



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA

**ESTRUTURAÇÃO DO PLANO DE UTILIZAÇÃO DE  
ANTIEMÉTICOS PARA CONTROLE DE NÁUSEAS E  
ÊMESE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS  
EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO PARÁ**

**Inayane Loiola Lima**

BELÉM – PARÁ

2021



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA  
FARMACÊUTICA

**ESTRUTURAÇÃO DO PLANO DE UTILIZAÇÃO DE  
ANTIEMÉTICOS PARA CONTROLE DE NÁUSEAS E ÊMESE  
EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS EM UM  
HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO PARÁ**

Autora: Inayane Loiola Lima  
Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Baetas  
Coorientadora: Profa. Dra. Carolina Heitmann Mares Azevedo Ribeiro

Trabalho de conclusão de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-graduação em Assistência  
Farmacêutica do Instituto de Ciências da Saúde  
da Universidade Federal do Pará, como requisito  
parcial para obtenção do Título de mestre em  
Assistência Farmacêutica

BELÉM – PA

2021

**Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade  
Federal do Pará**

**BANCA EXAMINADORA**

**Inayane Loiola Lima**

**Orientadora: Profa. Dra. Ana Cristina Baetas**  
**Coorientadora: Profa. Dra. Carolina Heitmann Mares Azevedo Ribeiro**

---

Profa. Dra. Ana Cristina Baetas / Presidente, Orientadora  
Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica - PPGAF/UFPA

---

Profa. Dra. Ana Cristina Lo Prete  
Doutora em Farmácia (USP/SP) - Universidade São Judas Tadeu

---

Profa. Dra. Jocileide de Sousa Gomes  
Doutora em Ciências: Desenv. Socioambiental/PPGDSTU/NAEA/UFPA

---

Profa. Dra. Márcia Cristiana Monteiro Guimarães  
Doutora em Ciências Médicas (FMRP - USP)  
(Suplente)

**Data:**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus, pelo dom de minha vida e de meus familiares, por manter a nossa saúde física e mental nesse cenário de pandemia.

Meus pais, Rejane Alves e Inacio Loiola, e meu irmão, Inayan Lima, por me acompanharem, apoiarem e incentivarem nessa busca por conhecimento e crescimento.

Willian Garcia, por ser um companheiro incrível, um porto seguro diante das tempestades que enfrentamos juntos. Obrigada pelo apoio, incentivo, ensinamentos, paciência, companheirismo e amor diário.

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGAF) e a Universidade Federal do Pará (UFPA), pela oportunidade de adquirir conhecimento e levar as melhorias adquiridas ao meu trabalho, aliando a ciência à assistência prestada aos pacientes pediátrico oncológico.

Agradeço as minhas orientadoras, Profa. Dra. Ana Cristina Baetas e Profa. Dra. Carolina Hietmann Ribeiro, por toda a paciência, ensinamentos e por me guiarem nesse período inicial do mestrado.

Agradeço aos colegas de turma pelo apoio constante e compartilhamento de conhecimento e vivências.

Agradeço aos meus colegas Bruna Helena Silva, Sávio Monteiro, Camila Romeiro e Nathalia Santos pelas inúmeras contribuições e inspirações ao dividirem suas experiências acadêmicas.

## RESUMO

### **Estruturação do plano de utilização de antieméticos para controle de náuseas e êmese em pacientes pediátricos oncológicos em um hospital de referência do Pará**

Lima I.L.<sup>1</sup>; Baetas A.C.<sup>2</sup>, Ribeiro, C.H.M.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pós graduanda do Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará, UFPA. <sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará, UFPA.

**Introdução:** A quimioterapia é a modalidade terapêutica mais utilizada no tratamento do câncer e tem as náuseas e êmese como as reações prevalentes e responsáveis por perdas na qualidade de vida e na adesão ao tratamento. **Objetivo:** Estruturar um plano de utilização de antieméticos para a amenização da náusea e êmese para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e promover a farmacoeconomia. **Metodologia:** Posto isso, o estudo é classificado como qualitativo e documental, utilizando 110 prescrições de quimioterapia para verificação da presença e conformidade de terapia antiemética. Por seguinte, a elaboração do plano de utilização de antieméticos para pacientes pediátricos e apresentação dos resultados, na estrutura de documento técnico, para a Diretoria Clínica do Hospital, além da posterior sugestão de adequação das prescrições de quimioterapia. **Resultados e discussões:** Foi observado que 55% das prescrições de alto grau emetogênico, assim como, 30% das prescrições de moderado grau, apresentaram uma terapia antiemética insuficiente. Também se identificou a inadequação em cinco prescrições compostas por quimioterápicos de classificação emetogênica mínima que continham terapia antiemética desnecessária, além de 9% de prescrições de alto e moderado grau emético sem prescrição de medicação antiemética. **Conclusões:** Esses resultados demonstram os riscos que esses pacientes ficam expostos e a importância da estruturação de um plano de utilização de antieméticos que, se baseando em recomendações internacionais, chegaram às seguintes terapias: a) alto risco emético: antagonistas de serotonina (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona), Dexametasona e Aprepitanto; b) moderado: antagonista de serotonina e Dexametasona e c) baixo: antagonista de serotonina. Alguns desses medicamentos apresentam grande impacto financeiro, já que não compõem a padronização do Sistema Único de Saúde.

**Palavras-chave:** Oncologia; Êmese; Pediatria; Náuseas; Cuidado Farmacêutico.

## ABSTRACT

Structuring the plan for the use of antiemetics to control nausea and emesis in pediatric cancer patients in a reference hospital in Pará

Lima I.L.1; Baetas A.C.2, Ribeiro, C.H.M.A.2

<sup>1</sup>Graduate student of the Graduate Program in Pharmaceutical Assistance at the Federal University of Pará, UFPA. <sup>2</sup>. Graduate Program in Pharmaceutical Assistance at the Federal University of Pará, UFPA.

**Introduction:** Chemotherapy is the most used therapeutic modality in the treatment of cancer and nausea and emesis are the prevalent reactions responsible for loss of quality of life and treatment adherence. **Objectives:** Structuring a plan for the use of antiemetics to alleviate nausea and emesis to improve the quality of life of patients and promote pharmacoconomics. **Methodology:** That said, the study is classified as qualitative and documentary, using 110 chemotherapy prescriptions to verify the presence and compliance of antiemetic therapy. Next, the preparation of the plan for the use of antiemetics for pediatric patients and presentation of the results, in the structure of a technical document, to the Hospital's Clinical Board, in addition to the subsequent suggestion of adequacy of chemotherapy prescriptions. **Results and discussions:** It was observed that 55% of high-emetogenic-grade prescriptions, as well as 30% of moderate-grade prescriptions, had insufficient antiemetic therapy. Inadequacy was also identified in five prescriptions composed of chemotherapeutic drugs with minimal emetogenic classification that contained unnecessary antiemetic therapy, in addition to 9% of prescriptions with high and moderate emetic degree without prescription of antiemetic medication. **Conclusions:** These results demonstrate the risks that these patients are exposed to and the importance of structuring a plan for the use of antiemetics which, based on international recommendations, resulted in the following therapies: a) high emetic risk: serotonin antagonists (Granisetron, Ondansetron or Palonosetron), Dexamethasone and Aprepitant; b) moderate: serotonin and dexamethasone antagonist and c) low: serotonin antagonist. Some of these drugs have a large financial impact, as they are not part of the standardization of the Unified Health System.

**Keywords:** Nausea, Emesis; Oncology; Pediatrics; Pharmaceutical Care Services.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HOIOL	Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MASCC	<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>
NEP	Núcleo de Ensino e Pesquisa
ONA	Organização Nacional de Acreditação
PPGAF	Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica
RCBP	Registros de Câncer de Base Populacional
REMUME	Relação Municipal de Medicamentos
RENAME	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RHC	Registro Hospitalar de Câncer
SIOP	<i>International Society of Pediatric Oncology</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPA	Universidade Federal do Pará
UNACON	Unidade de Alta Complexidade em Oncologia

## SUMÁRIO

Resumo

Abstract

Lista de Abreviaturas e Siglas

<b>TRAJETÓRIA ACADÊMICO-PROFISSIONAL.....</b>	<b>8</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
1.1. A oncologia pediátrica.....	9
1.2. O tratamento oncológico e suas implicações.....	11
1.3. Terapia antiemética.....	12
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>14</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>15</b>
3.1. Objetivo geral .....	15
3.2. Objetivos específicos .....	15
<b>4. REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>16</b>
<b>5. METODOLOGIA.....</b>	<b>23</b>
5.1. Tipo de estudo.....	23
5.2 Caracterização da amostra.....	23
5.3. Aspectos éticos.....	24
5.4. Critérios de inclusão.....	24
5.5. Critérios de exclusão .....	24
5.6. Coleta de dados .....	24
5.7. Fontes de informação .....	25
5.8. Análise estatística.....	25
<b>6. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>7. CONSIDERAÇÕES PRELIMINARES.....</b>	<b>31</b>
<b>8. PERSPECTIVAS .....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXO A – Documento de recebimento da dissertação pela instituição .....</b>	<b>37</b>
<b>APÊNDICE A – Ficha de registro de coleta de dados.....</b>	<b>39</b>
<b>APÊNDICE B – Sugestão de nota técnica .....</b>	<b>40</b>



## **TRAJETÓRIA ACADÊMICO-PROFISSIONAL**

Graduada em Farmácia, pela Universidade Federal do Pará (UFPA) em 2011, e com habilitação em Bioquímica (2013), conheci o mundo da Oncologia no ano de 2015, ao iniciar a especialização Lato Sensu, na modalidade Residência Multiprofissional na área de concentração Oncologia, finalizando em 2017, mesmo ano que iniciei minhas atividades no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo (HOIOL), especificamente no setor de Quimioterapia do hospital, até o momento.

Trabalhando diariamente neste setor, observei a necessidade de aprimorar os conhecimentos e melhorar o atendimento aos pacientes, reputando no Mestrado, a oportunidade de alcançar ambos os objetivos.

Após iniciar do mestrado, aprofundei-me em disciplinas com destaque para a Farmácia Clínica e Cuidados Farmacêuticos, motivada pela inspiração e entusiasmo que despertaram pela melhoria do serviço farmacêutico prestado, em consonância aos ideais iniciais que me levaram à busca do Mestrado. Tais elementos configuraram estímulo para investir, analisar e finalizar o artigo que foi aceito e aguarda ser publicado, o qual é a base desta dissertação, não somente como princípios pessoais, mas também visando a melhoria do serviço de Farmácia Clínica Oncológica que exerço.

Posto isso, anseio continuar melhorias no desenvolvimento de textos, ações e reformulações que permitam finalizar minhas atividades com excelência, garantindo a melhor formação e devolutiva social.

