

Antieméticos em Oncologia

Antiemetics in Oncology

José Zago Pulido*
Sabina Bandeira Aleixo**

Resumo

A terapia anti-êmetica constitui-se em uma parte primordial no manejo de pacientes com câncer. Nos últimos anos, esforços tem sido realizados em busca do controle completo da êmese com o objetivo de melhorar a qualidade de vida destes pacientes reduzindo tempo de permanência em salas de espera de consultórios e hospitalizações. O conhecimento da fisiopatologia da êmese e a descoberta de novas drogas proporcionaram um grande avanço neste sentido. Nosso objetivo neste artigo é promover um entendimento fisiopatológico da êmese, revisar o arsenal terapêutico disponível e agrupar as recomendações de prevenção e tratamento da êmese pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), e da American Society of Clinical Oncology (ASCO). O uso apropriado de terapia anti-êmetica representa ganho inestimável para pacientes e médicos e a sua prescrição deve constituir-se de importância semelhante a prescrição de um quimioterápico.

Palavras-chave

Terapia antiemética, êmese, quimioterapia.

Abstract

Anti-emetic therapy is important in the management of cancer patients. In the last few years efforts have been made to control emesis so that the quality of life of these patients could be better. Emesis control reduces hospitalization and time in the ambulatory setting. After understanding the pathophysiology of emesis and the development of newer drugs significant progress on the achievement of emesis control have been made. This article aims the promotion of the understanding of the pathophysiology of emesis, review the current anti-emetic arsenal of agents and review the recommendations of prevention and treatment of emesis from National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC), and the American Society of Clinical Oncology (ASCO). The appropriate use of anti-emetic therapy has changed patients and physicians quality of life and the prescription of this drugs must be encouraged and be as important as chemotherapy prescription.

Key words

Anti-emetic therapy, emesis, chemotherapy.

INTRODUÇÃO

Náuseas e vômitos são queixas frequentes dos pacientes portadores de câncer e afetam negativamente a qualidade de vida destes pacientes. Na prática da clínica oncológica, nos deparamos com três situações diferentes de êmese no paciente com câncer.

Êmese induzida por quimioterapia sistêmica, que é um efeito colateral comumente vivido pelos pacientes em tratamento quimioterápico. Embora estas complicações sejam geralmente autolimitadas, os efeitos deletérios na qualidade de vida e estado nutricional são geralmente substanciais. Em um estudo conduzido em 1983, náuseas e vômitos eram os dois eventos induzidos pela quimioterapia mais temidos (1). A severidade da êmese relaciona-se com o agente e a dose utilizada. O uso de poliquimioterapia e o aumento do uso com doses mais intensas tem aumentado o potencial para êmese severa induzida por quimioterapia.

Êmese induzida pela radioterapia cuja incidência, severidade e início parecem estar relacionados com o tamanho do campo irradiado, a dose por fração e o sítio de irradiação. Êmese induzida por radioterapia ocorre agudamente em 90% dos pacientes que recebem irradiação corporal total pré-transplante de medula óssea, dentro de 30 a 60 minutos em 80% dos pacientes que

* José Zago Pulido - Residência em Medicina Interna (HNSC); Residência em Oncologia Clínica (HCPA); Médico responsável do Serviço de Oncologia do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim/ES; Médico Oncologista do Hospital Santa Mônica de Vila Velha; Membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); Membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO).

** Residência em Medicina Interna (HNSC); Residência em Oncologia Clínica (HCPA); Médica do Serviço de Oncologia do Hospital Evangélico de Cachoeiro de Itapemirim/ES; Membro da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC); Membro da American Society of Clinical Oncology (ASCO).

recebem uma única "high-dose" (dose maior 500 cGy) ou largo-campo de irradiação do hemitórax, e dentro de 2 a 3 semanas em 50% dos pacientes de recebem radioterapia com fracionamento convencional (200 cGy) do abdômen superior (2).

