São Paulo: Lemar; 2000.
3. Costa AL, Kohlsdorf M. Cuidadores de crianças com leucemia: exigências do tratamento e aprendizagem de novos comportamentos. *Estud Psicol (Natal).* 2011; 16(3):227-34.
4. Aseeri M, Mukhtar A, Khansa S, Eliman N, Jastaniah WA. A retrospective review of antiemetic use for chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric oncology patients of tertiary care center. *J Oncol Pharm Pract.* 2013; 19(2):138-44.
5. Elman I, Pinto e Silva MEM. Crianças portadoras de leucemia linfóide aguda: análise dos limiares de detecção dos gostos básicos. *Rev Bras Cancerol.* 2007; 53(3):297-303.
6. Becker J, Nardin JM. Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2011; 2(3):18-22.
7. Francisco MFR. Abordagem não farmacológica no controle de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. *Onco News.* 2008; 2(6):12-6.
8. Sanger GJ, Andrews PI. Treatment of nausea and vomiting gaps in our knowledge. *Auton Neurosci.* 2006; 129(1-2):3-16.
9. Ramos A, Faria PM, Faria A. Revisão sistemática de literatura: contributo para a inovação na investigação em Ciências da Educação. *Rev. Diálogo Educ.* 2014; 14(41):17-36.
10. Niesler B, Kapeller J, Hammer C, Rappold G. Serotonin type 3 receptor genes: HTR3A, B, C, D, E. *Pharmacogenomics.* 2008; 9(5):501-4.
11. Rubenstein EB, Slusher BS, Rojas C, Navari RM. New approaches to chemotherapy-induced nausea and vomiting: from neuropharmacology to clinical investigations. *Cancer J.* 2006; 12(5):341-7.
12. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2008; 358:2482-94.
13. Holdsworth MT, Raisch DW, Frost J. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer.* 2006; 106(4):931-40.
14. Silva FCM, Comarella L. Efeitos adversos associados à quimioterapia antineoplásica: levantamento realizado com pacientes de um hospital do estado do Paraná. *Revista UNIANDRADE.* 2013; 14(3):535-9.
15. Sampaio GC. Estudo da utilização de medicamentos antieméticos no serviço de oncologia pediátrica de um hospital do sul do Brasil. Porto Alegre. Dissertação [Mestrado em Assistência Farmacêutica]. – Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2014.
16. Lohr L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer J.* 2008; 14(2):85-93.
17. Arruda IB, Paula JMSF, Silva RPL. Efeitos adversos da quimioterapia antineoplásica em crianças: o conhecimento dos acompanhantes. *Cogitare Enferm.* 2009; 14(3):535-9.
18. Dewan P, Singhal S, Harit D. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Indian Pediatrics.* 2010; 47(2):149-155.
19. García Gómez J, Pérez López ME, García Mata J, Isla Casado D; SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). Clinical guidelines for the treatment of antiemetic prophylaxis in cancer patients receiving chemotherapy. *Clinical Transl Oncol.* 2010; 12(11):770-4.
20. Phillips RS, Gopaul S, Gibson F, Houghton E, Craig JV, Light K, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Sys Rev.* 2010; (9):1-90.
21. Zang J, Hou M, Gou HF, Qiu M, Wang J, Zhou XJ, et al. Antiemetic activity of megestrol acetate in patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2011; 19(5):667-73.
22. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea

and vomiting: past, presente, and future recommendations. *Oncologist*. 2007; 12(9):1143-50.

23. Stefan-Hode R, Peña-Hernández Armando, Fú-Carrasco L, López-Urquía R, Verde de López B. Terapéutica del vómito en el paciente pediátrico oncológico. *Honduras Pediátrica*. 2008; 20(2):55-8.

24. Marsilio NR. Estudo piloto de utilização de medicamentos antieméticos em uma unidade de oncologia pediátrica em um hospital universitário de Porto Alegre. Trabalho de Conclusão de Curso [Graduação em Farmácia]. – Univeridade Federal do Ria Grande do Sul; 2013.

25. Perdikidis Olivieri L, Bonillo Perales A, revisores. 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 DA, Gelderblom H, Atthobari J, Mustofa M, Dwiprahasto I, et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. *Int J Clin Pharm*. 2011; 33(1):33-43.

Correspondência para/ Reprint request to:

Sandna Larissa Freitas dos Santos

Avenida Plácido Castelo, 1909, ap. 302,

Centro, Quixadá - CE, Brasil

CEP: 639000-000

Tel.: (85) 9766-4341 / (88) 3412-0727

E-mail: sandy.lary@botmail.com

Submetido em: 03/07/2015

Accito em: 08/12/2015