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. A oncologia pediátrica

O câncer na criança e no adolescente (entre 0 e 19 anos), também denominado infantojuvenil, corresponde a um grupo de várias doenças que têm em comum a proliferação descontrolada de células anormais que pode ocorrer em qualquer local do organismo, apresentando características próprias em relação à histopatologia, ao comportamento clínico e ao período de latência menor, crescendo e tornando-se bastante invasivo, afetando principalmente, as células do sistema sanguíneo e os tecidos de sustentação, esses devem ser estudados separadamente devido tais características, e por responder melhor à quimioterapia em razão do predomínio da natureza embrionária dessas células (BRASIL, 2016, 2019; MUTTI, et al., 2018).

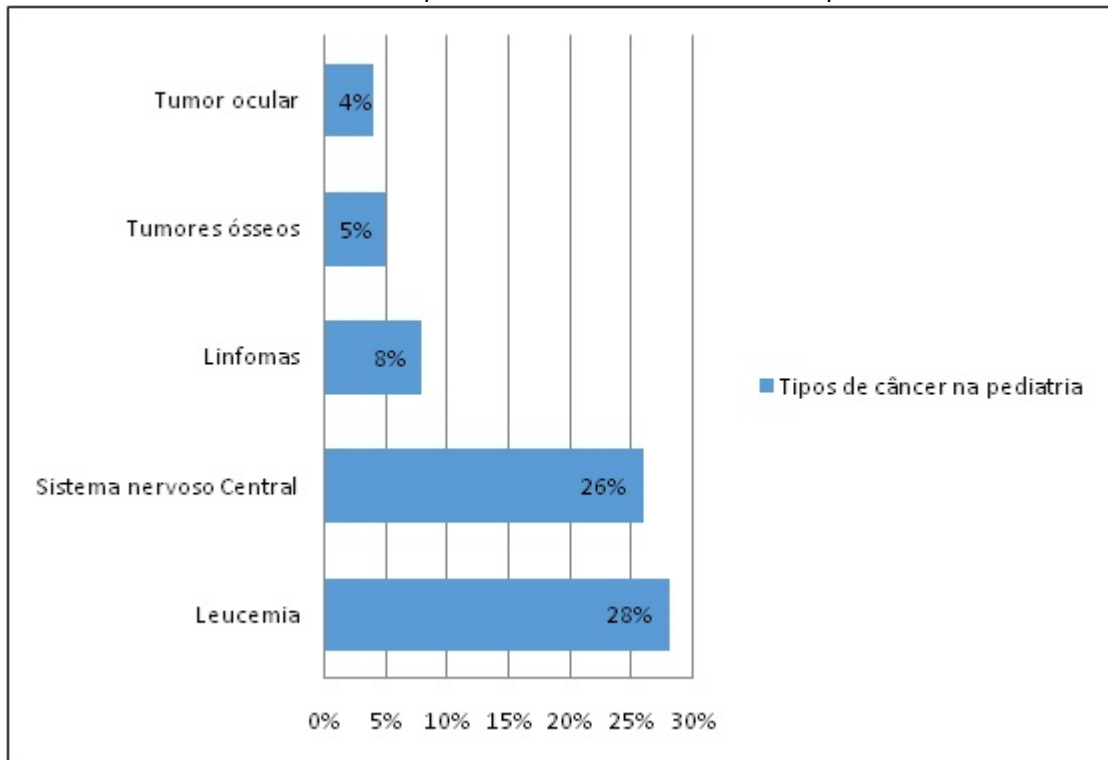
Diferentemente da maioria dos cânceres de adultos, que os fatores de risco estão associados com o estilo de vida, para as crianças e adolescentes, raramente os cânceres têm relação com alterações genéticas que as tornem propensas a ter um determinado tipo de câncer. Contudo, determinados fatores ambientais, como: a exposição à radiação e/ou tabagismo passivo, podem aumentar o risco da criança para alguns tipos de câncer; no entanto, são necessários mais estudos para melhor compreensão do processo de causa e efeito (BRASIL, 2019).

Vale ressaltar que a incidência global de câncer infantil está aumentando. Em 2014, foram estimados 300 mil casos novos entre crianças e adolescentes de até 19 anos em todo o mundo (BRASIL, 2019). A incidência nos países em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50%, essa proporção do câncer infantil chega até 10% do total de neoplasias. Já em países desenvolvidos, essa proporção diminui próximo de 1% (BRASIL, 2016).

Também cabe destacar que os tipos predominantes de cânceres pediátricos (entre 0 a 19 anos) em todo o mundo são leucemia (28%), sistema nervoso central (26%) e linfomas (8%) (BRASIL, 2017, 2019; MUTTI *et al.*, 2018). Os tumores ósseos, como o osteossarcoma e tumores da família Ewing, tem maior incidência em adolescentes e representam 5% dos tumores nessa faixa etária. Já a incidência do tumor ocular, retinoblastoma, compreende, aproximadamente, a 4% dos tumores

malignos pediátricos e raramente ocorrem em outra faixa etária. Esses dados estão apresentados no Quadro 1 (BRASIL, 2016, 2017).

**Quadro 1 - Os tipos de câncer mais incidentes na pediatria**



**Fonte:** Adaptado de BRASIL, 2016, 2017, 2019; MUTTI *et al.*, 2018.

Em relação à mortalidade por câncer em crianças e adolescentes, a distribuição geográfica se apresenta de maneira diferente. Enquanto em países desenvolvidos como Estados Unidos, a neoplasia é considerada a segunda causa de morte na infância, correspondendo a cerca de 5% (crianças de 1 a 14 anos) dos óbitos nessa faixa etária, em países em desenvolvimento, essa proporção é bem menor, cerca de 1%, uma vez que há o predomínio das mortes por doenças infecciosas (BRASIL, 2016; MUTTI *et al.*, 2018).

No Brasil, os óbitos por câncer entre crianças e adolescentes correspondem à segunda causa de morte (BRASIL, 2016), ocorrendo em 2017, para o sexo masculino, 1.467 e para o sexo feminino 1.086 casos (BRASIL, 2019). A faixa etária de 15 a 19 anos apresentou a maior incidência de morte no país (54,01 por milhão) e a faixa etária de menor risco foi encontrada no grupo entre 5 e 9 anos (BRASIL, 2016; MUTTI *et al.*, 2018).

No que se refere à estimativa de sobrevivência, independente do tipo de neoplasia em crianças e adolescentes (de 0 a 19 anos), o cálculo e de

aproximadamente 64%, variando entre as regiões, com 50% na Região Norte, 60% na Região Nordeste, 65% na Região Centro-Oeste, 70% na Região Sudeste, e 75% na Região Sul (BRASIL, 2016).

Essas informações são fornecidas pelos Centros de Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP) ou de base hospitalar (RHC), que estão distribuídos pelo Brasil, que tem como principal objetivo, avaliar o impacto do câncer em uma determinada população. Porém, esses dados sofrem a influência da subnotificação e subdiagnóstico, já que os pacientes buscam atendimento em outros estados devido às dificuldades de acesso aos serviços especializados em determinadas regiões. Assim, novas estratégias estão sendo aplicadas para diminuir tais situações (BRASIL, 2016).

## **1.2. O tratamento oncológico e suas implicações**

A evolução no tratamento do câncer na infância e na adolescência foi extremamente significativa nos últimos 40 anos, chegando a aproximadamente 80% de curas e diagnosticados precocemente e tratados em tempo oportuno nos centros especializados, sem deixar maiores sequelas na qualidade de vida após finalizar o tratamento adequado (BRASIL, 2019).

A modalidade terapêutica mais utilizada no tratamento do câncer é a quimioterapia, que utiliza combinação de um ou mais antineoplásicos, administrados em intervalos de tempo regulares, variando de acordo com o esquema terapêutico utilizado por cada paciente (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015; BRASIL, 2019).

As consequências desse tratamento são toxicidades hematológicas e gastrointestinais, que levam às náuseas e à êmese induzidos por quimioterapia, os quais são os sintomas de maior ocorrência e clinicamente importantes, quando relacionados ao tratamento para crianças e adolescentes com câncer, pois são responsáveis por perdas significativas na qualidade de vida geral e redução da adesão ao tratamento (ALMEIDA *et al.*, 2015; MORA *et al.*, 2019; MUTTI *et al.*, 2018; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015; SING *et al.*, 2019).

As náuseas e a êmese, resultantes da quimioterapia que envolvem estímulos em áreas do sistema nervoso central e periférico através de vários tipos de receptores, destacando a dopamina (D2), serotonina (5HT-3) e neurocinina-1 (NK-1) por três diferentes vias: 1) agindo diretamente no centro do vômito, situado na

medula espinhal ou indiretamente; 2) por ativação da zona de gatilho quimiorreceptora (do inglês chemo receptor trigger zone - CTZ); ou 3) pelos estímulos aferentes vagais originados pela liberação da serotonina após lesionar as células do intestino delgado (células enterocromafins) (ALMEIDA *et al.*, 2015; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

No que tange às náuseas, essas são definidas como uma sensação desagradável da necessidade de vomitar, frequentemente seguida de sintomas autonômicos, como: sudorese fria, hipotonia gástrica, refluxo do conteúdo intestinal para o estômago, entre outros. Já o vômito ou êmese caracteriza-se pela expulsão rápida e forçada do conteúdo gástrico por meio da boca, causada por forte e sustentada contração da musculatura torácica e abdominal (QUEIROGA *et al.*, 2017).

Tais sintomas estão entre os efeitos mais desagradáveis e frequentes da quimioterapia antineoplásica e afetam cerca de 80% dos pacientes que não realizam profilaxia antiemética. Esses são classificados em agudos, quando os sintomas aparecem com menos de 24 horas do início do uso dos quimioterápicos, relacionados ao nível emetogênicos desses medicamentos. Já para os sintomas após as 24 horas, sua classificação será tardia ou ainda, antecipatória, relacionados ao controle ineficaz das náuseas e vômitos agudos do ciclo atual ou anteriores (ALMEIDA *et al.*, 2015).

### **1.3. Terapia antiemética**

A terapêutica farmacológica para prevenir e controlar náuseas e êmese decorrentes do uso dos quimioterápicos é baseada na utilização de medicamentos antieméticos, que têm como primeiros representantes os antagonistas de dopamina (metoclopramida, clorpromazina), substituídos devido os efeitos extrapiramidais pelos antagonistas de serotonina (5-HT<sub>3</sub>) de primeira geração (ondansetrona e granisetrona) e os anti-histamínicos (dimenidrinato e prometazina), que caíram em desuso devido a pouca eficácia, passando a utilizar os corticosteroides dexametasona e metilprednisolona (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

A prevenção deve acontecer já no primeiro ciclo de tratamento, a fim de diminuir a frequência desses efeitos em ciclos posteriores, a possibilidade de

internações hospitalares, e conseqüente elevação dos gastos para as instituições. (ALMEIDA *et al.*, 2015; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

Assim, é utilizada a classificação de emetogenicidade dos medicamentos que compõem a quimioterapia (alto grau emetogênico: >90% de incidência de náuseas e vômitos na ausência de profilaxia, moderado: 30 a 90%, baixo: 10 a 30% e mínimo: <10%) uma vez que, os fatores tidos como de risco para pacientes adultos como idade, raça e sexo, ainda não foram determinados de forma conclusiva para pacientes pediátricos. (ALMEIDA *et al.* 2015; DUPUIS *et al.*, 2016; HESKETH *et al.*, 2017; MORA *et al.*, 2019; PATEL *et al.*, 2017; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015; SING *et al.*, 2019).