Náuseas e vômitos também são experiências comuns em pacientes com câncer avançado independente de tratamento quimio/radio-terápico, sendo que aproximadamente 60% dos pacientes com câncer avançado reportam náuseas e 30% vômitos. Embora náuseas e vômitos sejam assuntos proeminentes em livros texto de cuidados paliativos, esses sintomas são comumente sub-tratados em pacientes com câncer avançado(3).

O desenvolvimento de terapia antiemética efetiva durante os últimos 20 anos representa um dos mais importantes avanços nos cuidados de suporte dos pacientes com câncer. Até o início da década de 80, as fenotiazinas eram as únicas drogas com eficácia anti-emética para pacientes recebendo quimioterapia. Os avanços na medicina e o conseqüente melhor entendimento da fisiologia do reflexo emético tornou possível o desenvolvimento de potentes antieméticos.

Neste artigo abordaremos o arsenal terapêutico antiemético disponível e as recomendações de terapia antiemética nas diferentes situações clínicas.

FISIOPATOLOGIA DA ÊMESE

O pioneiro trabalho de Borison and Wang (1,4) publicado há mais de 40 anos promoveu a base para o entendimento do reflexo do vômito e contribuiu para o progresso na terapia antiemética. Em estudos empregando técnicas ablativas e de estimulação elétrica (primariamente em gatos decerebrados) esses investigadores propõem a existência de 2 sítios distintos que seriam críticos para o controle da êmese. Um deles seria o então chamado "centro do vômito" e estaria localizado na formação reticular lateral da medula. Estimulação elétrica deste sítio desencadeava o reflexo do vômito enquanto a sua ablação prevenia a êmese desencadeada por uma série de estímulos. O centro do vômito foi também encontrado adjacente a outras estruturas envolvidas na coordenação do vômito incluindo o centro respiratório, vasomotor, salivar e os pares cranianos VIII e X. Estudos mais recentes sugerem que o "centro do vômito" não seja uma estrutura anatomicamente discriminada, mas que o início do reflexo do vômito seja controlado por um complexo sistema de conexões localizadas nos núcleos do tractus solitarius (5,6). As conexões desta área controlam um complexo padrão de atividade motora tal como o reflexo do vômito e são atualmente descrito como "central geradora de padrões".

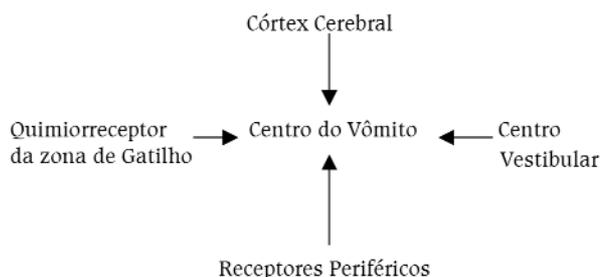
O outro centro identificado por Borison e Wang (1,4) foi o quimiorreceptor da zona de gatilho [QZG], localizado na área postrema ventral do IV ventrículo, ficando fora da barreira hematoencefálica e exposto a agentes nocivos circulando no sangue e fluido cerebrospinal. O QZG faz conexão com o "centro do vômito" que é ativado após a exposição a certas toxinas. Muitos dos neurotransmissores localizados na área postrema podem ser excitados levando a êmese, incluindo dopamina, serotonina, histamina, norepinefrina, apomorfina, neurotensina, angiotensina II, polipeptídeo intestinal vasoativo, gastrina, vasopressina, hormônio liberador de tireotropina, leucina-encefalina e substância P. Muitos estudos sugerem que embora nenhum receptor sozinho seja responsável pela êmese induzida por quimioterapia, o receptor 5-hidroxitriptamina [serotonina (5-HT)] parece estar particularmente envolvido na fisiopatologia da êmese aguda, enquanto outros podem ser mais importantes na fisiopatologia da êmese tardia (2). Particularmente, a substância P tem sido identificada recentemente como um importante neurotransmissor envolvido na êmese induzida pela quimioterapia. Acredita-se que a substância P exerce seu efeito no reflexo emético ligando-se a receptores

