



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO
PAULO
CAMPUS DIADEMA



ANA CLARA BOMFIM MARQUES BALBINO

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES E DE EVENTOS
ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE CISPLATINA**

DIADEMA

2018

ANA CLARA BOMFIM MARQUES BALBINO

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES E DE EVENTOS
ADVERSOS DECORRENTES DO USO DE CISPLATINA.**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema.

Orientadora: Profa. Dra. Marcia Terezinha Lonardoní Crozatti.

DIADEMA

2018

Balbino, Ana Clara Bomfim Marques
Caracterização de pacientes e de eventos adversos
decorrentes do uso de Cisplatina / Ana Clara Bomfim Marques Balbino. –

–
Diadema, 2018.
42 f.

-
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia)
Universidade Federal de São Paulo -
Campus Diadema, 2010.

Orientadora: Márcia Terezinha Lonardoni Crozatti

Título. 1. Antineoplásico. 2. Náusea 3. Vômito. 4. Efeito adverso I.
CDD 615.704

ANA CLARA BOMFIM MARQUES BALBINO

**CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES E EVENTOS ADVERSOS DECORRENTES
DO USO DE CISPLATINA**

A banca examinadora é composta por:

Profa. Dra. Marcia Terezinha Lonardoní Crozatti.
Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema
1º Titular Presidente

Prof. Dr. Antonio Távora de Albuquerque Silva.
Universidade Federal de São Paulo – Campus
Diadema
2º Titular

Rodrigo Spinelli Macedo
HSP / HU UNIFESP
3º Titular

Júlia Okuyama
HSP / HU UNIFESP
1º Suplente

Profa. Dra. Solange Aparecida Nappo.
Universidade Federal de São Paulo – Campus
Diadema
2º Suplente

A Comissão Julgadora do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia ao Instituto de Ciências Ambientais, Químicas e Farmacêuticas da Universidade Federal de São Paulo – Campus Diadema, em sessão pública realizada em 28/11/2018, considerou o trabalho:

() Aprovado

() Reprovado

DIADEMA
2018

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente à minha avó Luzinete, que mesmo ausente foi minha força em momentos de dificuldades e o elo que sempre manteve nossa família unida.

Dedico à minha família – em especial à minha mãe – que me apoiou, incentivou e investiu em minha formação, pois sem eles nada disso seria possível.

Dedico este trabalho aos meus colegas de universidade e amigos, Thaís, Nathy V e Emídio, que foram indispensáveis para o desenvolvimento deste trabalho.

Por fim, dedico este trabalho à minha orientadora, Márcia, e ao professor Antonio Távora, que juntos acompanharam o percurso do projeto, desde a idealização até sua finalização, que me orientaram e guiaram para que fosse possível desfrutar do maior aprendizado até chegar a este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço à minha mãe, Iolanda, por me ouvir ao longo desses anos, entender os meus medos e amenizá-los com palavras de incentivo e amor. Toda minha gratidão a ela, que entendeu minha ausência como passo necessário para o meu crescimento pessoal e profissional, e nunca soltou a minha mão durante o caminho.

Agradeço ao meu tio e às minhas tias, Roberto, Marcy e Socorro, por toda a confiança, apoio e força investidos em mim. Por acreditarem na minha capacidade e nunca me deixarem duvidar do seu apoio incondicional.

Agradeço ao meu pai (Drasto) por não me deixar desistir quando as coisas estavam muito difíceis, por me lembrar todos os dias, sem esquecer um dia, que eu sou mais forte do que muitas vezes penso ser.

Agradeço à Professora Márcia, ao Professor Antonio e a toda a equipe do Hospital São Paulo por possibilitarem o acontecimento e desenvolvimento deste projeto.

Não poderia deixar de agradecer aos amigos que fiz na universidade, em especial à Bruna, ao Kim e aos meus amigos do Farma é Alegria. Nos apoiamos, nos abraçamos, choramos e rimos juntos, e sei que vou leva-los comigo em muitas outras etapas.

Agradeço também à Carol, Milena e Gabi, que leram meus textos, ouviram meus áudios infinitos, entenderam meus vácuos e meus sumiços durante as semanas de prova e principalmente durante a confecção deste trabalho.

Agradeço às minhas companheiras da Constelação, não tenho palavras pra descrever o nosso laço e os momentos em que vocês me acompanharam e acompanham.

Agradeço à Tati, à Lívia, à Laís e Elis. Que conhecem a Ana Clara que entrou na UNIFESP e conhecerão a Ana Clara que está saindo. Amo vocês.

Agradeço à Nathy, Emídio e Thaís, que estiveram presente em todos os processos que aos poucos transformaram este trabalho no que ele é.

Enfim, agradeço ao meu namorado e melhor amigo, Lucas, que possamos compartilhar muitos outros momentos e passos importantes na vida um do outro como viemos fazendo até então.

Agradeço à minha avó, que sempre será a minha motivação para ser uma pessoa cada dia melhor e mais engajada nos projetos que me proponho a realizar, dentro e fora do ambiente acadêmico.

RESUMO

A cisplatina é um composto de platina amplamente utilizado como agente antineoplásico no tratamento de diversos tipos de cânceres, incluindo testiculares, ovarianos, de cabeça e pescoço, de bexiga. Apesar da eficácia deste fármaco, seu uso pode ser limitado pela ocorrência de eventos adversos. Este trabalho tem como objetivo estudar os eventos adversos da cisplatina com ênfase no potencial emetogênico entre pacientes tratados no ambulatório de quimioterapia do HU Unifesp/Hospital São Paulo, bem como seu manejo. Este é um estudo observacional prospectivo que faz parte do projeto intitulado “Caracterização do uso de cisplatina e seus eventos adversos em pacientes oncológicos” aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 73086917.5.0000.5505), parecer número: 2.263.200 (06/09/2017) da Universidade Federal de São Paulo. A coleta de dados ocorreu no período de Setembro de 2017 a Março de 2018 através de entrevistas realizadas utilizando um instrumento adaptado da MAT (MASCC Antiemesis Tool). Os dados foram organizados utilizando o software Epidata®, e as análises estatísticas realizadas no software Stata® (StataCorp). Cada exposição à cisplatina seguida da respectiva entrevista foi considerada como unidade de análise. A avaliação de náusea e vômito considerou os períodos agudo e tardio em relação à exposição anterior à data da entrevista. São maiorias no estudo participantes com idade entre 40 e 59 anos (52,9%) e mulheres (58,8%). Observou-se a predominância da náusea e vômito durante a fase tardia em detrimento da fase aguda e as entrevistas relataram que estes eventos adversos atrapalharam nas atividades do dia-a-dia (43,2%), geraram alterações alimentares (45,7%) e geraram falta de apetite (49,4%). Observou-se também que a maioria das entrevistas apontou recebimento de orientações sobre medicamentos e orientações alimentares/nutricionais para controle de náusea e/ou vômito (43,2%) e relatou ter utilizado os medicamentos exatamente conforme a prescrição (65,4%). Além da ocorrência de náusea e vômito este estudo identificou a frequência da ocorrência de alopecia (29,6%), constipação (23,5%), úlceras bucais (22,2%) e ototoxicidade (17,3%). O desenvolvimento deste estudo possibilitou observar a ocorrência de eventos adversos relacionados ao tratamento com cisplatina no HU Unifesp/Hospital São Paulo, principalmente náusea e vômito, estudando, também a prevenção e o manejo destes.

Palavras-chave: Náusea. Vômito. Antineoplásico. Efeito adverso.