Desse modo, uma forma de prevenir a ocorrência de tais sintomas e garantir a proteção e a recuperação dos pacientes, é através dos cuidados e da assistência farmacêutica, assegurando a melhor terapia de maneira racional e integral em todas as etapas do tratamento quimioterápico de acordo com Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2016). Assim, por meio da estruturação de uma nota técnica, apresentando um plano de manejo de náuseas e vômitos, baseado em práticas atuais, para o melhor controle desses sintomas.

Diante dos expostos, foram utilizadas as evidências e diretrizes publicadas por centros de referência internacionais, chamados de guias de prática clínica ou *guidelines*, que auxiliam os profissionais de saúde em suas decisões farmacoterapêuticas, publicando orientações em relação ao manejo adequado das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, possibilitando assim, uma resposta apropriada ao tratamento quimioterápico (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015; SING *et al.*, 2019).

Posto isso, a estruturação e apresentação da nota técnica com o plano de manejo de náuseas e vômitos servirá como ferramenta de apoio para a padronização das prescrições médicas e avaliação dessas pela equipe de farmacêuticos clínicos oncológicos. Desse modo, essa nota permitirá um controle mais efetivo de náuseas e vômitos, já que, como citado por Santos, Barros e Prado (2015), a pouca aceitação/utilização dos *guidelines* na prática clínica diária faz com que tais sintomas ainda sejam temidos entre os pais/acompanhantes e pacientes com câncer.

## 2. JUSTIFICATIVA

Devido à alta incidência de náuseas e vômitos nos tratamentos oncológicos que demandam grau de importância, prevenção e/ou controle, muitas vezes negligenciados, por se acreditar “fazer parte do tratamento” e tratados como parte menos importante que apenas demandam maiores cuidados, quando o paciente apresentava sintomas graves como: desidratação, distúrbios eletrolíticos, complicações gastrointestinais, interrupção e até o abandono do tratamento oncológico (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

Esse cenário demonstra a possibilidade de comprometimento da segurança do paciente e a inserção do farmacêutico clínico oncológico desempenhando papel importante na melhor avaliação e gerenciamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, na intenção de prevenir exposição a uma farmacoterapia falha ou inadequada. Já para a instituição, é relevante considerar a farmacoeconomia, por se fazer um acompanhamento dos antieméticos consumidos e a diminuição de internações hospitalares ocasionadas por tais reações adversas (ALMEIDA *et al.*, 2015).

Em face das problematizações apresentadas, este trabalho tem como objetivo verificar a conformidade da terapia antiemética prescrita em uma unidade oncológica, de acordo com as recomendações internacionais, afim de contribuir para a melhoria do atendimento aos pacientes, através da terapia medicamentosa adequada.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo geral**

Estruturar um plano de utilização segura de antieméticos para a prevenção, o controle e tratamento da náusea e vômito ocasionada pelo tratamento quimioterápico oncológico em pacientes pediátricos.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Realizar um levantamento das prescrições de quimioterapia dos pacientes pediátricos para verificar a presença e conformidade da terapia antiemética prescrita na unidade oncológica;
- Realizar um levantamento bibliográfico acerca da farmacoterapia preconizada pelos centros de referência para a prevenção, o controle e tratamento da náusea e vômito induzida por quimioterapia, na pediatria;
- Elaborar um plano de melhor utilização dos medicamentos antieméticos na prevenção, controle e tratamento de náusea e vômito;
- Confeccionar, na forma de Nota Técnica, e apresentar o plano de utilização dos antieméticos, à Diretoria Clínica do Hospital para autorizar sua aplicação na rotina, melhorando o processo de avaliação farmacêutica das prescrições e o consumo/gestão dos medicamentos utilizados para o controle desses sintomas.



#### 4. REFERENCIAL TEÓRICO

O farmacêutico, membro da equipe multiprofissional de quimioterapia, pode contribuir para o controle das náuseas e vômitos através dos serviços farmacêuticos, como: acompanhamento e intervenção farmacêutica na prescrição de quimioterápicos, rastreamento da condição de saúde que o paciente ficará exposto (garantindo o controle de tais sintomas), dispensação de medicamentos adequados orientando quanto ao uso, contribuir para o uso racional de medicamentos e promoção da educação em saúde, além da conciliação medicamentosa dos possíveis quimioterápicos orais com a terapia de suporte ao tratamento (ALMEIDA *et al.*, 2015; CFF, 2016).

Nesse sentido, um dos pontos avaliados pelos farmacêuticos, focando nos quimioterápicos durante a análise farmacoterapêutica das prescrições, é a classificação emetogênica dos medicamentos que compõem a quimioterapia, ponto fundamental para a escolha adequada dos antieméticos (ALMEIDA *et al.* 2015; CFF, 2016). Para tal atividade, o farmacêutico pode utilizar os guias de prática clínica ou *guidelines*, que fornecem recomendações direcionadas para pacientes oncológicos pediátricos (1 mês a 18 anos) ou na falta de dados específicos, utilizar a classificação emetogênica desenvolvida para pacientes adultos (HESKETH *et al.* 2017; SING *et al.* 2019).

Deste modo, tomou-se como base o trabalho de Sing *et al.* (2019), que fornece a classificação de vários antineoplásicos utilizados nos ciclos de quimioterapia infantil, assim como a influência da via de administração ou concentração desses para a determinação do grau emetogênico. Na ausência da classificação específica para a pediatria de algum antineoplásico, foi utilizado o trabalho de Hesketh *et al.* (2017), que apresenta como resultado a construção do quadro a seguir (Quadro 2), que contém os principais medicamentos utilizados no tratamento do câncer infantojuvenil, separados por seus respectivos graus emetogênicos.

**Quadro 2 - Grau emetogênico dos medicamentos quimioterápicos utilizados na pediatria**

<b>Grau Emetogênico</b>	<b>Medicamento Quimioterápico Único ou em Combinação</b>
<b>ALTO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carboplatina <math>\geq 175\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Cisplatina <math>\geq 12\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Ciclofosfamida IV <math>\geq 1200\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Ciclofosfamida <math>\geq 600\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> + Dactinomicina <math>\geq 1\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Ciclofosfamida <math>\geq 400\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> + Doxorrubicina <math>\geq 40\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Citarabina IV <math>\geq 3\text{g/m}^2/\text{dia}</math></li> <li>• Citarabina <math>\geq 90\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> IV + Metotrexato IV <math>\geq 150\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Citarabina IV + Teniposídeo IV</li> <li>• Dacarbazina</li> <li>• Dacarbazina <math>\geq 250\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> IV + Doxorrubicina IV <math>\geq 60\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Dactinomicina IV <math>\geq 1.35\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Dactinomicina <math>900\mu\text{g/m}^2/\text{dose}</math> IV + Ifosfamida <math>3\text{g/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Doxorrubicina IV <math>\geq 30\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Etoposídeo IV <math>\geq 60\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> + Ifosfamida IV <math>\geq 1.2\text{g/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Idarrubicina VO <math>\geq 30\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Metotrexato IV <math>\geq 12\text{g/m}^2/\text{dose}</math></li> </ul>
<b>MODERADO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclofosfamida IV <math>1000\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Citarabina IV <math>75\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Citarabina <math>60</math> ou <math>90\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> + Metotrexato <math>120\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Dactinomicina IV <math>10\text{mg/kg}/\text{dose}</math></li> <li>• Daunorrubicina</li> <li>• Doxorrubicina IV <math>25\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Doxorrubicina lipossomal IV <math>20\text{--}50\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> + Topotecano VO <math>0.6\text{mg/m}^2/\text{dia}</math></li> <li>• Ifosfamida</li> <li>• Irinotecano</li> <li>• Imatinibe VO <math>&gt;260\text{mg/m}^2/\text{dia}</math></li> <li>• Metotrexato IV <math>5\text{g/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Metotrexato IT</li> <li>• Oxaliplatina</li> <li>• Topotecano VO <math>0.4\text{--}2.3\text{mg/m}^2/\text{dia}</math></li> </ul>
<b>BAIXO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclofosfamida IV <math>500\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Ciclofosfamida VO <math>2\text{--}3\text{mg/kg}/\text{dose}</math></li> <li>• Citarabina IV <math>60\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> + Metotrexato IV <math>90\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Dasatinibe VO <math>60\text{--}120\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Fluorouracil</li> <li>• Gencitabina</li> <li>• Imatinibe VO <math>260\text{mg/m}^2/\text{dia}</math></li> <li>• Mercaptopurina VO <math>\leq 4.2\text{mg/kg}/\text{dose}</math></li> <li>• Metotrexato <math>38\text{--}83\text{mg/m}^2/\text{dose}</math> IV</li> <li>• Mitoxantrona IV <math>\leq 33\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Paclitaxel</li> <li>• Temozolamida VO <math>200\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> </ul>
<b>MÍNIMO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorrubicina IV <math>10\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Doxorrubicina Lipossomal IV <math>\leq 50\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Mercaptopurina VO <math>\leq 4.2\text{mg/kg}/\text{dose}</math></li> <li>• Mercaptopurina VO <math>\leq 2.5\text{mg/kg}/\text{dose}</math> + Metotrexato VO <math>\leq 0.1\text{mg/kg}/\text{dia}</math></li> <li>• Metotrexato VO/SC <math>\leq 10\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Vimblastina</li> <li>• Vincristina IV <math>\leq 1.5\text{mg/m}^2/\text{dose}</math></li> <li>• Vinorelbina</li> </ul>

**Fonte:** adaptado de Hesketh *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019).

Em relação aos medicamentos, houve um grande avanço no desenvolvimento de agentes antieméticos nos últimos vinte e cinco anos, porém os sintomas de

náuseas e êmese ainda são responsáveis por perdas significativas na qualidade de vida e redução da adesão ao tratamento (CHAUDHARY *et al.*, 2019; HESKETH *et al.*, 2017; MORA *et al.*, 2019; OKUMURA *et al.*, 2017; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015; SING *et al.*, 2019).

Observa-se a predominância da discussão e utilização da classe medicamentosa dos antagonistas de serotonina (5-HT<sub>3</sub>), que atuam através do bloqueio desses receptores no sistema nervoso central e periférico (principalmente no trato gastrointestinal) (CLORIDRATO DE ONDANSETRONA, 2021). São inúmeros estudos sobre a segurança da utilização na pediatria, que tem como maior representante a Ondansetrona, ficando recomendada a utilização, anteriormente ao início do ciclo de quimioterapia, para evitar a êmese aguda (DUPUIS *et al.*, 2017; HESKETH *et al.*, 2017; OKUMURA *et al.*, 2017; PATEL *et al.*, 2017; PRADO, 2015; SANTOS; BARROS; SING *et al.*, 2019).