neurokinin-1[NK1] localizados no tronco encefálico(2,7). Antagonistas de receptores NK1 que cruzam a barreira hemato-encefálica tem se mostrado eficaz em inibir a êmese aguda e tardia em modelos animais e humanos. Hesketh et al. (8) analisaram dados de estudos usando cisplatina e demonstraram que mecanismos de êmese serotoninos-dependentes predominam nas primeiras 8 a 12 horas pós-cisplatina, mas após este período, mecanismo NK1 dependentes parecem ter relativamente maior importância. Especificamente, as primeiras 12 horas da êmese aguda seria mediada pela liberação periférica de serotonina e responderia a tratamento com antagonistas dos receptores 5-HT3 enquanto que após as primeiras 12 horas até 24 horas da êmese aguda e a êmese tardia seriam mediadas pela substância P ligando-se a receptores NK1 e responderia a tratamento com inibidores antagonistas do receptor NK1 (8).

Outros mecanismos importantes de êmese também reconhecidos além destes, são os estímulos originados no trato gastrointestinal, um sítio periférico, que pode ocorrer após ingestão de agentes nocivos e que através das fibras vagais aferentes que se conectam com o centro do vômito podem desencadear o reflexo do vômito (9). Atualmente sabemos que substâncias circulando no sangue, como os quimioterápicos por exemplo, podem ativar este mecanismo produzindo o reflexo do vômito. O efeito periférico pode ser abolido por vagotomia, indicando que os impulsos originados no trato gastrointestinal alcançam o centro do vômito via nervo vago e simpático.

Os outros dois componentes deste complexo sistema envolve o aparato vestibular e o córtex cerebral. O sistema vestibular está envolvido primariamente com o reflexo do vômito causado por movimentos e desordens vestibulares enquanto o córtex cerebral parece estar envolvido em uma variedade de condições, incluindo a êmese antecipatória que geralmente ocorre em pacientes que já apresentaram êmese induzida por quimioterapia em situações anteriores (1).

Embora muitas questões permanecem a respeito da fisiologia e neurofarmacologia da êmese, o corrente nível de entendimento tem propiciado um tratamento mais eficaz e tem direcionado as novas pesquisas.



Adaptado: Abeloff Clinical Oncology Terceira Edição

AGENTES ANTI-EMÉTICOS

1. Antagonistas do Receptor 5-HT3

São os antieméticos mais potentes na profilaxia da êmese aguda induzida pela quimioterapia. Os seguintes agentes são disponíveis: ondansetrona, granisetrona, tropisetrona, dolasetrona e palonosetrona. Mais do que 50 estudos randomizados tem comparado o efeito de dois ou mais destes agentes e nenhum encontrou diferenças clinicamente significantes (10). Contudo, uma metanálise apresentada no ASCO 2004 incluindo mais do que 40 estudos comparando todos os antagonistas 5-

HT3 sugere uma possível vantagem para a granisetrona comparativamente a tropisetrona(11). Pelo guideline do Multinational Association of Supportive Care in Câncer [MASCC], administrado em doses equivalentes todos tem a mesma eficácia e segurança (11,12). Os efeitos colaterais mais comuns são constipação e cefaléia.

Considerações a saber quando se usa antagonista 5-HT3 (10,13):

- Usar a menor dose efetiva de cada agente. Altas doses não aumenta a eficácia pela saturação dos receptores.
- As vias oral e endovenosa são igualmente efetivas.
- A dose total diária tem a mesma eficácia se administrada em múltiplas doses ou dose única.
- Tropisetrona deve ser usado com cautela em pacientes com distúrbios de condução ou do ritmo cardíaco e em pacientes usuários de anti-arrítmicos ou bloqueadores beta-adrenérgicos.
- Dolasetrona será administrado com cautela em pacientes com prolongamento do intervalo de condução elétrica cardíaco.
- Em pacientes com insuficiência hepática, o dose total diária de ondansetrona não deve exceder 8 mg/dia.