ABSTRACT

Cisplatin is a platinum compound widely used as an antineoplastic agent in the treatment of various types of cancers, including testicular, ovarian, head and neck, bladder. Despite the efficacy of this drug, its use may be limited by the occurrence of adverse events. This study aims to study the adverse effects of cisplatin with emphasis on emetogenic potential among patients treated at the HU Unifesp/Hospital São Paulo Chemotherapy Outpatient Clinic's, as well as its management. This is a prospective observational study that is part of the project titled "Characterization of the use of cisplatin and its adverse events in cancer patients" approved by the Research Ethics Committee (CAAE: 73086917.5.0000.5505), technical advice number: 2.263.200 (06/09/2017) of the Federal University of São Paulo. Data collection took place from September 2017 to March 2018 through interviews using an instrument adapted from MAT (MASCC Antiemesis Tool). Data were organized using Epidata® software, and statistical analyzes were performed using Stata® software (StataCorp). Each exposure to cisplatin followed by the respective interview was considered as a unit of analysis. The assessment of nausea and vomiting considered the acute and delayed periods in relation to the exposure prior to the interview date. Majorities in the study were participants aged between 40 and 59 years (52,9%) and women (58,8%). The predominance of nausea and vomiting during the delayed phase to the detriment of the acute phase was observed and the interviews reported that these adverse effects hampered day-to-day activities (43,2%), generated eating disorders (45,7%) and generated a lack of appetite (49,4%). It was also observed that most of the interviews indicated receiving medication guidelines and nutritional guidelines to control nausea and/or vomiting (43,2%) and reported using medications exactly as prescribed (65,4%). In addition to the occurrence of nausea and vomiting, this study identified the frequency of alopecia (29,6%), constipation (23,5%), mouth ulcers (22,2%) and ototoxicity (17,3%). The development of this study made it possible to observe the occurrence of adverse effects related to treatment with cisplatin in the HU Unifesp/Hospital São Paulo, mainly nausea and vomiting, also studying the prevention and management of these.

Key words: Nausea. Vomiting. Antineoplastic. Adverse effect.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características sociodemográficas dos pacientes tratados com cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU Unifesp/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018 na cidade de São Paulo.	23
Tabela 2: Frequência de eventos de náusea e/ou vômito relatados de forma aguda após exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.	24
Tabela 3: Frequência de eventos de náusea e vômito apresentados de forma após exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.	25
Tabela 4: Frequência de vômito por dia relatado após exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.	26
Tabela 5: Impacto da náusea e/ou do vômito na vida diária após a exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.	27
Tabela 6: Informações sobre orientações e manejo farmacológico domiciliar da náusea e/ou do vômito relatadas após a exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.	28
Tabela 7: Anti-eméticos prescritos para manejo domiciliar dos eventos de náusea e vômito após a exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.	29
Tabela 8: Outros eventos adversos além de náusea e/ou vômito relatados após a exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.	29

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

AIQ: Alopecia Induzida por Quimioterapia

ASCO: American Society of Clinical Oncology

BCCA: BC Cancer Agency

COMT: Catecol O-Metiltransferase

DNA: Deoxyribonucleic Acid

FDA: Food and Drug Administration

HU: Hospital Universitário

MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer

MAT: MASCC Antiemesis Tool

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NVIQ: Náusea e Vômito Induzidos por Quimioterapia

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UNIFESP: Universidade Federal de São Paulo

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1 Náusea e Vômito Induzidos por Quimioterapia (NVIQ)	15
2.1.1 Fisiopatologia da Náusea e do Vômito induzidos por Quimioterapia	16
2.2 Cisplatina	16
2.2.1 Potencial emetogênico da cisplatina	17
2.3 Profilaxia Antiemética	17
2.3.1 Antagonistas de receptores 5-HT3	18
2.3.2 Antagonistas de receptores NK-1	18
2.3.3 Antagonistas de receptores dopaminérgicos	18
2.3.4 Corticoesteroides	18
3. OBJETIVO	20
3.1 Objetivo geral	20
4. METODOLOGIA	21
4.1 Delineamento do estudo	21
4.2 População de estudo	21
4.3 Critérios de inclusão	21
4.4 Critérios de exclusão	21
4.5 Procedimento de coleta de dados	21
4.6 Análise de dados	22
5. RESULTADOS	23
6. DISCUSSÃO	30
6.1 Limitações e fragilidades do estudo	38
7. CONCLUSÃO	39

1. INTRODUÇÃO

O potencial citotóxico da cisplatina foi descoberto nos anos 1960 e sua aplicação tem destaque em tumores nos ovários, testículos, pulmões e tumores sólidos de cabeça e pescoço. Também tem sua eficácia clinicamente comprovada no tratamento de sarcomas, cânceres em tecidos moles, nos ossos, músculos e também em vasos sanguíneos (DASARI et al., 2014; SOORIYAARACHCHI et al., 2016). A atividade apoptótica da cisplatina se dá através da formação de adutos com o DNA no núcleo das células interferindo na transcrição e na replicação do DNA, o que produz processos citotóxicos e leva à morte celular (FUERTES et al., 2003). A ação da cisplatina sobre o ciclo celular é inespecífica, ou seja, pode atuar em qualquer fase do ciclo. Além de sua citotoxicidade, a cisplatina possui ação imunossupressora, radiosensibilizante e antimicrobiana (BCCA, 2016). A cisplatina tem forte capacidade de realizar ligações com proteínas sanguíneas, o que favorece sua distribuição. Entretanto, apesar de altamente eficaz, o tratamento com compostos de platina, especialmente com a cisplatina, pode ser limitado por sua alta toxicidade e pela ocorrência de eventos adversos decorrentes do uso destes (FUERTES et al., 2003).

Náusea e vômito induzidos por quimioterapia estão entre os principais eventos adversos resultantes da terapia antineoplásica e podem ser relacionados com piora na qualidade de vida dos pacientes e baixa adesão ao tratamento de câncer (FERNÁNDEZ-ORTEGA et al., 2012; NAVARI et al., 2018). Os níveis de potencial emetogênico dos antineoplásicos constam nos guias de prática clínica do National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) e em guias de prática clínica locais nos quais a cisplatina, a depender da dose utilizada pelo protocolo, oferece de alto a moderado risco emetogênico (NCCN, 2017; ASCO, 2017; MASCC, 2017). As ocorrências de náusea e de vômito são classificadas em função do tempo com que se manifestam após a exposição ao fármaco (NAVARI et al., 2016).

Devido ao grande impacto que a náusea e o vômito induzidos por quimioterapia produzem na qualidade de vida dos pacientes (NAVARI et al., 2016), os mecanismos fisiopatológicos que levam a esses sintomas, bem como os fatores individuais que os predispõem, são continuamente estudados para que, com sua melhor compreensão, seja possível desenvolver tratamentos personalizados e mais eficazes (SEKINE et al.,

2012). De fato, a despeito dos progressos alcançados na profilaxia antiemética, estes eventos adversos permanecem sendo causa de sofrimento e, em alguns casos, de interrupção do tratamento. Além disso, adesão aos guias internacionais de prática clínica, no tangente à profilaxia antiemética, permanece baixa, o que sugere haver necessidade de elucidar sua importância (AAPRO, 2018).

Diante do exposto, faz-se necessário estudar a ocorrência dos eventos adversos de náusea e vômito relacionados à exposição à cisplatina em pacientes oncológicos.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Náusea e Vômito Induzidos por Quimioterapia (NVIQ)

A náusea e o vômito induzidos por quimioterapia estão entre os principais e mais frequentes eventos adversos relacionados a terapia antineoplásica em pacientes oncológicos e possui um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, podendo gerar alterações importantes em seus hábitos alimentares e até mesmo impedindo-os de realizar suas atividades diárias, muitas vezes requerendo redução de dose e em casos extremos, descontinuação do tratamento (NAVARI et al., 2016). Associam-se também à ocorrência de dores, fadiga, insônia e ansiedade, além de afetar o funcionamento social destes indivíduos (BALLATORI; ROILA, 2003).

Diversos fatores são associados à ocorrência de NVIQ (náusea e vômito induzidos por quimioterapia). Dentre eles o mais relevante é o potencial emetogênico do antineoplásico utilizado no tratamento, seja ele utilizado individualmente ou de forma combinada em um protocolo de tratamento (FERNÁNDEZ-ORTEGA et al., 2012). Assim, estes medicamentos, são classificados em grupos em relação à sua capacidade de induzir êmese, sendo estes grupos: alto potencial emetogênico (mais de 90% dos pacientes apresentam risco de desenvolver náusea e vômito), moderado potencial emetogênico (30 a 90% dos pacientes apresentam risco de desenvolver náusea e vômito), baixo potencial emetogênico (10 a 30% dos pacientes apresentam risco de desenvolver náusea e vômito) e mínimo potencial emetogênico (menos de 10% dos pacientes apresentam risco de desenvolver náusea e vômito). Estes grupos apresentam a proporção de pacientes sob o risco de apresentarem êmese na ausência de profilaxia antiemética adequada (JORDAN et al., 2016).

Ademais, existem fatores de risco individuais que predispõem a ocorrência de náusea e vômito após a exposição. Indivíduos do sexo feminino, ingestão de bebidas alcoólicas (SEKINE et al., 2012), histórico de ocorrência de náusea e vômito durante a gravidez e cânceres em estágio avançado (LIN et al., 2018) são exemplos destes fatores de risco.