Logo, apresenta resultados positivos para os diferentes graus emetogênicos dos medicamentos que compõem o tratamento quimioterápico, podendo ser utilizado sozinho, para baixo risco emético ou em combinação com outras classes medicamentosas, para os riscos emetogênicos moderado ou alto (DUPUIS *et al.*, 2017; HESKETH *et al.*, 2017; OKUMURA *et al.*, 2017; PATEL *et al.*, 2017; SING *et al.*, 2019).

Ainda da classe dos antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, vários estudos como Chaudhary *et al.* (2019); Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017); Santos, Barros e Prado, 2015 e Sing *et al.* (2019), destacam a utilização da Palonosetrona, pois apresenta bons resultados de controle da êmese aguda ou tardia, mesmo quando utilizada sozinha, em razão do tempo de meia-vida longa (>40h), além de equivaler, segundo Sing *et al.* (2019), a um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> de primeira geração (Granisetrona ou Ondansetrona) adicionado da Dexametasona.

Os estudos de Okumura *et al.* (2017); Kang *et al.* (2018) e Santos, Barros e Prado (2015) apoiam a eficácia e a segurança do uso por via oral do antagonista de receptores da neurocinina1 (NK1) - Aprepitanto, que bloqueia a interação da substância P e seus receptores neuronais, atuando na êmese aguda e tardia em crianças utilizado em regime de três dias em crianças de todas as faixas de idade, especialmente para prevenção das reações tardias.

Já no estudo de Okumura *et al.* (2017), os autores destacam a necessidade de aprofundar as pesquisas determinando os fatores de risco na pediatria para a

incidência de náuseas e êmese durante o tratamento quimioterápico, já que o conhecimento das características emetogênicas dos medicamentos não foram suficientes para o controle antiemético completo, mesmo utilizando a terapia tripla (Aprepitanto associado a antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> e corticosteroides).

A realidade encontrada durante essa pesquisa ainda é semelhante ao estudo de Okumura *et al.* (2017), uma vez que ainda são utilizadas as características emetogênicas dos medicamentos para a definição da terapia antiemética, devido a falta de estudo para a determinação dos fatores de risco relacionadas aos pacientes pediátricos. Observa-se ainda a falta da classificação emética para vários medicamentos comumente utilizados no tratamento pediátrico, sendo necessária a utilização da classificação emética ou farmacocinética utilizada pelos pacientes adultos, conforme citado por Sing *et al.* (2019) e Mora *et al.* (2019).

Outro medicamento do grupo de antagonista de receptores da neurocinina1 (NK1) é o pró-fármaco do Aprepitanto, o Fosaprepitanto. Ambos de uso endovenoso, são apresentados por Mora *et al.* (2019), como uma alternativa no tratamento, principalmente naqueles que não conseguem receber dosagem oral antiemética, bem tolerado e apresentando não inferioridade quando administrado em uma dose única de fosaprepitanto (150mg) comparado com o regime padrão do aprepitanto em 3 dias. Porém, ainda são poucos os trabalhos que exploram tal medicamento na pediatria, pois foi a única publicação selecionada durante a realização desta pesquisa.

Os derivados de Canabinóides que são aprovados pela *Food and Drug Administration (FDA)* dos Estados Unidos são o Dronabinol (apenas para adultos) e Nabilona, apresentado por Hesketh *et al.* (2017), não havendo, até aquele momento, estudos sobre o uso na pediatria. No trabalho de Santos, Barros e Prado (2015); direcionado à pediatria, fala da limitação para o uso desses medicamentos devido aos efeitos adversos provocados, como: tontura, sonolência e alteração de humor, assim como o exposto por Polito *et al.* (2018). Nesse estudo, ocorre o questionamento da contribuição da Nabilona, uma vez que mesmo tendo seu uso associado a um antagonista de 5-HT<sub>3</sub>, a proporção de crianças que obtiveram o controle agudo completo das êmese foi baixo.

Com isso, o que se observa com a análise dos trabalhos citados anteriormente, é que são várias as classes medicamentosas aplicáveis ou ainda em aprofundamento, sobre sua utilização para o controle de náuseas e êmese induzida

pela quimioterapia na pediatria. Tais estudos estão baseados nos diferentes graus emetogênicos dos medicamentos.

Para os medicamentos com alto risco emético, Dupuis *et al.* (2017); Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019), recomendam a terapia tripla: um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona), Dexametasona e Aprepitanto para crianças maiores de 6 meses de idade.

No trabalho de Santos, Barros e Prado, (2015), a Dexametasona é recomendada por atuar inibindo a síntese de prostaglandinas e evitar a estimulação e ativação do centro do vômito, porém, para Dupuis *et al.* (2017); Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019), a Dexametasona deve ser utilizada de maneira criteriosa após avaliação das condições clínicas e identificação do tipo de câncer. Não há, portanto, possibilidade de piora clínica pelo o uso de corticosteroide incluso na terapia antiemética. Já a inclusão do Aprepitanto na terapia antiemética deve ser precedida da verificação de possíveis interações com o protocolo quimioterápico prescrito.

Na impossibilidade de receber o Aprepitanto, Dupuis *et al.* (2017); Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019), recomendam um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona) e Dexametasona. Se não for possível o uso da Dexametasona, Hesketh *et al.* (2017) e Patel *et al.* (2017), recomendam a Palonosetrona e o Aprepitanto. Quando não for possível o uso de Aprepitanto, Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019), recomendam somente a Palonosetrona.

Para Dupuis *et al.* (2017); Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019) o recomendado para os pacientes em uso de medicamentos com potencial emético moderado, é um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona) e Dexametasona. Na impossibilidade do uso da Dexametasona, os autores citados acima, indicam um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona) e o Aprepitanto ou apenas a Palonosetrona, na impossibilidade do Aprepitanto.

Quando a terapia farmacológica utilizada for composta por medicamentos com baixo risco emético, Dupuis *et al.* (2017) e Hesketh *et al.* (2017) recomendam apenas um antagonista de 5-HT<sub>3</sub> (Granisetrona ou Ondansetrona) e para os medicamentos com risco emético mínimo Hesketh *et al.* (2017) afirmam que não se faz necessário utilizar a terapia profilática antiemética, assim como Dupuis *et al.*

(2017), que partilha da mesma ideia, porém baseando-se em estudos realizados com adultos, já que não foram encontrados pesquisas com crianças para essa faixa emética mínima.

Todas essas informações formam um compilado de estudos clínicos relacionados à segurança farmacológica de tais medicamentos e sua aplicabilidade na pediatria, para formular o protocolo de controle de náuseas e vômito específico para essa faixa etária, não levando em consideração os valores de mercado para a seleção deles.

Interessante observar o posicionamento Hesketh *et al.* (2017) e Patel *et al.* (2017), quanto à impossibilidade/dificuldade do uso da Palonosetrona e principalmente do Aprepitanto, destacando não somente as características farmacológicas, a aplicabilidade na pediatria ou a necessidade da realização de novos estudos, mas justamente o impacto financeiro, que influencia na sua escolha e utilização pelas instituições e pacientes, já que para serem implementados como recomendações devem levar em consideração a realidade financeira para serem factíveis.

No Brasil o cenário de altos valores para aquisição desses medicamentos não é diferente, já que a ampola de Palonosetrona pode chegar a 676,00 (seiscentos e setenta e seis reais), referente a um dia de sessão de quimioterapia ou a caixa com 3 (três) comprimidos de Aprepitanto, que corresponde a uma semana de tratamento quimioterápico, pode custar 867,00 (oitocentos e sessenta e sete reais), o que torna esses medicamentos inviáveis e inacessíveis para a maioria da população (BRASIL, 2020).

A regulamentação do preço desses e de todos os medicamentos comercializados no Brasil é realizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), que monitora a comercialização, atualiza e disponibiliza os preços para consulta mensalmente, aplica penalidades quando suas regras são descumpridas, é fixa e monitora a aplicação do desconto mínimo obrigatório para compras públicas (BRASIL, 2020).

Outra dificuldade relacionada aos custos aqui no Brasil é o fato de tais medicamentos não estarem na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME) e na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME, 2020), que abrange a seleção e a padronização dos medicamentos utilizados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2020), restringindo seu uso. A mudança na seleção dos

medicamentos que compõem essas listas poderia ser empregada para melhorar as evidências científicas disponíveis sobre a sua utilização, não só no Brasil, como na América Latina, já que não foram encontrados estudos aplicados nessa região durante a pesquisa.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1. Tipo de estudo**

Esta pesquisa enquadra-se no estudo qualitativo e documental, dividido em 3 etapas, a saber:

1º Etapa: retrospectivo exploratório - análise das prescrições de quimioterapia para verificação da presença e conformidade da terapia antiemética;

2º Etapa: elaboração do plano de utilização de antieméticos para controle de náuseas e vômitos em pacientes oncológicos pediátricos e

3º Etapa: confecção do plano de utilização de antieméticos, na estrutura de documento técnico, para a Diretoria Clínica do Hospital e posterior adequação das prescrições de quimioterapia dos pacientes oncológicos pediátricos.

### **5.2 Local de realização do estudo**

A pesquisa foi realizada no Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo (HOIOL), localizado em Belém do Pará, inaugurado em outubro de 2015, pertencente ao SUS e referência na Região Norte, no tratamento e diagnóstico do câncer infantojuvenil (de 0 a 19 anos). Recebeu pelo Ministério da Saúde a habilitação de Unidade de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e pela Organização Nacional de Acreditação (ONA), em 2019, a certificação de Hospital Acreditado com Excelência - ONA 3.

Foram avaliadas, após autorização do Núcleo de Ensino e Pesquisa (NEP) do Hospital, 110 (cento e dez) prescrições utilizando o prontuário/histórico de quimioterapias de 88 (oitenta e oito) pacientes atendidos de forma ambulatorial ou por internação. Esses prontuários, com o histórico dos ciclos de quimioterapia, ficam localizados na Farmácia que atende exclusivamente as demandas desses pacientes, realizando as avaliações farmacêuticas e manipulações dos quimioterápicos.



### **5.3. Aspectos éticos**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Humanos do Instituto de Ciências da Saúde da UFPA, através do parecer nº 3.798.807.

Foi aceito, pelo Comitê de Ética em Pesquisa, a dispensa da utilização do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para a coleta de dados, tendo em vista que utilizou somente dados obtidos a partir do estudo de material já coletado e/ou de investigação de prontuários com as informações referentes aos pacientes, já autorizado pelo hospital, cumprindo assim, todas as diretrizes e normas reguladoras descritas na Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12 e suas complementares.

### **5.4. Critérios de inclusão**

Foram analisadas as prescrições de pacientes de ambos os sexos, de 0 a 19 anos de idade, não tendo havido restrição quanto ao tipo de câncer, protocolo ou fase do tratamento quimioterápico que o paciente realizava.

### **5.5. Critérios de exclusão**

Foram excluídos os prontuários dos pacientes fora de tratamento, em cuidados paliativos ou em processo de diagnóstico e definição de tratamento.