2. Esteróides

Os esteróides são drogas com atividade antiemética conhecida. O seu efeito antiemético é amplificado quando administrado em combinação com outro antiemético. Não parece existir qualquer diferença entre os esteróides, mas a dexametasona tem sido o mais estudado. Os efeitos colaterais mais comuns são insônia e hiperglicemia (10).

3. Antagonistas do Receptor Neurokinin-1 (NK1)

Aprepitant (EMEND®) representa uma nova classe de antiemético. Ele é um potente antagonista seletivo do receptor NK1 que penetra no sistema nervoso central, de uso oral. Aprepitant foi recentemente aprovado para o uso nos Estados Unidos pelo Food and Drug Administration [FDA] e por autoridades na União Européia [UE] para ser usado na profilaxia da êmese aguda e tardia em pacientes usando quimioterapia com cisplatina [FDA] ou baseada em platina [UE]. Vários estudos tem demonstrado aumento da atividade antiemética em combinação com antagonistas 5-HT3 e dexametasona para inibir ambos, êmese aguda e tardia em quimioterapia induzida por platina (10,12). Atualmente aprepitant é recomendado na profilaxia da êmese aguda e tardia de quimioterapia com alto risco de êmese pelo MASCC (12) e nas quimioterapias com risco alto e moderado (em pacientes selecionados) de êmese pelo National Cancer Comprehensive Network [NCCN] (14). A dose recomendada de aprepitant é 125mg oralmente no dia 1 e 80mg nos dias 2 e 3 (15). É recomendado uma redução em 50% na dose da dexametasona quando usado em combinação com aprepitant. Em ensaios clínicos com aprepitant os efeitos colaterais foram similares aos do placebo.

4. Antagonistas dos Receptores Dopaminérgicos

Como agente único tem eficácia baixa. Foram a base da terapia antiemética da década de 50 até início da década de 80.

São divididos em: fenotiazinas (prometazina e metopimozina), butirofenonas (haloperidol e droperidol) e benzaminas (metoclopramida e alizaprida). Destes, a metoclopramida é a droga mais estudada e possui atividade antiemética em pacientes recebendo quimioterapia leve ou moderadamente emetogênica (16). Em pacientes recebendo quimioterapia a base de platina

metoclopramida em doses convencionais não mostrou diferença em relação ao placebo (10). Os efeitos colaterais são principalmente os extrapiramidais, especialmente em altas doses, sedação e hipotensão ortostática.

5. Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos atuam reduzindo a ansiedade e o risco de êmese antecipatória. Estudos com lorazepam tem mostrado um alto grau de aceitação pelos pacientes, sendo o agente de escolha para o manejo da êmese antecipatória (10).

6. Canabíóides

Os canabíóides (dronabinol) exercem seu efeito antiemético ligando-se ao receptor canabíóide, localizado no tronco encefálico. Estudos com canabíóides tem mostrado eficácia levemente superior em relação aos antagonistas dopaminérgicos (10). No entanto, o seu uso na prática é limitado pela alta incidência de tonturas, disfonia e alucinações (1). Dronabinol pode ser considerado no tratamento da êmese refratária. As doses de 5 a 10 mg/m² a cada 3 a 4 horas, oralmente, são as doses recomendadas (17).

7. Antihistamínicos

Os antihistamínicos tem sido usado como agente antiemético e como adjuvante com antagonistas dopaminérgicos para a prevenção de reações distônicas. Estudos com difenidramina e hidroxizina para profilaxia de êmese induzida por quimioterapia não mostraram benefício (18). Em cuidados paliativos, antihistamínicos podem ser usados no tratamento da êmese mediada pelo sistema vestibular.(10) Os efeitos colaterais mais comuns são boca seca, visão borrada e sonolência.