A ocorrência de náusea e vômito induzidos por quimioterapia pode ser classificada com base no tempo em que os sintomas se manifestam. Essa classificação define como agudos os sintomas que se manifestam nas primeiras 24

horas após a exposição. Os sintomas que ocorrem entre o segundo e o quinto dias são classificados como tardios (ANTONARAKIS; HAIN, 2004).

2.1.1 Fisiopatologia da Náusea e do Vômito induzidos por Quimioterapia

A região integradora do vômito, localizada no bulbo, recebe diferentes estímulos através da ativação de inúmeros neurotransmissores pelo reconhecimento da presença de substâncias citotóxicas, como fármacos quimioterápicos. Esta região recebe aferências de receptores presentes na área postrema e na zona vestibular, além de receber estímulos vagais gerados no trato gastrointestinal, em estruturas cerebrais superiores e no sistema límbico (DELGADO et al., 2006).

Conhecidamente, os receptores envolvidos no mecanismo fisiopatológico de êmese induzida por quimioterapia são os receptores de dopamina, serotonina e substância P, sendo assim, a maioria dos medicamentos utilizados na profilaxia antiemética de pacientes oncológicos, são os antagonistas destes receptores. A ativação destes receptores pelo reconhecimento da citotoxicidade transmite o estímulo ao tronco cerebral, que é responsável por processar o processo emético, em seguida, enviando sinais eferentes para órgãos e tecidos, induzindo o vômito (NAVARI; AAPRO, 2016).

Agentes citotóxicos causam náusea e vômito tanto por interação com a zona ativadora de êmese, localizada na área postrema do cérebro, quanto por liberação excessiva de 5-HT₃ por células enterocromafins localizadas no tecido do estômago, quando este é danificado pela toxicidade de um antineoplásico. É importante ressaltar também a existência de fatores emocionais que podem amplificar ou mesmo desencadear a ocorrência de NVIQ (ANTONARAKIS; HAIN, 2004).

2.2 Cisplatina

A cisplatina é um composto de platina que teve seus efeitos citotóxicos descobertos nos anos 1960 e quase 20 anos depois sua utilização como agente antineoplásico foi aprovada pela FDA (Food and Drug Administration). Este fármaco possui atividade anti-proliferativa e segue sendo uma das terapias mais eficazes devido à sua ampla aplicação, sendo utilizado para tratamentos de diversas neoplasias malignas, entre elas, ovários, testículos, pulmões, cabeça e pescoço (SOORIYAARACHCHI et al., 2016).

A ação da cisplatina ocorre através da formação de adutos com o DNA, de forma a interferir na replicação e na transcrição, levando à apoptose. Além disso, a cisplatina induz estresse oxidativo a partir da formação de espécies reativas de oxigênio, causando danos em proteínas celulares, lipídios e ao DNA. O mecanismo de indução do estresse oxidativo é um dos mais importantes na citotoxicidade da cisplatina, e sob essas condições, as espécies reativas de oxigênio desencadeiam ativação do mecanismo de morte celular, além do dano ao DNA (DASARI; TCHOUNWOU, 2014).

Entretanto, seu uso pode ser limitado pelo desenvolvimento de eventos adversos graves, que incluem nefrotoxicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade e ototoxicidade além de náusea e vômito intensos que necessitam de manejo adequado para manter a relação risco/benefício vantajosa (SOORIYAARACHCHI et al., 2016)

2.2.1 Potencial emetogênico da cisplatina

A náusea e vômito estão entre os efeitos adversos mais comuns relacionados ao uso de cisplatina. A ocorrência destes eventos está principalmente relacionada ao potencial emetogênico do antineoplásico utilizado no tratamento (FERNÁNDEZ-ORTEGA et al., 2012), definido conforme a proporção de pacientes que estão sujeitos a desenvolver NVIQ (náusea e vômito induzidos por quimioterapia) na ausência de terapia profilática com antieméticos (JORDAN et al., 2016). Na dependência da dose utilizada, a cisplatina pode ser classificada com moderado potencial emetogênico (doses < 50 mg/m²) ou alto potencial emetogênico (doses ≥ 50 mg/m²), o que, em conjunto com outros fatores de risco, explica a frequência de ocorrência de náusea e vômito em pacientes em tratamento com cisplatina (AAPRO et al., 2016).

2.3 Profilaxia Antiemética

Devido à frequência da ocorrência de náusea e vômito induzidos por quimioterapia e à relevância destes eventos sobre a qualidade de vida dos pacientes faz-se necessário o uso de terapia profilática para prevenção e manejo destes eventos adversos (NAVARI; AAPRO, 2016).

A abordagem profilática é realizada através do estudo e da compreensão dos mecanismos envolvidos na NVIQ e cada vez mais progressos estão sendo alcançados (AAPRO, 2018). Os alvos dos antieméticos utilizados para prevenção e manejo de náusea e vômito são principalmente os receptores de neurotransmissores envolvidos

no mecanismo fisiopatológico da NVIQ, ou seja, receptores de dopamina, serotonina e substância P (NAVARI; AAPRO, 2016).

2.3.1 Antagonistas de receptores 5-HT3

Os bloqueadores de receptores de serotonina melhoraram consideravelmente a prevenção e o manejo de náusea e vômito induzidos por quimioterapia, o que pode ser explicado pelo fato de que a serotonina é altamente atuante no mecanismo do desenvolvimento destes eventos adversos (NAVARI; AAPRO, 2016). A ondansetrona foi aprovada para compor os protocolos de profilaxia antiemética em 1991 e até os dias atuais continua sendo fármaco de primeira escolha nos protocolos sugeridos pelos guias de prática clínica da MSCC, NCCN e ASCO (AAPRO, 2018).

2.3.2 Antagonistas de receptores NK-1

Os antagonistas de receptores NK-1 são a descoberta mais atual no cenário de prevenção e manejo de náusea e vômito. O primeiro medicamento desta classe, o aprepitanto, foi aprovado para compor os protocolos de profilaxia antiemética em 2003 (AAPRO, 2018) e, em conjunto com um bloqueador de receptores 5-HT3 e o corticosteroide dexametasona, faz parte do protocolo de primeira escolha para pacientes em terapia com agentes antineoplásicos de alto e moderado potenciais emetogênicos (NCCN, 2017).

2.3.3 Antagonistas de receptores dopaminérgicos

Os antagonistas de receptores dopaminérgicos foram os primeiros fármacos a obter destaque no manejo de náusea e vômito induzidos por quimioterapia, por volta de 1970 (NAVARI; AAPRO, 2016). Um exemplo desta classe de medicamentos é a metoclopramida, e atualmente os fármacos bloqueadores de receptores de dopamina devem ser utilizados apenas como aditivos à outros fármacos, devido à sua menor eficácia sobre NVIQ (MELO CRUZ, 2010).

2.3.4 Corticoesteroides

Os medicamentos desta classe tiveram sua atividade antiemética reconhecida em 1981 (NAVARI; AAPRO, 2016) e possuem efetividade tanto no controle de náusea e vômito agudos quanto tardios, e nos protocolos aparece em associação com

antagonistas de receptores NK-1 e antagonistas de receptores 5-HT3 para melhores resultados (MELO CRUZ, 2010).

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Estudar os eventos adversos da Cisplatina com ênfase no potencial emetogênico, entre pacientes tratados no ambulatório de quimioterapia do HU Unifesp/Hospital São Paulo, bem como seu manejo.

4. METODOLOGIA

4.1 Delineamento do estudo

Este é um estudo observacional transversal, no qual foram entrevistados pacientes tratados com cisplatina no ambulatório de Quimioterapia do HU Unifesp/Hospital São Paulo, no período de Setembro de 2017 a Maio de 2018. Como parte do projeto intitulado “Caracterização do uso de Cisplatina e seus eventos adversos em pacientes oncológicos”, este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 73086917.5.0000.5505) parecer número: 2.263.200 (06/09/2017) da Universidade Federal de São Paulo.

4.2 População de estudo

A população de estudo foi composta por pacientes tratados com cisplatina no ambulatório de Quimioterapia do HU Unifesp/Hospital São Paulo durante o período do estudo.

4.3 Critérios de inclusão

Pacientes em tratamento com cisplatina que concordaram participar do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.4 Critérios de exclusão

Pacientes em tratamento com cisplatina que não concordaram em participar do estudo e/ou que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

4.5 Procedimento de coleta de dados

Os dados foram coletados através de entrevistas realizadas no ambulatório de quimioterapia do HU Unifesp/Hospital São Paulo.