### **5.6. Coleta de dados**

A coleta dos dados das prescrições de quimioterapias ocorreu de janeiro a junho de 2020, sendo tais prescrições, referentes ao período de junho de 2018 a junho de 2020.

Foi realizado um levantamento das principais informações contidas nas prescrições de quimioterapia, como: sexo, idade, diagnóstico, protocolo e medicamentos quimioterápicos, além dos medicamentos antieméticos contidos na pré-quimioterapia. Essas informações foram coletadas com o auxílio de uma ficha de

registro (APÊNDICE A) e transferidas para uma planilha de Excel para análise e classificação.

Para verificar a adequação dos medicamentos antieméticos prescritos, de acordo com o grau emetogênico dos quimioterápicos, foram utilizadas as recomendações de Hesketh et al. (2017); Patel et al. (2017) e Sing et al. (2019), para a pediatria, e quando não houvesse tal informação, era utilizada classificação e a recomendação antiemética para adultos, seguindo assim, as recomendações dos centros de referência.

### **5.7. Fontes de informação**

Para a composição do referencial teórico e revisão bibliográfica, os seguintes bancos de dados foram pesquisados: *Medline, Lilacs, Pubmed e Cochrane*, além de estudos de centros de referências da área oncológica, como: *American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Society for Medical Oncology (ESMO), Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC), International Society of Pediatric Oncology (SIOP), Pediatric Blood e Cancer, Journal of Pediatric Hematology/Oncology e British Pharmacological Society*.

Os descritores utilizados em português foram: náuseas, êmese, oncologia, quimioterapia, pediatria, serviços farmacêuticos e no inglês foram: *nausea, emesis, oncology, pediatrics, pharmaceutical services*.

### **5.8. Análise estatística**

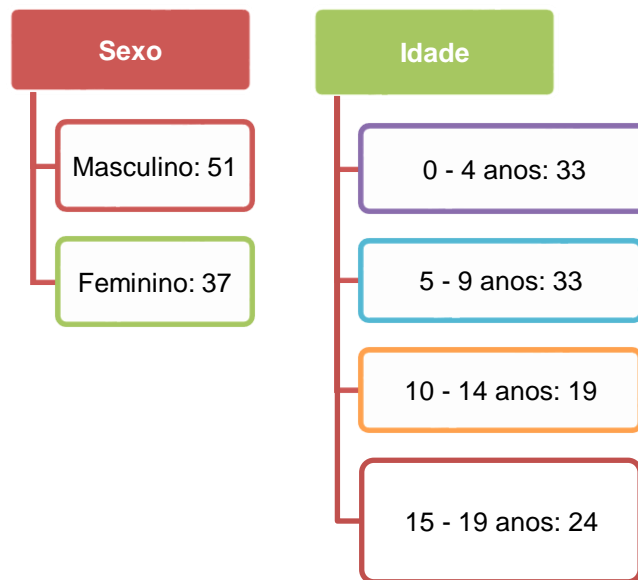
Os dados foram tabulados utilizando o Microsoft Excel, onde foi realizada a estatística descritiva das variáveis obtidas.

## 6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a tabulação dos dados, conforme apresentados na Figura 1, observou-se que no total dos 88 pacientes, há um predomínio do número de pacientes do sexo masculino, 51 (58%) sobre o número de paciente feminino, 37 (42%), ratificando o exposto na Estimativa do Instituto Nacional de Câncer (INCA) 2020/2022 sobre a previsão para a região Norte e o exposto em Mutti *et al.* (2018), ao destacar o perfil dos pacientes pediátricos atendidos em um serviço de oncologia, também no Norte do Brasil. (BRASIL, 2019).

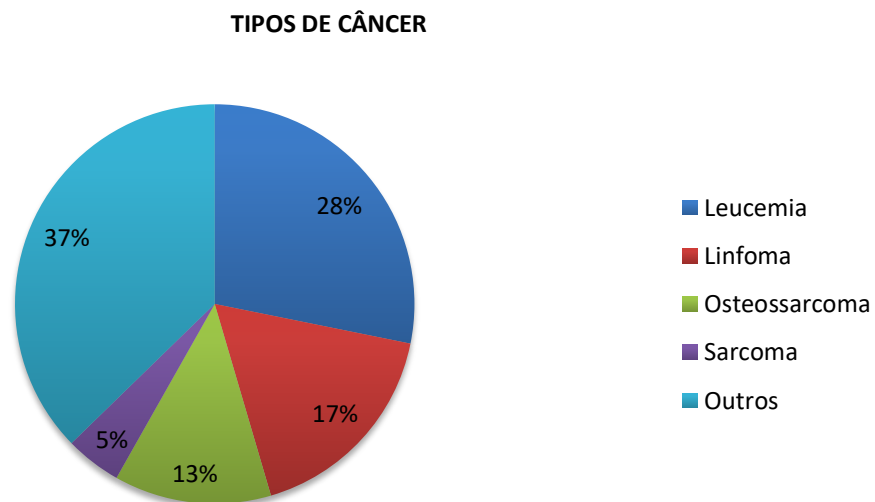
Quanto à idade dos pacientes, foi feita uma subdivisão por faixa etária, baseada da divisão apresentada em Brasil (2016), já que na Estimativa do INCA 2020/2022, estão agrupados de maneira geral de 0 a 19 anos. O maior número de prescrições ficou dividido entre duas faixas etárias, de 0 a 4 anos e de 5 a 9 anos com 33 cada, correspondendo a 60% das prescrições analisadas. Na faixa de 10 a 14 anos foram 19 (17%), e a segunda maior faixa de concentração foi para os pacientes de 15 a 19 anos, com 24 (21%), ficando a média de idade dos pacientes de 9 anos.

Este resultado diverge do exposto em Brasil (2016), que expõe os picos etários de incidência de câncer apenas para as faixas de idade de 0 a 4 anos e 15 a 19 anos. O resultado de Mutti *et al.* (2018), estão mais próximos aos encontrados neste trabalho, com a média de idade de 8 anos, o que evidencia a importância do registro e divulgação das informações epidemiológicas de maneira constante aos órgãos de saúde competentes, visando diminuir a dificuldade de acesso e melhorar as ações preventivas de acordo com as distintas realidades do câncer no Brasil.

**Figura1** - Perfil dos pacientes atendidos de 2018 a 2020

**Fonte:** Dados da pesquisa (2021).

Em relação aos tipos de câncer, o de maior incidência no período analisado foi a Leucemia, com 31 prescrições (28%) e o Linfoma com 19 prescrições (17%), como mostra a figura 2, o que corrobora com as publicações recentes como BRASIL, (2016), e mais direcionada a região norte com Mutti *et al.* (2018) e novamente com a Estimativa do INCA 2020/2022. As demais ocorrências são de Osteossarcoma, Sarcoma, Retinoblastoma, Rbdomiossarcoma, Neuroblastoma, Hepatoblastoma e Nefroblastoma. (BRASIL, 2019).

**Figura 2** - Relação dos tipos de câncer de maior incidência de 2018 a 2020.

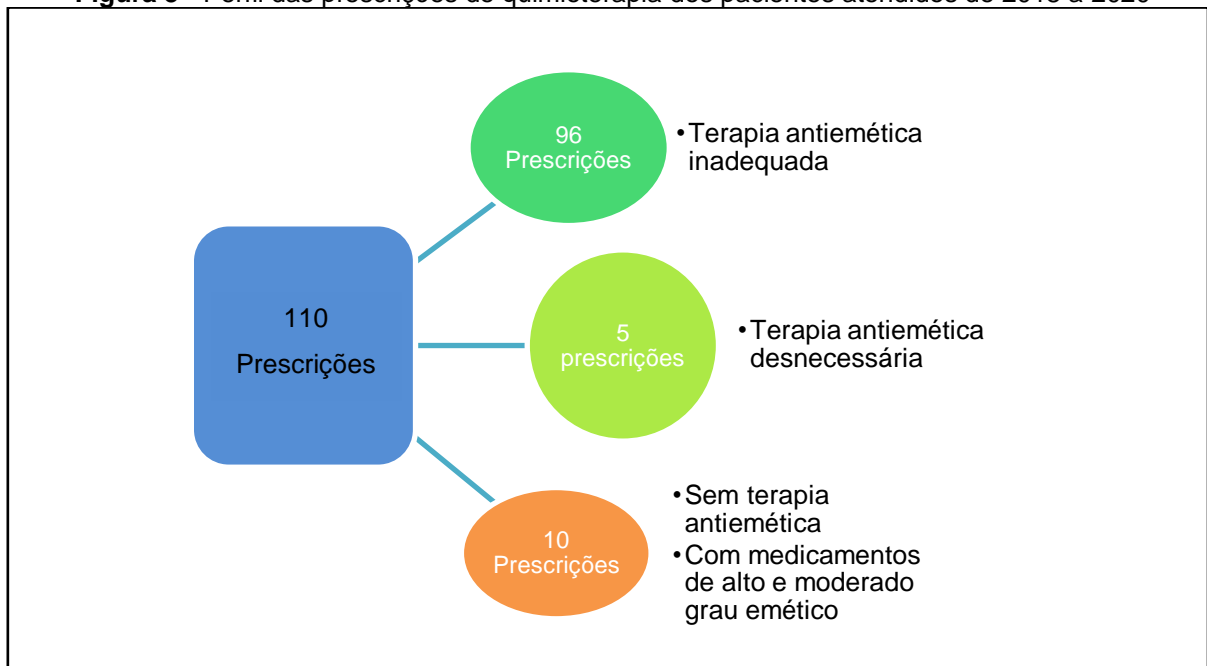
**Fonte:** Dados da pesquisa (2021).

A Figura 3 ilustra a análise da terapia antiemética das 110 prescrições, das quais 96 delas (87%) estavam inadequadas por dois motivos diferentes. A maioria, 61 prescrições (55%), apresentaram uma terapia antiemética insuficiente, baseando-se no recomendado por Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019), uma vez que o grau emetogênico dos medicamentos utilizado seria de alto grau e 33 prescrições (30%), de moderado grau emetogênico, aumentando a probabilidade de o paciente apresentar as reações clássicas da quimioterapia devido à falta do suporte adequado dos antieméticos.

O segundo motivo de inadequação ocorreu com 5 prescrições compostas por medicamentos de classificação emetogênica mínima, que continham terapia antiemética, contrariando o recomendado por Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019), que afirmam ser desnecessário a administração prévia de antieméticos.

Outro ponto observado em 93 prescrições (84%) foi o predomínio da presença apenas da Ondansetrona e de hidratação com reposição de eletrólitos, uma vez que esses elementos são perdidos justamente por se tratar de quimioterápicos que causam intensas crises de náuseas, vômito e diarreia. Isso mostra o conhecimento do poder agressivo desses medicamentos ao paciente e, de certo modo, a remediação da situação, já que não há a prevenção com a pré-quimioterapia adequada, aumentando o suporte pós-início de sessão de quimioterapia.