SITUAÇÕES CLÍNICAS QUE EXIGEM TERAPIA ANTIEMÉTICA

Na prática, o oncologista se depara com 3 situações clínicas que necessitam de terapia antiemética:

- Êmese induzida por quimioterapia;
- Êmese induzida por radioterapia;
- Êmese no paciente com câncer avançado recebendo tratamento paliativo;

As recomendações a seguir para manejo da êmese induzida por quimioterapia seguem os guidelines do Multinational Association of Supportive Care in Câncer 2004 [MASCC] (12), do National Comprehensive Câncer Network 2004 [NCCN] (14) e da American Society of Clinical Oncology [ASCO](18).

1. Êmese induzida por quimioterapia

A êmese induzida pela quimioterapia está diretamente relacionada com o agente e a dose utilizada. Neste sentido, os agentes quimioterápicos tem sido classificados em 4 grupos de risco de êmese: alto, moderado, baixo e mínimo (Tabela - 1). Outros fatores como idade jovem, sexo feminino, baixa ingestão de álcool, experiência de êmese durante gestação, pior qualidade de vida e experiências prévias de quimioterapia sabidamente aumentam o risco de êmese por quimioterapia (10)

A êmese induzida por quimioterapia usualmente é dividida em 3 categorias com diferentes implicações terapêuticas: aguda, tardia e antecipatória.

Tabela 1
Risco Êemese dos Quimioterápicos

ALTO (risco de emese > 90% sem uso de antieméticos)
Cytarabine (<1 g/m ²) Pemetrexed
Carmustine Lomustine (>60 mg/m ²)
Docetaxel Teniposide
Cisplatín Mechlorethamine
Etoposide i.v., per os Thiopeta
Cyclophosphamide (>1500 mg/m ²) Pentostatin
5-Fluorouracil Topotecan
Dacarbazine, DTIC Streptozotocin
Gemcitabine Trastuzumab
Dactinomycin, Actinomycin D
Methotrexate
MODERADO (risco de emese < 30-90% sem uso de antieméticos)
Altretamin Irinotecan
Carboplatin Lomustine (<60 mg/m ²)
Cyclophosphamide (<1500 mg/m ²) Melphalan i.v.
Cyclophosphamide, per os Mitoxantrone (>12 mg/m ²)
Cytarabine (>1 g/m ²) Oxaliplatin
Daurorubicin Procarbazine, per os
Doxorubicin Temozolamide
Epirubicin Treosulfan
Idarubicin Trabectedin
Ifosfamide
MINIMO (risco de emese <10% sem uso de antieméticos)
Bleomycin: Bevacizumab Gifitinib
Busulfan a-, b-, c-Interferon
Capecitabine Melphalan per os
Chlorambucil Mercaptopurine
Cladribine Methotrexate (<100 mg/m ²)
Cytarabine (<100 mg/m ²) Rituximab
Erlotinib Thioguanin
Fludarabine Vinblastine
Hydroxyurea Vincristine
Imatinib mesylate Vinorelbine
BAIXO (risco de emese 10-30% sem uso de antieméticos)
Aldesleukin (IL-2) Mitomycin
Asparaginase Mitoxantrone (<12 mg/m ²)
Bortezomib Paclitaxel
Cetuximab Pegasparginase

Adaptado 200 K. Jordan et al. / European Journal of Cancer 41 (2005) 199-205

1.1. Êemese aguda induzida por quimioterapia

Ocorre dentro das primeiras 24h após a administração da quimioterapia. São mediadas principalmente pela liberação de serotonina (5-HT) pelas células enterocromafins.

Recomendações para prevenção:

- Alto risco emese - antagonista receptor 5HT₃, dexametasona e aprepitant dentro das primeiras 24h.
- Risco moderado emese - em pacientes selecionados, recomenda-se o mesmo esquema do alto risco principalmente após a apresentação de um estudo fase III no ASCO 2004, mostrando melhor controle da emese com aprepitant neste grupo de pacientes (19). Nos demais pacientes antagonistas 5 HT₃ + dexametasona.
- Baixo risco emese - dexametasona apenas ou metoclopramida.
- Mínimo risco de emese - não usar antiemético profilático rotineiramente.