Para a realização destas entrevistas foi utilizado um instrumento adaptado do The Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), MASCC Antiemesis Tool (MAT) (MOLASSIOTIS et al., 2007).

Este instrumento contém 28 itens, dos quais os itens de 1 a 9 foram aplicados para caracterização sociodemográfica dos indivíduos participantes do estudo e para organização da base de dados (ID, Registro Hospitalar e Data da coleta). Os itens de 10 a 23 foram aplicados para caracterização da ocorrência de náusea e vômito

decorrentes do uso de cisplatina, classificados como eventos agudos, isto é, ocorridos dentro das primeiras 24 horas após a exposição ou crônicos/tardio, ocorridos no período após as primeiras 24 horas e até o quinto dia depois da exposição à quimioterapia com cisplatina, de acordo com o MASCC.

Os itens seguintes (de 24 a 27) foram aplicados para a caracterização do manejo destes eventos adversos e o item 28 é aplicado para relatar a ocorrência de outros tipos de eventos adversos decorrentes do uso da cisplatina.

Cada paciente foi entrevistado pelo menos uma vez e podendo ter sido entrevistado no máximo três vezes.

4.6 Análise de dados

Todos os dados coletados durante o período do estudo foram organizados utilizando a ferramenta Epidata® e exportados para o software Stata®, onde foram realizadas as análises estatísticas.

Neste estudo, cada exposição à quimioterapia (cisplatina) seguida da respectiva entrevista foi considerada como uma unidade de análise.

A avaliação de náusea e vômito induzidos por quimioterapia relatados nas entrevistas considerou os períodos agudo e tardio em relação à exposição anterior à data da entrevista.

5. RESULTADOS

Foram analisadas 81 exposições à cisplatina, geradas a partir de 34 pacientes em tratamento antineoplásico.

As variáveis sociodemográficas (sexo, idade e naturalidade) referentes aos pacientes expostos à cisplatina estão descritas na tabela 1. A maioria dos entrevistados possui idade entre 40 e 59 anos (52,9%) e é composta por mulheres (58,8%).

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos pacientes tratados com cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU Unifesp/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018 na cidade de São Paulo.

Características	Pacientes (n = 34)	
	N	%
Idade		
17 a 39	4	11,8
40 a 59	18	52,9
60 ou mais	12	35,3
Sexo		
Masculino	14	41,2
Feminino	20	58,8
Naturalidade		
Bahia	2	5,9
Ceará	3	8,8
Minas Gerais	2	5,9
Paraná	2	5,9
Pernambuco	1	2,9
São Paulo	11	32,3
Não Informado	13	38,2

Estão apresentados na Tabela 2 os resultados referentes à frequência e intensidade dos eventos agudos de náusea e/ou vômito relatados pelos entrevistados. Destaca-se que para a maioria das exposições à cisplatina, não houve relato de ocorrência de eventos de vômito (82,7%) e de náusea (63,0%) dentro das primeiras 24 horas após a quimioterapia.

Tabela 2 – Frequência e intensidade de eventos de náusea e/ou vômito relatados de forma aguda após exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.

Característica	Entrevistas* (n=81)	
	N	%
Vomitou dentro das primeiras 24 horas após a exposição?		
Sim	14	17,3
Não	67	82,7
Apresentou náusea dentro das primeiras 24 horas após a exposição?		
Sim	30	37,0
Não	51	63,0
Quantas vezes você vomitou dentro das primeiras 24 horas após a exposição?		
Nenhuma	65	84,7
1 a 3 vezes	3	8,6
4 a 8 vezes	5	6,2
Não soube responder	2	2,5
Qual a intensidade da náusea apresentada dentro das primeiras 24 horas após a exposição?		
0	50	61,7
1 a 3	0	0,0
4 a 7	21	25,9
8 a 10	9	11,1
Não soube responder	1	1,2

**cada entrevista equivale a uma exposição à Cisplatina*

A Tabela 3 contém informações sobre a frequência e a intensidade dos eventos de náusea e/ou vômito relatados de forma tardia. Observou-se que para 65,5% das exposições à cisplatina, não houve relato de vômito, enquanto 56,8% relataram apresentar náusea. Quando questionados sobre a intensidade do evento de náusea, a maioria dos entrevistados apresentou o evento numa intensidade de 4 a 7 (25,9%), numa escala de 0 a 10.

Tabela 3 – Frequência e intensidade de eventos de náusea e vômito apresentados de forma tardia após exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.

Característica	Entrevistas (n=81)	
	N	%
Vomitou a partir do 2º dia até o 5º dia após a exposição?*		
Sim	28	34,6
Não	53	65,4
Apresentou náusea a partir do 2º dia até o 5º dia após a exposição?		
Sim	46	56,8
Não	35	40,2
Quantos dias você vomitou após as primeiras 24 horas da exposição?		
Nenhum	53	65,4
1 dia	9	11,1
2 dias	4	4,9
3 dias	5	6,1
4 dias	9	11,1
Não soube responder	1	1,2
Qual a intensidade da náusea apresentada a partir do 2º dia até o 5º dia após a exposição?		
0	35	43,2
1 a 3	9	11,1
4 a 7	21	25,9
8 a 10	16	19,7

*cada entrevista equivale a uma exposição à Cisplatina

A Tabela 4 apresenta a frequência de eventos de vômito por dia, constando os eventos desde o primeiro dia (período agudo) até o quinto dia, observou-se que a maioria das entrevistas relatou ausência de vômito do 1º ao 5º dia e que quando ocorreu vômito a maioria relatou de 1 a 3 episódios.

Tabela 4 – Frequência de vômito por dia relatado após exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.

Característica	Entrevistas (n=81)	
	N	%
1º dia		
Nenhuma vez	66	81,5
De uma a três vezes	7	8,6
Quatro vezes ou mais	5	6,1
Não soube responder	3	3,7
2º dia		
Nenhuma vez	62	76,5
De uma a três vezes	11	13,6
Quatro vezes ou mais	5	6,2
Não soube responder	3	3,7
3º dia		
Nenhuma vez	62	76,5
De uma a três vezes	9	11,1
Quatro vezes ou mais	7	8,6
Não soube responder	3	3,7
4º dia		
Nenhuma vez	61	75,3
De uma a três vezes	10	12,3
Quatro vezes ou mais	7	8,6
Não soube responder	3	3,7
5º dia		
Nenhuma vez	64	79,0
De uma a três vezes	8	9,9
Quatro vezes ou mais	6	7,4
Não soube responder	3	3,7

**cada entrevista equivale a uma exposição à Cisplatina*

Na tabela 5 constam informações sobre o impacto dos eventos de náusea e/ou vômito no dia-a-dia dos entrevistados, destacando-se o fato de que para a maioria das entrevistas foi relatado que os eventos apresentados atrapalharam nas atividades do dia a dia (43,2%), geraram alterações alimentares (45,7%) e geraram falta de apetite (49,4%).

Tabela 5 – Impacto da náusea e/ou do vômito na vida diária dos participantes da pesquisa após a exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.

Característica	Entrevistas (n=81)	
	N	%
A náusea e/ou o vômito relatados atrapalharam nas atividades do dia a dia?		
Sim	35	43,2
Não	19	23,5
Não se aplica	27	33,3
A náusea e/ou o vômito relatados geraram alterações alimentares?		
Sim	37	45,7
Não	17	21,0
Não se aplica	27	33,3
A náusea e/ou o vômito relatados geraram falta de apetite?		
Sim	40	49,4
Não	14	17,3
Não se aplica	27	33,3

**cada entrevista equivale a uma exposição à Cisplatina*

As informações sobre orientações e manejo farmacológico domiciliar dos eventos de náusea e vômito estão reunidas na Tabela 6. Para a maioria das entrevistas houve relato de que foram recebidas orientações tanto sobre o uso de medicamentos como orientações alimentares/nutricionais (43,2%). Em relação à utilização dos medicamentos prescritos a maioria relatou utilizar exatamente conforme a prescrição médica (65,4%), e entre os que relataram utilizar de forma diferente da prescrita (9,9%), a maioria realizou alteração na posologia do medicamento (4,9%).

Tabela 6 – Informações sobre orientações e manejo farmacológico domiciliar da náusea e/ou do vômito relatadas pelos participantes da pesquisa após a exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.