Observou-se também 10 prescrições (9%), sem qualquer medicamento antiemético prescritos mesmo compostos por medicamentos classificados como moderado e alto grau emético. O risco que os pacientes ficam expostos com essa terapia, associada ao estado clínico e a patologia do câncer propriamente dita, é extremamente perigoso, evidenciando uma grande possibilidade de utilizar o tempo que seria para investir no tratamento ser utilizado para a recuperação.

**Figura 3** - Perfil das prescrições de quimioterapia dos pacientes atendidos de 2018 a 2020

**Fonte:** Dados da pesquisa (2021).

A exposição desses dados demonstra o importante papel dos antieméticos dentro do tratamento oncológico, devendo ser aplicados desde o primeiro ciclo, a fim de diminuir a ocorrência dessas reações adversas nos ciclos posteriores do tratamento. (ALMEIDA *et al.*, 2015; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

Para melhorar e garantir a aplicação em todas as prescrições, auxiliando a equipe da farmácia oncológica no momento da avaliação clínica da prescrição, a estruturação de um plano de utilização de antieméticos para a prevenção, o controle e tratamento da náusea e vômito seria uma ferramenta de rápido acesso e consulta, uma vez que a farmácia realiza a última barreira de erros na prescrição antes da administração dos medicamentos, garantindo dessa forma, a melhoria do serviço e, principalmente, a qualidade de vida dos pacientes e pais/acompanhantes.

Baseado nas recomendações de Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019), se chega ao protocolo apresentado abaixo (Quadro 3), que traz uma reunião com os melhores resultados clínicos para a pediatria, obtidos pelos centros de referência internacionais. Contudo, os medicamentos Palonosetrona e Aprepitanto não fazem parte dos medicamentos fornecidos pelo SUS e apresentam alto valor agregado, restringindo seu uso.

**Quadro 3** – Plano de utilização dos medicamentos antieméticos baseado no potencial emetogênico dos quimioterápicos e os respectivos medicamentos indicados para prevenção e controle de náuseas e vômitos de acordo com a idade e utilização de dexametasona

Potencial Emetogênico da Quimioterapia	< 6 meses de idade e Dexametasona permitida	< 6 meses de idade e Dexametasona não for permitida	> 6 meses de idade	> 6 meses de idade e Dexametasona não for permitida
<b>ALTO</b>	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona) e Dexametasona	Palonosetrona	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona), Dexametasona e Aprepitanto	Palonosetrona e Aprepitanto
<b>MODERADO</b>	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona ou Ondansetrona) e Dexametasona	Palonosetrona	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona) e Aprepitanto	
<b>BAIXO</b>	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona ou Ondansetrona)			
<b>MÍNIMO</b>	Não é necessária terapia profilática antiemética			

Fonte: Adaptado de Hesketh *et al.* (2017); Patel *et al.* (2017) e Sing *et al.* (2019).

Assim, com o farmacêutico oncológico garantindo a aplicação e o uso correto da terapia antiemética, principalmente no início das sessões de quimioterapia, além de evitar as reações agudas e/ou tardias, evita-se as reações antecipatórias em ciclos futuros, devido o controle ineficaz em ciclos anteriores, contribuindo na melhoria da qualidade de vida. Além disso, são evitadas novas internações resultantes do agravamento dessas reações adversas como a desnutrição, anorexia, desidratação e complicações emocionais como ansiedade e estresse (ALMEIDA *et al.* 2015; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento quimioterápico é extremamente complexo, longo e debilitante, não diferente para a pediatria, que ainda conta com as dificuldades de pesquisas aplicadas para essa faixa etária, tanto no tratamento, quanto no controle das reações adversas. Além disso, observa-se também a subestimação das náuseas e vômitos, sintomas clássicos, mas não menos debilitantes durante os ciclos do tratamento.

Mesmo ligados ao tratamento oncológico, o controle para as náuseas e vômitos não são apresentados junto ao protocolo quimioterápico, pois são estudados e divulgados por centros de referência, focados na pesquisa dessa problemática, lançando essas recomendações periodicamente. Porém, essas recomendações ainda não são aplicadas uniformemente, facilitando um provável “esquecimento” pela equipe multiprofissional e sendo tratada como consequência e não como parte relevante do tratamento.

Essa falta de recomendações nacionais e aplicabilidade das recomendações internacionais para o controle de náuseas e vômitos, leva a um negligenciamento de considerável importância clínica e financeira. Esse cenário se repetiu neste estudo, já que apresentou prescrições com pouca ou nenhuma terapia medicamentosa de controle desses sintomas, além da impossibilidade de intervenção farmacêutica, já que não há o protocolo institucionalizado para ser seguido, aumentando a possibilidade de piora clínica e dos gastos para a recuperação do paciente.

Desse modo, com a implantação do plano de utilização dos antieméticos para náuseas e vômitos em pacientes pediátricos oncológicos, pretende-se apresentar um melhor serviço prestado tanto ao paciente, garantindo a prevenção, o controle e tratamento de tais sintomas, quanto à instituição, garantindo a melhor utilização do dinheiro público ao diminuir os gastos com aquisições de medicamentos desnecessários e melhorar o consumo/gestão dos que já são utilizados.



## **8. PERSPECTIVAS**

Após a defesa do Mestrado, apresentar os resultados obtidos, na forma de Nota Técnica, à Diretoria do Hospital, dando um retorno sobre os dados analisados e apresentando o plano de utilização dos antieméticos para validação e aplicação na rotina do hospital, servindo como ferramenta de consulta pela equipe médica e farmacêutica, padronizando o uso desses medicamentos e melhorando sua gestão no âmbito hospitalar e domiciliar.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, RGL *et al.* O Manejo da Êmese em uma Unidade Oncológica: a Necessidade da Intervenção Farmacêutica em Tempo Real. **Revista Brasileira de Cancerologia** [Internet], v. 61, n. 2, p. 115-21, jun. 2015. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/282>. Acesso em: 20 jan. 2020.
- BELÉM (Município). Classificação farmacológica medicamentos para dispensação nas unidades de conforme local de acesso. Relação Municipal de Medicamentos REMUME 2018. **Diário Oficial do Município de Belém**, Belém, Ano LIX, n. 13.472, 7 mar. 2018. p. 10-16. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/180957177/dom-belem-07-03-2018-pg-10>. Acesso em: 15 jan. 2020.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 6 ago. 2020.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil**: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//incidencia-mortalidade-morbidade-hospitalar-por-cancer.pdf>. Acesso em: 13 maio 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Secretaria Executiva. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Brasília**, 2021. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_2020\\_10\\_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_CONFORMIDADE_2020_10_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762). Acesso em: 25 jan. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica** [recurso eletrônico]. Brasília, 2017. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_diagnostico\\_](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_diagnostico_). Acesso em: 25 jan. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - sistema de informações ambulatoriais**. 26. ed. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual-oncologia-26a-edicao.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020** [recurso eletrônico]. Brasília, 2020. Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_medicamentos\\_rename\\_2020.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf). Acesso em: 25 jan. 2020.

CHAUDHARY, NK *et al.* Palonosetron is a Better Choice Compared With Ondansetron for the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting (CINV) in a Resource-limited Pediatric Oncology Center: Results From a Randomized Control Trial. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 41, n. 4, p. 294-297, May 2019. DOI 10.1097/MPH.0000000000001357.

CLORIDRATO DE ONDANSETRONA. Solução injetável 2mg/mL. Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva. Ribeirão das Neves-MG: Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda, 2021. 1 bula de remédio (15 p.).

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade**: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília, 2016.

DUPUIS, LL *et al.* 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. **Support Care Cancer**, v. 25, n. 1, p. 323-331, Jan. 2017. DOI 10.1007/s00520-016-3384-y.

HESKETH, PJ *et al.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 28, p. 3240–3261, 2017. DOI 10.1200/JCO.2017.74.4789.

KANG, HJ *et al.* Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric subjects: An analysis by age group. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 65, n. 10, p. 1-8, 2018. DOI 10.1002/pbc.27273.

MORA, J *et al.* Pharmacokinetics/pharmacodynamics, safety, and tolerability of fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 66, n. 6, p. 1–11, 2019. DOI 10.1002/pbc.27690.

MUTTI, CF *et al.* Perfil Clínico-epidemiológico de Crianças e Adolescentes com Câncer em um Serviço de Oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 293-300, set. 2018. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/%25a>. Acesso em 15 set. 2020.

OKUMURA, LM *et al.* Aprepitant in pediatric patients using moderate and highly emetogenic protocols: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, p. 1108 - 1117, May 2017. DOI 10.1111/bcp.13193.

PATEL, P *et al.* Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 64, n. 10, p. 1-12, Oct. 2017. DOI 10.1002/pbc.26542.

POLITO, S *et al.* Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. **Pediatric Blood and Cancer**, e. 27374, p. 1-5, Dec. 2018. DOI 10.1002/pbc.27374.

QUEIROGA, HM *et al.* Avaliação de náusea e êmese em pacientes sob quimioterapia em uma Unidade de Alta Complexidade Saúde de Vitória da Conquista/BA. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 19, p. 126-132, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/19812>. Acesso em: 15 ago. 2020.

SANTOS, SLF; BARROS, KBN; PRADO, RMS. Utilização de medicamentos antieméticos em oncologia pediátrica: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, Vitória, v. 17, n. 3, p. 141-150, jul/set. 2015.

SING, EPC *et al.* Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 66, n. 5, p. 1-7, 2019.

**ANEXO**

## ANEXO A – Documento de recebimento da dissertação pela instituição



Ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (ICS/UFPA),

Prezados (as),

Informamos que o projeto de pesquisa intitulado "ESTRUTURAÇÃO DO PLANO DE UTILIZAÇÃO DE ANTIEMÉTICOS PARA O CONTROLE DE NÁUSEAS E ÊMESE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA NO PARÁ", produzido como dissertação de mestrado pela Farmacêutica Inayane Loiola Lima, foi apresentado como plano de melhoria à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) no dia 10/12/2021, a qual está analisando o protocolo proposto e verificará a possibilidade de implantação do mesmo na instituição.

Desde já, agradecemos o subsídio técnico-científico dado à nossa colaboradora em sua formação profissional.

À dispor,

*Dra. Patrícia Carvalho*  
Diretora Clínica  
CRM - 6600  
HOIOL / Pró-Saúde

*Patrícia B. Carvalho*

Patrícia Barbosa de Carvalho  
Diretora Clínica – Vice Presidente da CFT  
Pró Saúde-Associação Beneficente de Assistência Social e Hospitalar-ABASH  
Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo

*Mayara Arouck*  
Farmacêutica  
CRF-PA 0119

Mayara Arouck Barros  
Farmacêutica Plena - Secretária da CFT  
Pró Saúde-Associação Beneficente de Assistência Social e Hospitalar-ABASH  
Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo

*Fábio de Souza Machado*  
Diretor Hospitalar  
Hospit. Oncol. Infantil  
Octávio Lobo / Pró-Saúde

Fábio de Souza Machado  
Diretor Hospitalar  
Pró Saúde-Associação Beneficente de Assistência Social e Hospitalar-ABASH  
Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo

[www.prosaude.org.br](http://www.prosaude.org.br) | [www.oncologicoinfantil.org.br](http://www.oncologicoinfantil.org.br) | (91) 3182-4500

Travessa 14 de abril, 1394, São Brás. CEP 66063-005 - Belém (PA).