1.2. Êemese tardia induzida pela quimioterapia

Inicia após as primeiras 24h até 5 dias após o início (D1) da quimioterapia. Vários mecanismos envolvidos principalmente os mediados pela substância P, ruptura da barreira hematoencefálica, alterações da motilidade gastrointestinal, hormônios adrenais (20).

Recomendações para prevenções:

- Alto risco emese: dexametasona e aprepitant durante 2 a 5 dias.
- Risco moderado emese: NCCN - dexametasona e aprepitant durante 2 a 5 dias (em pacientes selecionados); MASCC - dexametasona sozinho, antagonista 5 HT₃ sozinho, metoclopramida sozinho.
- Risco baixo ou mínimo emese: não se recomenda terapia preventiva de rotina.

1.3. Êemese antecipatória a quimioterapia

Geralmente ocorre após exposição prévia a tratamento quimioterapia. O Mecanismo envolvido é o reflexo condicionado. Tratamento deve incluir abordagem psicológica podendo ser associado terapia com lorazepam.

1.4. Êemese refratária

Refere-se àqueles pacientes que mesmo tendo recebido uma terapêutica anti-emética preventiva ótima ainda apresentam náuseas ou vômitos. Esta é uma situação difícil de ser tratada geralmente necessitando de administração endovenosa de antieméticos. De uma maneira geral é mais fácil prevenir do que tratar emese em curso. Múltiplos agentes administrados concomitantemente em esquemas alternados são requeridos freqüentemente. Antes de administrar o próximo ciclo de quimioterapia o paciente será cuidadosamente avaliado para várias possíveis razões de emese não relacionado com quimioterapia (metástase cerebral, distúrbio metabólico, etc) (18). Além disso, o regime de terapia antiemética previamente utilizado será reavaliado e agentes alternativos devem ser considerados. Repetindo a dosagem do mesmo agente é improvável que se obtenha sucesso (21).

1.5 Pacientes recebendo QMT durante vários dias consecutivos

Em alguns protocolos a quimioterapia é administrada durante vários dias consecutivos, por exemplo BEP Nestes casos teremos estímulos para emese aguda e tardia. O MASCC recomenda o uso de antagonista do receptor 5 HT₃ juntamente com dexametasona para emese aguda e a dexametasona para emese tardia. O uso concomitante do aprepitant não pode ser recomendado até o momento por falta de evidência (12). O NCCN recomenda a administração de antagonista 5 HT₃ previamente a administração de cada dose de quimioterapia altamente ou moderadamente emetogênica. Dexametasona em dose única, será administrada em cada dia da quimioterapia e prolongado por mais 2 a 3 dias em regimes com risco tardio. Dexametasona não será adicionado quando o regime quimioterápico incluir corticóide (por exemplo ESHAP). Aprepitant será administrado 1 hora antes QMT no dia 1, 125mg VO, junto com a dexametasona e antagonista 5 HT₃, e 80 mg VO nos dias 2 e 3 (14).

2. Êemese induzida por radioterapia

A emese induzida pela radioterapia tipicamente ocorre agudamente, dentro das primeira 24 horas. A incidência e sua severidade estão relacionados com o tamanho do campo, sítio e dose por fração de irradiação.

Risco de emese induzida por radioterapia (MASCC/ASCO):

- Alto - irradiação corporal total (TBI).
- Moderado - irradiação do abdome superior.
- Baixo - hemitórax, pelve, crânio (radiocirurgia), cranioespinhal, manto.

- Mínimo - mama, crânio, extremidades, cabeça e pescoço.

A ASCO agrupa baixo risco dentro do risco moderado, 3 grupos (Ref 18).

2.1. Recomendações de terapia profilática anti-êmetica para pacientes recebendo radioterapia baseado no risco

- Alto - recomenda-se o uso de antagonista 5 HT3 juntamente com dexametasona.
- Moderado - recomenda-se o uso de antagonista 5 HT3.
- Baixo - não recomenda-se o uso profilático. Se o paciente experimentar êmese, recomenda-se iniciar profilaxia com antagonista 5 HT3.
- Mínimo - não recomenda-se uso profilático. Em caso de êmese tratar sintomas com antagonista dopaminérgicos ou 5 HT3.