Característica	Entrevistas (n=81)	
	N	%
Houve orientações sobre o controle de náuseas e/ou vômitos?		
Nenhuma	19	23,5
Orientações sobre o uso de medicamentos	24	29,6
Orientações alimentares/nutricionais	3	3,7
Orientações sobre o uso de medicamentos e alimentares/nutricionais	35	43,2
Utilizou os medicamentos prescritos de forma exatamente como prescrito em receita médica?		
Não	8	9,9
Sim	53	65,4
Não se aplica	18	22,2
Não soube responder	2	2,5
Utilizou os medicamentos de forma diferente do que constava na prescrição?		
Não	53	65,4
Sim	8	9,9
Não se aplica	19	23,5
Não soube responder	1	1,2
Caso tenha utilizado diferente do que constava na prescrição, como utilizou?		
Mudança da posologia (troca de dose e/ou horário)	4	4,9
Uso de medicamento não prescrito	3	3,7
Mudança do uso de medicamento devido à dificuldade no acesso	1	1,2
Não se aplica	73	90,1

*cada entrevista equivale a uma exposição à Cisplatina

Na Tabela 7 está contida a relação de antieméticos mais frequentemente prescritos para manejo dos eventos de náusea e/ou vômito para os entrevistados. Dentre as 81 entrevistas realizadas no período do estudo apenas 77 continham informações sobre tratamento farmacológico prescrito e destas, a maioria possuía prescrição para metoclopramida e para ondansetrona.

Tabela 7 - Antieméticos prescritos para manejo domiciliar dos eventos de náusea e vômito após a exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.

Anti-emético prescrito	Entrevistas (n = 77)*	
	N	%
Dexametasona	6	7,8
Ondansetrona	41	53,2
Metoclopramida	43	55,8
Dimenidrinato + piridoxina	13	16,9

**cada entrevista equivale a uma exposição à Cisplatina*

Na Tabela 8 constam os eventos adversos além de náusea e vômito mais citados durante as entrevistas, destacando-se alopecia (29,6%), constipação (23,5%), úlceras bucais (22,2%) e ototoxicidade (17,3%).

Tabela 8 – Outros eventos adversos além de náusea e/ou vômito relatados pelos participantes da pesquisa após a exposição à Cisplatina no Ambulatório de Quimioterapia do HU UNIFESP/Hospital São Paulo durante o período de Setembro de 2017 a Março de 2018.

Tipos de eventos adversos	Entrevistas (n = 81)	
	N	%
Ototoxicidade	14	17,3
Alopecia	24	29,6
Diarreia	8	9,9
Úlceras Buciais	18	22,2
Constipação	19	23,5
Perda de Paladar	8	9,9
Tontura	7	8,6
Hipotensão	4	4,9
Fadiga	11	13,6
Dor no Corpo	3	3,7
Dor de Cabeça	5	6,2
Não relatou	18	22,2

**cada entrevista equivale a uma exposição à Cisplatina*

6. DISCUSSÃO

Os dados coletados permitiram avaliar a ocorrência de náusea e vômito relatados pela população do estudo nos períodos agudo e tardio.

Referente ao período agudo observou-se que a maioria das entrevistas relatou a não ocorrência de vômito nas primeiras 24 horas depois da exposição à quimioterapia com cisplatina. Em relação à náusea observou-se uma frequência maior deste evento adverso se comparada com a frequência do vômito. Um trabalho publicado em 2006 (COHEN et al., 2006) mostrou resultados semelhantes aos do presente estudo ao avaliar três ciclos de exposição. No primeiro ciclo 13% dos relatos fez referência à ocorrência de vômito no período agudo, enquanto a frequência dos relatos de náusea aguda neste mesmo ciclo foi de 31%. Este padrão se repetiu nos segundo e terceiro ciclos, apresentando 6% de frequência para o vômito agudo e 34% para a náusea aguda no segundo ciclo e, 9% de frequência de vômito e 35% de frequência de náusea, ambos agudos, no terceiro ciclo avaliado.

O periódico médico americano intitulado *Supportive Care in Cancer* publicou um artigo (VIDALL et al., 2015) no qual, ainda no período agudo, mais da metade dos relatos dos pacientes citou a ocorrência de náusea enquanto apenas 15% dos relatos citou a ocorrência de vômito. Adicionalmente, um estudo prospectivo publicado em 2017 (BABURAJ et al., 2017) encontrou uma frequência de náusea de 54% em relação a 36,5% de vômito no período agudo.

Observou-se que no período identificado como tardio, do 2º ao 5º dia após a infusão, tanto a frequência de náusea (56,8%) quanto de vômito (34,6%) aumentaram se comparadas com as frequências relatadas no período agudo. Um estudo prospectivo anterior observou que ocorrência de náusea e vômito induzidos por quimioterapia de potencial emetogênico moderado ou alto é menos controlada no período tardio mesmo com a profilaxia antiemética adequada, o que pode ser relacionado com os fatores de risco individuais ou de grupos específicos, por exemplo, sexo, idade, hábito de ingerir bebidas alcoólicas ou histórico de enjoo de movimento (BABA et al., 2016). Cohen et al. (2016) observaram que a ocorrência de náusea e vômito no período tardio foi substancialmente mais significativa do que no período agudo, com frequências de 49% e 33% para cada evento, respectivamente. Os autores destacaram ainda que indivíduos que apresentaram náusea e vômito

induzidos por quimioterapia no primeiro ciclo de exposição estavam mais propensos a apresentarem nos ciclos subsequentes.

Entretanto, enquanto estudava a incidência de náusea e vômito induzidos por quimioterapia, um artigo publicado em 2017 relatou ter observado que a ausência de náusea e vômito no período agudo não necessariamente garantia a não ocorrência destes eventos adversos no período tardio (RAPOPORT, 2017), o que também foi observado no presente estudo, corroborado pelo aumento da frequência destes eventos tardiamente.

Em relação à intensidade da náusea, os relatos verificados neste estudo mostraram um aumento a partir do 2º dia após a exposição. De fato, considerando uma escala de 0 a 10, ainda que a maioria das entrevistas tenha relatado intensidade de náusea entre 4 e 7 para ambos os períodos, houve um aumento de intensidade do período agudo (11,1%) para o período tardio (19,7%), alcançando pontuação de 8 a 9 na escala. Baba et al. (2016) em seu estudo encontraram resultados que se mostraram semelhantes aos supracitados.

Quanto à frequência com que a ocorrência de vômito foi relatada no estudo observou-se um aumento a partir do 2º dia, passando de 17,3% no período agudo (tabela 2) para 34,6% no período tardio (tabela 3). No artigo publicado por Baba et al. (2016) observou-se o mesmo padrão em seus resultados. Bloechl-Daum et al. (2006) destacam em seu estudo que o aumento na frequência com que estes eventos adversos são observados no período tardio pode estar relacionado com o fato de que os protocolos antieméticos são criados com base nos conhecimentos sobre o mecanismo neuropatológico agudo da náusea e do vômito induzidos por quimioterapia, enquanto que o mecanismo da náusea e do vômito tardios ainda não é bem compreendido e quais os fatores de risco envolvidos.

Neste sentido, estudos recentes discutem os fatores de risco para o desenvolvimento de náusea e vômito induzidos por quimioterapia. Um estudo realizado no Japão (GOTO et al., 2016) avaliou a relação entre polimorfismo genético e a ocorrência de náusea e vômito após a exposição a agentes quimioterápicos. Os genes avaliados foram genes receptores de serotonina 5-HT₃, genes receptores de neurocinina NK-1, genes receptores de dopamina D₂ e o gene COMT (catecol O-

metiltransferase) e foram assim escolhidos por estarem envolvidos no mecanismo de náusea e vômito induzidos por quimioterapia.

Foram identificadas frequências genotípicas que podem ser relacionadas com a incidência de NVIQ na população estudada por Goto et al. (2016). Há também fatores de risco previamente reportados e estes incluem: histórico de náusea e vômito durante a gravidez, no caso de pacientes do sexo feminino, enjoo de movimento, poucas horas de sono na noite anterior à infusão, cirurgia recente e ansiedade (PURI et al., 2017). Entender os fatores de risco associados à ocorrência destes eventos adversos pode possibilitar a melhoria no tratamento e a prevenção, a partir da predição de grupos com maior predisposição a apresentá-los.