Todos os serviços prestados pelo Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo são gratuitos e integram o Sistema Único de Saúde (SUS).

## APÊNDICES

**APÊNDICE A – Ficha de registro de coleta de dados**

LOGO DO HOSPITAL	<b>FARMÁCIA HOSPITALAR</b>	LOGO DO ESTADO
	<b>FARMÁCIA DA QUIMIOTERAPIA</b>	
	<b>FICHA DE REGISTRO DE COLETA DE DADOS</b>	

Usuário:	Data de Nascimento:
Idade:	

Diagnóstico:

Protocolo Quimioterápico/Ciclo:

Medicamentos:

Protocolo antiemético:

Observação:



## APÊNDICE B – Sugestão de nota técnica



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA – PPGAF

#### **SUGESTÃO DE NOTA TÉCNICA DO PLANO DE UTILIZAÇÃO DE ANTIEMÉTICOS PARA A PREVENÇÃO, O CONTROLE E TRATAMENTO DE NÁUSEAS E ÊMESE EM CRIANÇA E ADOLESCENTES EM TRATAMENTO ONCOLÓGICO.**

Documento de cunho instrutivo elaborado pela Mestranda Inayane Loiola Lima, sob orientação das Professoras Doutoras Ana Cristina Baetas Gonçalves e Carolina Heitmann Mares Azevedo Ribeiro, do Programa de Pós-graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Pará.

A sugestão de nota técnica visa contribuir para a melhoria da terapêutica de prevenção, controle e tratamento das náuseas e êmese aplicado aos pacientes oncopediátricos que compõe uma meta do projeto intitulado “**ESTRUTURAÇÃO DO PLANO DE UTILIZAÇÃO DE ANTIEMÉTICOS PARA CONTROLE DE NÁUSEAS E ÊMESE EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ONCOLÓGICOS EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO PARÁ.**”, submetido à PlataformaBrasil em 16.12.2019 sob CAAE 27173119.6.0000.0018 e aprovado em 13.01.2020 com Parecer Consubstanciado nº 3.798.807, conforme os termos da Resolução CNS nº 466/2012 e da Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016 (BRASIL, 2012; 2016), e autorizado pelo Núcleo de Ensino e Pesquisa – NEP do Hospital Oncológico Infantil Octávio Lobo - HOIOL.

Nota Técnica Nº XX/2021.

Belém-PA, xx de xxxx de 2021

**Assunto:** Plano de utilização de antieméticos para a prevenção, o controle e tratamento de náuseas e êmese em criança e adolescentes em tratamento oncológico.

A incidência global de câncer infantil está aumentando, ficando estimados, em 2014, 300 mil casos novos entre crianças e adolescentes de até 19 anos em todo o mundo (BRASIL, 2019). A incidência nos países em desenvolvimento, onde a população de crianças chega a 50%, essa proporção do câncer infantil chega até 10% do total de neoplasias. Já nos países desenvolvidos, essa proporção diminui próximo de 1% (BRASIL, 2016).

A evolução no tratamento do câncer na infância e na adolescência foi extremamente significativo nos últimos 40 anos, chegando aproximadamente 80% de cura, se diagnosticados precocemente e tratados em tempo oportuno nos centros especializados, sem deixar maiores sequelas na qualidade de vida após finalizar o tratamento adequado (BRASIL, 2019).

A modalidade terapêutica mais utilizada no tratamento do câncer é a quimioterapia, que utiliza combinação de um ou mais antineoplásicos, administrados em intervalos de tempo regulares, variando de acordo com o esquema terapêutico utilizado por cada paciente (BRASIL, 2019; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015, p. 142).

As consequências deste tratamento são toxicidades hematológicas e gastrointestinais, que levam as náuseas e êmese induzidos por quimioterapia, os quais são os sintomas de maior ocorrência e clinicamente importantes, quando relacionados ao tratamento para crianças e adolescentes com câncer, pois são responsáveis por perdas significativas na qualidade de vida geral e redução da adesão ao tratamento (ALMEIDA, et al. 2015; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015, p. 142; SING, et al. 2019; MORA et al. 2019; MUTTI, et al. 2018).

Estes sintomas estão entre os efeitos mais desagradáveis e frequentes da quimioterapia antineoplásica e afetam cerca de 80% dos pacientes que não realizam profilaxia antiemética. Esses são classificados em agudos, quando os sintomas aparecem com menos de 24 horas do início do uso dos quimioterápicos. Já para os sintomas após as 24 horas, sua classificação será tardia, ou ainda antecipatória,

estando relacionados ao controle ineficaz das náuseas e vômitos agudos do ciclo atual ou anteriores (ALMEIDA, et al. 2015).

Já para a classificação de emetogenicidade dos medicamentos que compõem a quimioterapia é utilizada a divisão de alto grau emetogênico: >90% de incidência de vômito na ausência de profilaxia, moderado: 30 a 90%, baixo: 10 a 30% e mínimo: <10%, uma vez que, os fatores tidos como de risco para pacientes adultos como idade, raça e sexo, ainda não foram determinados de forma conclusiva para pacientes pediátricos (ALMEIDA, et al. 2015; DUPUIS, et al. 2016; HESKETH, et al. 2017; PATEL, et al. 2017; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015; SING, et al. 2019; MORA, et al., 2019).

A terapêutica farmacológica para prevenir e controlar náuseas e êmese decorrentes do uso dos quimioterápicos é baseado na utilização de medicamentos antieméticos e a prevenção deve acontecer já no primeiro ciclo de tratamento, a fim de diminuir a frequência desses efeitos em ciclos posteriores, a possibilidade de internações hospitalares, e conseqüente elevação dos gastos para as instituições (ALMEIDA, et al. 2015; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

Desse modo, uma forma de prevenir a ocorrência de tais sintomas e garantir a proteção e a recuperação dos pacientes, é através dos cuidados e da assistência farmacêutica, assegurando a melhor terapia de maneira racional e integral em todas as etapas do tratamento quimioterápico, de acordo com Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2016). Assim, por meio da estruturação de uma nota técnica, apresentando um protocolo de manejo de náuseas e êmese, baseado em práticas atuais, permitindo o melhor controle desses sintomas.

Diante dos expostos, foram utilizadas as evidências e diretrizes publicadas por centros de referência internacionais, chamados de guias de prática clínica ou *guidelines*, que auxiliam os profissionais de saúde em suas decisões farmacoterapêuticas, publicando orientações em relação ao manejo adequado das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, possibilitando uma resposta apropriada no tratamento quimioterápico (SANTOS; BARROS; PRADO, 2015, p. 148; SING et al. 2019).

Posto isso, a estruturação e apresentação da nota técnica com o plano de manejo de náuseas e êmese, servirá como ferramenta de apoio para a padronização das prescrições médicas e avaliação destas pela equipe de farmacêuticos clínicos oncológicos. Desse modo, essa nota permitirá um controle mais efetivo de náuseas

e êmese, já que, como citado por SANTOS; BARROS; PRADO, 2015; a pouca aceitação/utilização dos *guidelines* na prática clínica diária faz com que tais sintomas ainda sejam temidos entre os pais/acompanhantes e pacientes com câncer.

## **FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS**

Serão apresentadas as principais informações dos medicamentos que compõem o Plano de Utilização de Antieméticos e em seguida, o Quadro 1, com a descrição técnica dos mesmos.

Os antagonistas de 5-HT<sub>3</sub> (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona)

### **Granisetrona**

Potente antiemético e antagonista altamente seletivo dos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT<sub>3</sub>). Estudos com substâncias marcadas radioativamente demonstraram que possui uma afinidade insignificante com outros tipos de receptores, incluindo sítios de ligação de 5-HT e dopamina D<sub>2</sub>.

Apresenta extensa distribuição, com um volume médio de aproximadamente 3L/kg; a ligação a proteínas plasmáticas é de aproximadamente 65%. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 9 horas, com uma ampla variação interindividual.

A farmacocinética intravenoso não demonstrou desvios marcantes da farmacocinética linear em doses terapêuticas de até 4 vezes a dose intravenosa recomendada. A concentração plasmática não está claramente correlacionada à eficácia antiemética. O benefício clínico pode ser conseguido mesmo quando não é detectável no plasma.

### **Reações adversas**

Muito comum: cefaleia e constipação

Comum: Aumento de transaminases hepáticas

Incomum: Síndrome de serotonina, Prolongamento do intervalo QT, *Rash*, Reações de hipersensibilidade, ex. anafilaxia, urticária.

### **Contraindicações**

Pacientes com conhecida hipersensibilidade a granisetrona ou a qualquer um de seus excipientes.

### **Advertências e Precauções**

Uma vez que a granisetrona pode reduzir a motilidade intestinal, os pacientes que apresentam evidências de obstrução intestinal subaguda devem ser cuidadosamente monitorizados após sua administração.

Assim como em outros antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, casos de alterações eletrocardiográficas, incluindo prolongamento do intervalo QT, foram observados. Estas alterações eletrocardiográficas foram leves, em geral sem relevância clínica e especificamente sem evidência de pró-arritmia. No entanto, em pacientes com arritmias preexistentes ou distúrbios da condução cardíaca, isto pode levar a consequências clínicas. Portanto, deve-se tomar cuidado em pacientes com comorbidades cardíacas, sob quimioterapia cardiotóxica e/ou anormalidades eletrolíticas concomitantes.

Foi relatada sensibilidade cruzada entre antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>. Assim como em outros antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, casos de síndrome da serotonina (incluindo condição mental alterada, disfunção autonômica e anormalidades neuromusculares) foram relatados após o uso concomitante e outros medicamentos serotoninérgicos. Se o tratamento concomitante com granisetrona e outros medicamentos serotoninérgicos for clinicamente justificado, é aconselhável observação apropriada deste paciente.

Deve ser prescrito apenas nas doses e indicações recomendadas. Em estudos pré-clínicos, doses mais elevadas induziram a proliferação celular no fígado de ratos e tumores hepatocelulares em ratos e camundongos, vide item “Características Farmacológicas – Segurança pré-clínica”.

**Crianças:** é utilizado no tratamento e prevenção das náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia, com doses adequadas ao peso corporal (vide item “Posologia”). Não existe experiência no uso injetável na prevenção e tratamento de náusea e vômito pós-operatórios em crianças. Consequentemente, não é recomendado para o tratamento de náusea e vômito pós-operatórios nesta faixa etária.

**Pacientes com insuficiência renal ou hepática:** nenhuma recomendação especial se aplica àqueles pacientes com insuficiência renal ou hepática.