Os antagonistas 5HT3 licenciados para uso na prevenção da êmese induzida pela radioterapia são ondansetrona e granisetrona (13). Recomenda-se granisetrona na dose de 2mg/dia uma hora antes da irradiação (13, 22, 23) e ondansetrona 8mg a cada 8 horas (24). Dexametasona pode ser usado na dose de 2mg a cada 8 horas (14).

3. Êmese no paciente com câncer avançado recebendo tratamento paliativo

Aproximadamente 60% dos pacientes com câncer avançado apresentam náuseas e 30% apresentam vômitos sendo freqüentemente fonte de stress e piora da qualidade de vida. O desenvolvimento e a disseminação de guidelines para cuidados paliativos tem melhorado o manejo da êmese destes pacientes no entanto, ainda é um sintoma subtratado. Para muitos especialistas em cuidados paliativos, o tratamento eficaz de um sintoma só será possível com o entendimento de sua fisiopatologia, através de uma cuidadosa anamnese, exame físico e testes diagnósticos. A escolha da terapia antiemética seria baseada na identificação do mecanismo emetogênico e aplicando-se conhecimentos de neurofarmacologia da via emética. Utilizando-se desta abordagem acreditam 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, estas duas abordagens nunca foram comparadas (3). Como em muitas outras áreas de cuidados paliativos, a falta de um consenso para manejo prático é decorrente mais da falta de dados do que de resultados negativos.

Recomendações para manejo da êmese no paciente com câncer avançado:

- A escolha do agente antiemético pode ser baseado no entendimento da fisiopatologia e aplicando-se conhecimentos de neurofarmacologia (25).
- Metoclopramida é efetivo no manejo de náusea em câncer avançado (26).
- Haloperidol, esteróides e ciclizina podem ser efetivos no manejo da náusea em câncer avançado (25).
- Antagonistas dos receptores 5HT3 são mais efetivos do que metoclopramida e clorpromazina no manejo da êmese em câncer avançado (26).
- Dronabinol pode ser efetivo no manejo da náusea em câncer avançado (27).

- Esteróides podem ser efetivos na resolução de obstrução intestinal em câncer avançado (28).

CONCLUSÕES

Muitos progressos foram possíveis principalmente nas últimas duas décadas no manejo da êmese no paciente com câncer. Destaque deve ser dado aos esteróides, antagonistas 5HT3 e mais recentemente o antagonista do receptor NK1 (aprepitant) que juntos, administrados em terapia tríplice, atingem taxas de controle da êmese ao redor 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 temido entre os pacientes com câncer.

Somente com o desenvolvimento e aperfeiçoamento de guidelines e extensiva divulgação dos mesmos pelas revistas médicas conseguiremos aumentar a adesão e uniformizar o manejo da êmese nos pacientes com câncer. Contudo, o alto custo de alguns antieméticos, principalmente para pacientes tratados pelo Sistema Único de Saúde (SUS), muitas vezes inviabiliza a aplicação das recomendações dos guidelines. É preciso conhecer profundamente o arsenal terapêutico disponível para poder escolher a melhor terapia conforme a necessidade de cada paciente e assim garantir que o tratamento proposto seja eficaz e efetivo.