A intensidade da ocorrência de vômito no presente estudo também pode ser avaliada pelos relatos de quantas vezes ao dia este evento adverso foi relatado. Os resultados encontrados mostram predominância de uma frequência de um a três episódios de vômito do 1º ao 5º dia, quando da ocorrência deste evento. Na literatura não foram encontrados estudos que avaliassem a frequência do evento adverso supracitado de forma semelhante à deste estudo.

Este estudo avaliou ainda o impacto destes eventos adversos na vida diária dos participantes. Observou-se que em quase metade dos relatos a presença de náusea e/ou vômito dificultou realização das atividades diárias, gerando alterações alimentares ou falta de apetite. De fato, náusea e vômito induzidos por quimioterapia (NVIQ) são considerados dois dos mais significantes eventos adversos relatados pelos pacientes (NAVARI et al., 2018). Sommariva et al. (2016) em sua revisão sistemática discutiu as consequências da ocorrência de NVIQ destacando o aparecimento de ansiedade, desnutrição, desidratação, dificuldade em se alimentar e dano físico à mucosa estomacal. A falha em manejar a ocorrência de náusea e vômito pode fazer com que haja o aumento na frequência com a qual estes eventos ocorrem (BECKER et al., 2011).

Entre as alterações alimentares citadas no presente estudo foi relatada a aversão a algum alimento. Um trabalho que avaliou o estado nutricional de pacientes em tratamento quimioterápico com antineoplásicos relatou aversões alimentares que ocorreram após a exposição, incluindo recusa de bebidas (MAROT SILVA et al., 2012).

Vale ainda pontuar os resultados de Fernández-Ortega et al. (2011). Estes autores observaram que 72% dos participantes de seu estudo que apresentaram náusea relataram que este evento adverso gerou um impacto negativo em suas atividades diárias.

Também Bloechl-Daum et al. (2006) avaliaram o impacto de NVIQ tardios sobre qualidade da vida diária da população de seu estudo e encontraram como resultado relatos que indicavam que a ocorrência de náusea neste período tem maior impacto do que a ocorrência de vômito. Além disso, estes autores avaliaram o impacto destes eventos adversos na qualidade de vida dos pacientes e apontaram que pacientes recebendo tratamento com regimes quimioterápicos de alto potencial emetogênico, como a cisplatina, afirmaram que a náusea e o vômito tiveram impactos negativos sobre a capacidade de se alimentar, ingerir líquidos, aproveitar as refeições e ainda de realizar atividades diárias de trabalho e lazer.

Adicionalmente, Viale et al. (2012) citaram em seu estudo que pacientes com náusea e vômito fora de controle podem desenvolver complicações fisiológicas como desequilíbrio eletrolítico, rupturas na parede do esôfago e consequentes hemorragias. Dessa forma, os resultados encontrados neste estudo quanto à presença de dificuldades na realização das atividades diárias e alterações alimentares foram compatíveis com os apresentados por estudos anteriores.

Ainda que haja melhorias na profilaxia antiemética e na identificação dos fatores de risco, náusea e vômito ainda afeta 40% dos pacientes tratados com quimioterapia (DRANITSARIS et al., 2017). Um artigo publicado em 2018 relaciona o alto impacto da NVIQ ao fato de que, na maioria das vezes, a náusea e o vômito são entendidos como um só sintoma dificultando o estudo e compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da náusea. Em adição a isto, este artigo ressalta que os agentes antieméticos utilizados atualmente têm pouca eficácia contra a ocorrência de náusea (MOLASSIOTIS et al., 2014; AAPRO, 2018).

Outro ponto avaliado no presente estudo foi a disponibilidade de orientações por parte dos profissionais da saúde e a forma como se deu o manejo domiciliar da náusea e do vômito induzidos por quimioterapia. A maioria das entrevistas relatou que foram recebidas orientações tanto sobre a utilização de medicamentos quanto orientações nutricionais para prevenção e manejo de náusea e vômito. Ainda assim,

é importante destacar que 23,5% das entrevistas relatou a ausência de quaisquer orientações.

Este é um dado relevante diante do grande impacto que estes eventos adversos têm na vida diária dos pacientes. Rha et al. (2016) estudaram as discrepâncias entre os relatos sobre a experiência dos pacientes com estes eventos e a consciência dos clínicos sobre a apresentação dos sintomas após a exposição à quimioterapia, principalmente em relação ao período tardio, onde há o aumento da frequência e da intensidade da ocorrência destes. A expectativa dos pacientes sobre o manejo dos sintomas se mostrou maior do que a meta estabelecida pelos profissionais da saúde. Esta diferença de percepção pode resultar em manejo inadequado em relação a realidade dos pacientes.

Em artigo publicado em 2015, SEDLMAIER et al. (2015), avaliou a adesão dos médicos prescritores às diretrizes de cuidados para NVIQ, onde reforçou-se a ideia de que o manejo adequado dos eventos melhora consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes, além de melhor adesão ao tratamento quimioterápico. O estudo citado evidenciou que tratamentos com regimes de alto potencial emetogênico possuem relação com maior taxa de adesão às diretrizes por parte dos prescritores e também ao tratamento por parte dos pacientes.

Observou-se ainda neste estudo que a maioria das entrevistas (65,4%) relatou a utilização dos medicamentos prescritos de forma exatamente como constava na prescrição. Um artigo publicado por Young et al. (2013) discutiu e enfatizou a importância da compreensão do paciente sobre a ocorrência de náusea e vômito induzidos por quimioterapia, além da importância de assegurar que os pacientes entendam a diferença entre profilaxia e tratamento sintomático e também a necessidade de seguir o tratamento mesmo diante da ausência de náusea e vômito. O grupo responsável pelo artigo supracitado, aconselhou os profissionais da saúde sobre incentivar a discussão sobre o tratamento com os pacientes e o acompanhamento constante da evolução dos sintomas para melhores resultados.

A adesão ao tratamento antiemético relatada nas entrevistas deste estudo (65,4%) se mostrou maior do que a relatada em estudos anteriores. Vidall et al. (2016), relataram que apenas 41% da população de seu estudo teve adesão adequada à profilaxia prescrita e sugeriram que essa taxa de adesão pode estar principalmente

relacionada com à falta de consciência sobre a necessidade de seguir a terapia mesmo na ausência dos sintomas. No presente estudo, entretanto, apenas 9,9% das entrevistas relataram não terem seguido a prescrição e entre os motivos citados para isso estão: mudança de posologia ou troca de horário da ingestão do medicamento (4,9%), uso de medicamento não prescrito (3,7%) e mudança do uso do medicamento devido à dificuldade no acesso (1,2%). A baixa taxa de não-adesão à profilaxia pode indicar a eficácia no processo de conscientização sobre NIQV por parte dos profissionais da saúde. Adicionalmente a isto, foi previamente discutido na literatura que a adesão à profilaxia antiemética é maior quando o regime quimioterápico utilizado possui alto risco emetogênico (VIDALL et al. 2016), como é o caso do antineoplásico utilizado pela população deste estudo.

Em relação aos medicamentos prescritos para o manejo da náusea e do vômito a maioria das entrevistas relatou a prescrição da metoclopramida (55,8%), um antagonista de receptores de dopamina, seguido da ondansetrona (53,2%), um antagonista de receptores de serotonina 5-HT₃. Em muitas entrevistas estes dois fármacos foram prescritos de forma associada. Segundo o guia internacional da MASCC, atualizado em 2016, o protocolo terapêutico de profilaxia antiemética sugerido para regimes de alto potencial emetogênico é a combinação tripla de um antagonista de receptores de serotonina 5-HT₃, dexametasona e um antagonista de receptores de neurocinina NK-1 na fase aguda. Na fase tardia, é sugerido dexametasona ou aprepitanto, antagonista de receptores NK-1 (AAPRO et al., 2016). O guia prático publicado no segundo semestre de 2017 pela NCCN sugere o mesmo protocolo (BERGER et al., 2017). A ASCO acrescentou na versão publicada em 2017 de seu guia prático, a utilização de olanzapina para regimes quimioterápicos de alto potencial emetogênico, além da combinação sugerida pelos guias citados acima (HESKETH et al., 2017).

Assim sendo, notou-se baixa adesão às diretrizes descritas nos guias de prática clínica. Viale et al. (2012) avaliaram em seu estudo a baixa adesão aos guias práticos relacionada ao custo elevado do tratamento sugerido por estes, e em sua pesquisa identificaram que apesar do baixo custo dos antieméticos, há um aumento significativo dos custos do tratamento no geral. Ainda no mesmo artigo, comparou-se o custo adicional da profilaxia antiemética ao custo que a ausência do controle de NVIQ pode

trazer para o sistema de saúde, por exemplo, mais visitas à emergência, necessidade de hidratação via intravenosa ou até mesmo admissão hospitalar.

Jordan et al. (2016) estudaram a implementação dos guias práticos e encontrou informações relevantes em estudos anteriores que comparavam a eficácia da utilização dos protocolos terapêuticos sugeridos pelos guias e a utilização de protocolos terapêuticos locais. Jordan citou um estudo observacional em que a resposta positiva de controle de náusea e vômito em pacientes que estavam utilizando o protocolo sugerido pelos guias práticos foi de 59,9% frente à 50,7% de resposta positiva em pacientes que estavam utilizando outros protocolos antieméticos. Como conclusão, o estudo supracitado enfatizou a importância da adesão aos guias práticos, em razão de estes serem estruturados com base em evidências de estudos clínicos e constantemente atualizados por profissionais da saúde especialistas nesta área de estudo.

No presente estudo, além da ocorrência de náusea a vômito, as entrevistas reuniram relatos sobre a ocorrência de outros eventos adversos. Dentre estes, os de maior destaque foram: alopecia (29,6%), constipação (23,5%), úlceras bucais (22,2%) e ototoxicidade (17,3%).

Conhecidamente, a ocorrência de alopecia é um dos principais eventos adversos de tratamentos quimioterápicos. Um estudo publicado no *Australasian Journal of Dermatology* relatou que se estima que a alopecia induzida por quimioterapia atinge 65% dos pacientes tratados com regimes clássicos de antineoplásicos, e normalmente é reversível (ROSSI et al., 2018). A ocorrência da alopecia induzida por quimioterapia pode ser explicada pela ação dos agentes antineoplásicos sobre o mecanismo de multiplicação de células de rápida proliferação, que é o caso das células presentes nos folículos capilares (SHIN et al., 2014). Este artigo, que analisou a eficácia de ferramentas preventivas da alopecia induzida por quimioterapia (AIQ) observou que 75,9% dos pacientes que faziam parte do grupo controle, ou seja, sem intervenções, desenvolveram alopecia e ainda citou que o receio da ocorrência deste sintoma pode ser responsável pela recusa ao tratamento. Os resultados encontrados no presente estudo mostraram uma frequência menor do que a relatada em estudos anteriores, o que pode ser atribuído ao fato de que a ocorrência de alopecia possui fatores de risco individuais, por exemplo, idade,

comorbidades, estado nutricional e hormonal e histórico de algum tipo de alopecia (ROSSI et al., 2016).

Em relação à ocorrência de constipação induzida por quimioterapia, estima-se que aproximadamente 16% dos pacientes em tratamento quimioterápico desenvolvem este evento adverso (MCQUADE et al., 2016). A ocorrência de constipação após a exposição à agentes quimioterápicos tende a ser subestimada, assim, seus mecanismos são pouco conhecidos e não há muitos estudos clínicos que abordem o assunto, o que torna o manejo e a prevenção pouco discutidos, mas sua ocorrência tem sido atribuída ao dano à mucosa gástrica e intestinal causado pela ação do antineoplásico (STOJANOVSKA et al., 2014; GIBSON et al., 2006). Um estudo mais recente relacionou a ocorrência deste evento adverso à uma combinação de mecanismos gastrointestinais, tais como inflamação, alterações na mobilidade intestinal, na secreção gástrica, entre outros (MCQUADE et al., 2016).

A frequência de úlceras bucais relatada nas entrevistas apresentadas no presente estudo foi de 22,2% e é semelhante à relatada em estudos anteriores. Una Cidon (2018) realizou um estudo prospectivo que observou a ocorrência de mucosite oral e encontrou uma frequência de ocorrência de 33,9% sem qualquer tratamento preventivo. Adicionalmente, relacionou a ocorrência com o tipo de tumor, a idade, estado nutricional, funções renais e hepáticas e saúde e higiene oral. Atualmente, as intervenções que se mostraram mais eficazes para a prevenção ou redução de mucosite oral incluem crioterapia, tratamento com palifermina e com sucralfato (CHAVELI-LÓPEZ et al., 2016).

Adiciona-se a estes eventos adversos a ototoxicidade induzida por cisplatina, que ocorreu com uma frequência de 17,3% relatada pelas entrevistas. Lanvers-Kaminsky et al. (2017) estudou a ocorrência de ototoxicidade causada por uso de aminoglicosídeos e cisplatina, o mecanismo pelo qual essa toxicidade ocorre e os fatores de risco para o seu desenvolvimento. Sobre a ototoxicidade causada pelo tratamento com cisplatina, Lanvers-Kaminsky citou como fatores de risco a dose de cisplatina utilizada, a dose cumulativa de cisplatina, exposição a barulhos e a co-administração com outros fármacos também ototóxicos, além de problemas de audição pre-existent e insuficiência renal. O mecanismo pelo qual ocorre a ototoxicidade envolve o acúmulo de espécies reativas de oxigênio devido a danos ao DNA, principalmente na região da cóclea (MUKHERJEA et al., 2011). Novamente é

elucidado o fato de que a suscetibilidade individual tem um papel muito importante para o desenvolvimento do sintoma, o que pode explicar as variações nos resultados relatados em diferentes estudos.

6.1 Limitações e fragilidades do estudo

- Este estudo não avaliou a dose de cisplatina empregada nos protocolos terapêuticos aplicados a cada paciente, assim, não é possível avaliar a relação da ocorrência dos eventos adversos à dose utilizada do fármaco, visto que a limitação do uso de cisplatina devido a ocorrência de eventos adversos é dose-dependente (DRIESSEN et al., 2015).

- No cenário atual, há avanços consideráveis na predição da ocorrência de náusea e vômito induzidos por quimioterapia através da identificação dos fatores de risco individuais (JORDAN et al., 2016; PURI et al., 2018). No entanto, a ferramenta utilizada para coletar os dados no presente estudo não contempla a identificação destes fatores de risco.

- Este estudo não mensura diretamente a redução da qualidade de vida dos pacientes, por estar limitado à ocorrência de eventos adversos entre o primeiro e quinto dia após a exposição à cisplatina, não compreendendo indicadores de qualidade de vida.

- O intervalo de tempo entre a ocorrência dos eventos adversos e o relato destes nas entrevistas variou significativamente entre participantes. Longos intervalos de tempo podem ser geradores de imprecisões, pois as informações aferidas estão condicionadas à memória dos participantes.

7. CONCLUSÃO

Este estudo avaliou a ocorrência de náusea e vômito relacionados à exposição à cisplatina, que estão entre os mais comuns eventos adversos deste medicamento, destacando-se o aumento da frequência de ocorrência de náusea e vômito no período tardio em relação ao período agudo.

Os eventos adversos náusea e vômito dificultaram de forma importante as atividades diárias (43,2%), geraram alterações alimentares (45,7%) e falta de apetite (49,4%). Estes dados atestam a dimensão do impacto que estes eventos adversos possuem na rotina dos pacientes.

Adicionalmente, nas prescrições descritas pelos participantes do estudo, se verificou baixa adesão às diretrizes apresentadas nos guias de prática clínicos, o que pode impactar negativamente a prevenção e o manejo da NVIQ.

Além de náusea e vômito, outros eventos adversos relatados com maior frequência nas entrevistas foram alopecia (29,6%), constipação (23,5%), úlceras bucais (22,2%) e ototoxicidade (17,3%).