REFERÊNCIAS

1. Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W. Clinical Oncology 3rd edition, 2004.
2. DeVita V, Hellman S, Rosenberg S. Cancer: principles & practice of oncology 7th edition, 2005.
3. Glare P, Pereira G, Kristjanson L, Stockler M, Tattersall M: Systematic review of efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced. Support Care Cancer (2004)12:432-440.
4. Borison HL, Wang SC: Physiology and pharmacology of vomiting. Pharmacol.Rev 1953; 5:193-230.
5. Miller AD, Wilson VJ: " Vomiting center" reanalyzed: an electrical stimulation study. Brain Res 1983; 270:154-158.
6. Carpenter DO: Neural mechanisms of emesis. Can J Physiol Pharmacol 1990; 68:325-345.
7. Hargreaves R. Imaging substance p receptors(NK1) in the living human brain using positron emission tomography. J Clin Psychiatry 2002; 63(suppl 11):18.
8. Hersketh PJ, Van Belle S, Aapro M, et al. Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. Eur J Cancer 2003; 39:1074.
9. Leslie RA, Shah Y, Theyomayen M, Murphy KM, Robertson HA: the neuropharmacology of emesis: The role of receptors in neuromodulation of nausea and vomiting. Can J Physiol Pharmacol 1990; 68:279-288.
10. Jordan K, Kasper C, Schmoll H: Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment. European Journal of Cancer 41(2005) 199-205.

11. Jordan K, Hinke A, Grothey A, et al. A meta-analysis comparing the efficacy of 5-HT₃ receptor-antagonists(5-HT₃ ras) for acute chemotherapy induced emesis. Proc. Am Soc Clin Oncol. 2004, 23, #8048.
12. Website:<http://www.mascc.org>. Multinational association for supportive care in cancer. Consensus Conference on antiemetic therapy Perugia, March 29-31, 2004.
13. Horiot JC, Aapro M: Treatment implications for radiation-induced nausea and vomiting in specific patient groups. European Journal of Cancer 40 (2004) 979-987.
14. Ettinger DS, Kloth DD, Kris MG: National Comprehensive Cancer Network Antiemesis. Clinical Proc Guidelines Oncol - versão 2004.
15. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Cancer 2003, 97, 2290-2300.
16. Herrstedt J, Aapro MS, Smyth JF, et al. Corticosteróides, dopamine antagonists and other drugs. Support Care Cancer 1998, 6, 204-214.
17. Gralla RJ, Tyson LB, Bordin LA, et al. Antiemetic therapy: a review of recent studies and a report of a random assignment trial comparing metoclopramide with delta-9-tetrahydrocannabinol. Cancer treatment Rep 1984, 68, 163-172.
18. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999, 17, 2971-2994.
19. Warr DG, Eisenberg P, Hesketh PJ, et al. Phase III, double-blind study to assess an aprepitant containing regimen for the prevention of nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. Proc Am Soc Clin Oncol 2004, 23, # 8007.
20. Roila F, Donati D, Tamberi S, et al. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. Support Care Cancer 2002, 10, 88-95.
21. Aapro MS. How do we manage patients with refractory or breakthrough emesis? Support Care Cancer 2002, 10, 106-109.
22. Belkacemi Y, Ozsachim M, Pe F, et al. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation: Efficacy and safety of granisetron in the prophylaxis and control of radiation-induced emesis. Int J Radiation Oncol Biol Phys 1996;36:77-82.
23. Okamoto S, Takahashi S, Tanosaki R, et al. Granisetron in the prevention of vomiting induced conditioning for stem cell transplantation: A prospective randomized study. Bone Marrow Transplant 1996; 17:679-683.
24. Franzen L, Nyman J, Hogberg H, et al. A randomized placebo-controlled study with ondansetron in patients undergoing fractionated radiotherapy. Ann Oncol 1996; 7:587-592.
25. Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. Palliative Med 2001, 15: 247-253.
26. Hardy J, Daly S, McQuade B, Albertsson M, ChimonTsi-Kyprion V, Stathopoulos GP, Curtin P. A double blind, randomized parallel group, multi-national, multi-center study comparing single dose ondansetron 24mg P.O. in the treatment of opioid induced nausea and emesis in cancer patients. Support Care Cancer 2002, 10:231-236.
27. Gonzalez Rosales F, Walsh D. Intractable nausea and vomiting due to gastro-intestinal mucosal metastases relieved by tetrahydrocannabinol (dronabinol). J Pain Symptom Mang 1997, 14:311-314.
28. Fever DJ, Broadley KE. Corticosteroides for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Cochrane database of systematic reviews, vol 1, 2003.