Diante do exposto, observa-se a necessidade de identificar a ocorrência e aprimorar o manejo da náusea e vômito resultantes da exposição à cisplatina, para que sua eficácia como agente antineoplásico seja melhor aproveitada, favorecendo a manutenção da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aapro, M. (2018). **CINV: still troubling patients after all these years**. Supportive Care in Cancer.
- Antonarakis, E. S. (2004). **Nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy: drug management in theory and in practice**. Archives of Disease in Childhood, 89(9), 877–880.
- Baba, Y., Baba, H., Yamamoto, S., Shimada, H., Shibata, T., Miyazaki, T., Aiba, K. (2016). **Chemotherapy-induced nausea and vomiting is less controlled at delayed phase in patients with esophageal cancer: a prospective registration study by the CINV Study Group of Japan**. Diseases of the Esophagus, n/a–n/a.
- Baburaj, G. et al. (2017). **A Study on Utilization and Evaluation of Antiemetics in Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting**. Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology : Official Journal of Indian Society of Medical & Paediatric Oncology. 38(3): 334–339.
- BC Cancer Agency (2016). **Cancer Drug Manual**©.
- Becker, J., Nardin, J.M. (2011). **Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos**. Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar. 2(3). 18-22.
- Berger, J. M. et al. (2017). **NCCN Guidelines® Insights Antiemesis, Version 2.2017 Featured Updates to the NCCN Guidelines**. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 15(7). 883-893.
- Bloechl-Daum, B., Deuson, R. R., Mavros, P., Hansen, M., & Herrstedt, J. (2006). **Delayed Nausea and Vomiting Continue to Reduce Patients' Quality of Life After Highly and Moderately Emetogenic Chemotherapy Despite Antiemetic Treatment**. Journal of Clinical Oncology, 24(27), 4472–4478.
- Chaveli-Lopez, B., & Bagan-Sebastian, J. (2016). **Treatment of oral mucositis due to chemotherapy**. Journal of Clinical and Experimental Dentistry, E201–E209.
- CIDON, E. Una. (2018). **Chemotherapy induced oral mucositis: prevention is possible**. Chinese Clinical Oncology, Medical Oncology, v. 7, n. 1, 1-7.

- Cohen, L., de Moor, C. A., Eisenberg, P., Ming, E. E., & Hu, H. (2006). **Chemotherapy-induced nausea and vomiting—incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings.** *Supportive Care in Cancer*, 15(5), 497–503.
- Dasari, S., & Bernard Tchounwou, P. (2014). **Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action.** *European Journal of Pharmacology*, 740, 364–378.
- Delgado GL, Gazzi LAP, Pondé NF, et al. (2006). **Náuseas e vômitos antecipatórios: pontos fundamentais.** *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, vol. 3 (8) 7-11.
- Dranitsaris, G., Molassiotis, A., Clemons, M., Roeland, E., Schwartzberg, L., Dielenseger, P., ... Aapro, M. (2017). **The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting.** *Annals of Oncology*, 28(6), 1260–1267.
- Driessen, C. M. L., Uijen, M. J. M., van der Graaf, W. T. A., van Opstal, C. C. M., Kaanders, J. H. A. M., Nijenhuis, T., & van Herpen, C. M. L. (2015). **Degree of nephrotoxicity after intermediate- or high-dose cisplatin-based chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer.** *Head & Neck*, 38(S1), E1575–E1581.
- Fernández-Ortega, P., Caloto, M. T., Chirveches, E., Marquilles, R., Francisco, J. S., Quesada, A., ... Llombart-Cussac, A. (2012). **Chemotherapy-induced nausea and vomiting in clinical practice: impact on patients' quality of life.** *Supportive Care in Cancer*, 20(12), 3141–3148.
- Fuertes, M., Castilla, J., Alonso, C., & Pérez, J. (2003). **Cisplatin Biochemical Mechanism of Action: From Cytotoxicity to Induction of Cell Death Through Interconnections Between Apoptotic and Necrotic Pathways.** *Current Medicinal Chemistry*, 10(3), 257–266.
- Gibson, R. J., & Keefe, D. M. K. (2006). **Cancer chemotherapy-induced diarrhoea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies.** *Supportive Care in Cancer*, 14(9), 890–900.
- Goto, A., Kotani, H., Miyazaki, M., Yamada, K., Ishikawa, K., Shimoyama, Y., Noda, Y. (2016). **Genotype frequencies for polymorphisms related to chemotherapy-induced nausea and vomiting in a Japanese population.** *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*, 2(1).

Hesketh P. J. et al. (2017). **Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update**. *Journal of Clinical Oncology*.

Jordan, K., Chan, A., Gralla, R. J., Jahn, F., Rapoport, B., Warr, D., & Hesketh, P. J. (2016). **2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents**. *Supportive Care in Cancer*, 25(1), 271–275.

Lanvers-Kaminsky, C., & Ciarimboli, G. (2017). **Pharmacogenetics of drug-induced ototoxicity caused by aminoglycosides and cisplatin**. *Pharmacogenomics*, 18(18), 1683–1695.

Matti Aapro, MD Richard J. Gralla, MD Jørn Herrstedt, MD, DMSci Alex Molassiotis, RN, PhD Fausto Roila, MD. (2016). **MASCC/ESMO ANTIEMETIC GUIDELINE 2016**. Multinacional Association of Supportive Care in Cancer.

McQuade, R. M., Stojanovska, V., Abalo, R., Bornstein, J. C., & Nurgali, K. (2016). **Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments**. *Frontiers in Pharmacology*, 7.

Melo Cruz, F. J. S. (2010) **Prevenção de náusea e vômitos induzidos por quimioterapia**. *REVISTA BRASILEIRA DE MEDICINA*. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4362>. Acesso em: 15 nov. 2018.

Molassiotis, Alexander; et al. **Validation and Psychometric Assessment of a Short Clinical Scale to Measure Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: The MASCC Antiemesis Tool**. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 34 No. 2 August 2007.

Molassiotis, A., Russell, W., Hughes, J., Breckons, M., Lloyd-Williams, M., Richardson, J., Ryder, W. D. (2014). **The Effectiveness of Acupressure for the Control and Management of Chemotherapy-Related Acute and Delayed Nausea: A Randomized Controlled Trial**. *Journal of Pain and Symptom Management*, 47(1), 12–25.

Mukherjea, D., & Rybak, L. P. (2011). **Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity**. *Pharmacogenomics*, 12(7), 1039–1050.

- Navari, R. M., & Aapro, M. (2016). **Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.** *New England Journal of Medicine*, 374(14), 1356–1367.
- Navari, R. M., Rapoport, B. L., Powers, D., Arora, S., & Clark-Snow, R. (2018). **Rolapitant for the prevention of nausea in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy.** *Cancer Medicine*, 7(7), 2943–2950.
- Puri, S., Hyland, K. A., Weiss, K. C., Bell, G. C., Gray, J. E., Kim, R., ... Jim, H. S. L. (2018). **Prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting from patient-reported and genetic risk factors.** *Supportive Care in Cancer*, 26(8), 2911–2918.
- Rapoport, B. L. (2017). **Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Incidence, and Current Management.** *Frontiers in Pharmacology*, 08.
- Rha, S. Y., Song, S. K., Lee, C. E., Park, Y., & Lee, J. (2016). **Gaps exist between patients' experience and clinicians' awareness of symptoms after chemotherapy: CINV and accompanying symptoms.** *Supportive Care in Cancer*, 24(11), 4559–4566.
- Rossi, A., Fortuna, M. C., Caro, G., Pigliacelli, F., D'Arino, A., & Carlesimo, M. (2018). **Chemotherapy-induced alopecia: A novel observation.** *Australasian Journal of Dermatology*.
- Rossi, A., Fortuna, M. C., Caro, G., Pranteda, G., Garelli, V., Pompili, U., & Carlesimo, M. (2017). **Chemotherapy-induced alopecia management: Clinical experience and practical advice.** *Journal of Cosmetic Dermatology*, 16(4), 537–541.
- Sedlmaier, M. et al. (2015). **Avaliação da aderência à diretriz de cuidados para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.**
- Sekine, I., Segawa, Y., Kubota, K., & Saeki, T. (2013). **Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Index for personalized antiemetic prophylaxis.** *Cancer Science*, 104(6), 711–717.
- Shin, H. et al. (2015). **Efficacy of interventions for prevention of chemotherapy-induced alopecia: a systematic review and meta-analysis.** *International Journal Of Cancer*, 136, E442-E454.

- Sooriyaarachchi, M. et al. (2016) **Tuning the metabolism of the anticancer drug cisplatin with chemoprotective agents to improve its safety and efficacy.** Metallomics., Department of Chemistry, University of Calgary, Canada, 8(11), 1170-1176.
- Stojanovska, V., Sakkal, S., & Nurgali, K. (2015). **Platinum-based chemotherapy: gastrointestinal immunomodulation and enteric nervous system toxicity.** American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology, 308(4), G223–G232.
- Viale, P. H., Grande, C., & Moore, S. (2012). **Efficacy and Cost: Avoiding Undertreatment of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.** Clinical Journal of Oncology Nursing, 16(4), E133–E141.
- Vidall, C., Sharma, S., & Amlani, B. (2016). **Patient–practitioner perception gap in treatment-induced nausea and vomiting.** British Journal of Nursing, 25(16), S4–S11.
- Young, A. et al. (2013). **Helping patients discuss CINV management: development of a Patient Charter.** Ecancermedicalsecience.