### **Ondansetrona**

A ondansetrona é um potente antagonista, altamente seletivo, dos receptores 5-HT<sub>3</sub>. Seu mecanismo de ação no controle da náusea e do vômito ainda não é bem conhecido. Os agentes quimioterápicos e a radioterapia podem causar liberação de 5-HT no intestino delgado, iniciando um reflexo de vômitos pela ativação dos aferentes vagais nos receptores 5-HT<sub>3</sub>. A ondansetrona bloqueia o início desse

reflexo. A ativação dos aferentes vagais pode ainda causar liberação de 5-HT em área extrema localizada no assoalho do quarto ventrículo, e isso também pode promover vômitos através de um mecanismo central.

Desse modo, o efeito da Ondansetrona no controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia citotóxica e radioterapia se deve ao antagonismo da droga aos receptores 5-HT<sub>3</sub> dos neurônios do sistema nervoso periférico e sistema nervoso central.

O cloridrato de ondansetrona injetável possui um rápido início de ação, e por isso pode ser administrado imediatamente antes da quimioterapia.

### **Reações adversas**

**Reação muito comum:** cefaleia.

**Reações comuns:** sensação de calor ou rubor; constipação; reações no local da injeção intravenosa.

**Reações incomuns:** convulsão; transtornos do movimento (inclusive distúrbios extrapiramidais, tais como crises oculógiras, reações distônicas e discinesia, observados sem evidências definitivas de persistência de sequelas clínicas); arritmias; dor torácica, com ou sem depressão do segmento ST; bradicardia; hipotensão; soluços; aumento assintomático de testes funcionais hepáticos (essas reações foram observadas em pacientes submetidos à quimioterapia com cisplatina).

### **Contraindicações**

A Ondansetrona é contraindicada a pacientes que apresentam hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da fórmula. Tendo como base os relatos de hipotensão profunda e perda de consciência quando cloridrato de ondansetrona foi administrado com cloridrato de apomorfina, o uso concomitante dessas substâncias é contraindicado.

### **Advertências e Precauções**

Há relatos de reações de hipersensibilidade em pacientes que já apresentaram esse tipo de reação a outros antagonistas seletivos de receptores 5-HT<sub>3</sub>.

A ondansetrona prolonga o intervalo QT de maneira dose-dependente. Recomenda-se evitar o uso de ondansetrona em pacientes com síndrome do QT longo congênito. Deve ser administrado com precaução em pacientes que possuem ou podem desenvolver prolongamento do QTc. Essas condições incluem pacientes

com distúrbios eletrolíticos, pacientes com a síndrome do QT longo congênitos, ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento QT ou distúrbios eletrolíticos.

Hipocalemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de ondansetrona.

Síndrome serotoninérgica tem sido descrita após o uso concomitante de cloridrato de ondansetrona e outros fármacos serotoninérgicos. Se o tratamento concomitante com outras drogas serotoninérgicas é clinicamente justificado, é recomendada a observação apropriada do paciente.

A monitorização cardíaca (eletrocardiograma) deve ser considerada em pacientes com anormalidades eletrolíticas (como hipocalemia ou hipomagnesemia), insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias ou pacientes que tomam outros medicamentos que levam ao prolongamento do intervalo QT com base no julgamento do tratamento médico.

Tendo-se em vista que a ondansetrona aumenta o tempo de trânsito no intestino grosso, pacientes com sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorados após a administração.

A ondansetrona injetável não deve ser administrada na mesma seringa nem infundida com qualquer outra medicação. A ondansetrona injetável deve ser administrada somente com soluções de infusão recomendadas. Em testes psicomotores, ondansetrona não comprometeu o desempenho do paciente nessas atividades nem causou sedação.

### **Palonosetrona**

O netupitano é um antagonista seletivo dos receptores da substância P/neuroquinina (NK1) humana. A palonosetrona é um antagonista do receptor de 5-HT<sub>3</sub> com uma forte afinidade de ligação para este receptor e pouca ou nenhuma afinidade para outros receptores.

#### **Reações adversas**

**Reações comuns:** Cefaleia, constipação, fadiga.

**Reações incomuns:** Neutropenia, leucocitose, diminuição do apetite, insônia, tontura, vertigem, bloqueio atrioventricular de primeiro grau, cardiomiopatia, distúrbio de condução, hipertensão, soluço, alopecia, urticária, astenia.

### **Contraindicações**

A Palonosetrona é contraindicada para pacientes com hipersensibilidade a qualquer adjuvante da apresentação do medicamento.

### **Advertências e Precauções**

**Hipersensibilidade:** Reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, foram relatadas com ou sem hipersensibilidade conhecida a outros antagonistas do receptor de 5-HT<sub>3</sub>.

**Síndrome serotoninérgica:** o desenvolvimento desta foi relatado com antagonistas do receptor de 5-HT<sub>3</sub>. A maioria dos relatos está associada ao uso concomitante de medicamentos serotoninérgicos. Alguns dos casos relatados foram fatais. A síndrome serotoninérgica também foi relatada com superdose de outro antagonista isolado do receptor de 5-HT<sub>3</sub>.

**Constipação:** uma vez que a palonosetrona pode aumentar o tempo de trânsito do intestino grosso, pacientes com histórico de constipação ou sinais de obstrução intestinal subaguda devem ser monitorados após a administração.

**Prolongamento de intervalo QT:** contém um antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub>, deve-se ter cautela ao se usar concomitantemente com medicamentos que aumentam o intervalo QT ou em pacientes que possuem ou tem tendência a desenvolver prolongamento do intervalo QT. Essas condições incluem pacientes com histórico pessoal ou familiar de prolongamento de QT, anormalidades eletrolíticas, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmia, distúrbios de condução e em pacientes que estejam utilizando medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levem a prolongamento do intervalo QT ou anormalidades eletrolíticas.

Hipocalemia e hipomagnesemia devem ser corrigidas antes da administração de Palonosetrona.

Este produto não deve ser utilizado após a quimioterapia para prevenir náusea e vômito tardios, se não associado com outra administração de quimioterápico. Não deve ser utilizado após a quimioterapia para tratar náusea e vômito tardios.

Deve-se ter cautela em pacientes com comprometimento hepático grave, uma vez que dados disponíveis nesses pacientes são limitados.

Palonosetrona deve ser utilizado com cautela em pacientes que estejam recebendo tratamento oral concomitante com medicamentos que são metabolizados



principalmente pela CYP3A4 e com faixa terapêutica estreita, como ciclosporina, tacrolimo, sirolimo, everolimo, alfentanila, diergotamina, ergotamina, fentanila e quinidina.

Alguns fabricantes têm como excipientes sorbitol e sacarose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem utilizar este medicamento. Também pode conter traços de lecitina derivada de soja. Portanto, pacientes com hipersensibilidade conhecida a amendoim ou soja devem ser monitorados para possíveis sinais de reação alérgica.

**Insuficiência Hepática:** não são necessários ajustes de dose para este medicamento para pacientes com insuficiência hepática leve a moderada (Escore 5-8 de Child-Pugh). Evitar o uso em pacientes com insuficiência hepática grave.

**Insuficiência Renal:** não são necessários ajustes de dose para pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Evitar o uso de palonosetrona em pacientes com insuficiência renal grave ou doença renal em estágio terminal.

## **Dexametasona**

A Dexametasona é destinada ao tratamento de condições nas quais os efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores dos corticosteroides são desejados, especialmente para tratamento intensivo durante períodos mais curtos. Esse medicamento é um corticosteroide potente, altamente eficaz e versátil, que por ser uma verdadeira solução, pode ser administrado pela via endovenosa, intramuscular, intra-articular ou intrabursal.

É um dos mais ativos glicocorticoides, sendo aproximadamente 25 a 30 vezes mais potente do que a hidrocortisona. Em doses anti-inflamatórias equipotentes a dexametasona é quase completamente isenta da propriedade retentora de sódio da hidrocortisona e dos seus derivados intimamente relacionados a ela. A meia-vida de eliminação é de 1,88 a 2,23 horas.

### **Reações adversas**

As reações abaixo são descritas na literatura, mas sem dados da frequência de ocorrência:

**Distúrbios hidroeletrólíticos:** retenção de sódio, retenção de líquido, insuficiência cardíaca congestiva em pacientes suscetíveis, perda de potássio, alcalose hipocalêmica, hipertensão.

**Musculoesqueléticos:** fraqueza muscular, miopatia esteroide, perda de massa muscular, osteoporose, fraturas por compressão vertebral, necrose asséptica das cabeças femorais e umerais, fratura patológica dos ossos longos, ruptura de tendão.

**Gastrintestinais:** úlcera péptica com eventual perfuração e hemorragia, perfuração de intestino grosso e delgado, particularmente em pacientes com doença intestinal inflamatória, pancreatite, distensão abdominal, esofagite ulcerativa.

**Dermatológicos:** retardo na cicatrização de feridas, adelgaçamento e fragilidade da pele, petéquias e equimoses, eritema, hipersudorese, pode suprimir as reações aos testes cutâneos, ardor ou formigamento, outras reações cutâneas, tais como dermatite alérgica, urticária, edema angioneurótico.

**Neurológicos:** convulsões, aumento da pressão intracraniana com papiledema (pseudotumor cerebral), geralmente após tratamento, vertigem, cefaleia, distúrbios psíquicos.

**Endócrinos:** irregularidades menstruais, desenvolvimento de estado cushingoide, supressão do crescimento da criança, ausência da resposta secundária adrenocortical e hipofisária, particularmente por ocasião de situação estressante, tais como traumas, cirurgias ou enfermidades, diminuição da tolerância aos carboidratos, manifestação do diabetes melito latente, aumento das necessidades de insulina ou de agentes hipoglicemiantes orais no diabete, hirsutismo.

**Oftálmicos:** catarata subcapsular posterior, aumento da pressão intraocular, glaucoma, exoftalmo.

**Metabólicos:** balanço nitrogenado negativo devido ao catabolismo protéico.

**Cardiovasculares:** ruptura do miocárdio após infarto recente do miocárdio, cardiomiopatia hipertrófica em crianças nascidas abaixo do peso.

### **Contraindicações**

Dexametasona é contraindicada em infecções fúngicas sistêmicas. Hipersensibilidade a sulfitos ou qualquer outro componente desta medicação. E em caso de administração de vacina de vírus vivo

### **Advertências e Precauções**

O fosfato dissódico de dexametasona contém bissulfito de sódio, um sulfito que pode provocar reações alérgicas, inclusive sintomas de anafilaxia e episódios asmáticos com risco de vida ou menos severos em alguns indivíduos suscetíveis. A prevalência global de sensibilidade a sulfito na população em geral é desconhecida

e provavelmente baixa. A sensibilidade a sulfito é encontrada mais frequentemente em indivíduos asmáticos que os não asmáticos.

Os corticosteroides podem exacerbar as infecções fúngicas sistêmicas e, portanto, não devem ser usados na presença de tais infecções, a menos que sejam necessários para o controle de reações medicamentosas devido à anfotericina B.

Doses médias e altas de hidrocortisona ou cortisona podem causar elevação da pressão arterial, retenção de sal e água e maior excreção de potássio. Tais efeitos são menos prováveis com os derivados sintéticos, salvo quando se utilizam altas doses. Pode ser necessária a restrição dietética de sal e suplementação de potássio. Todos os corticosteroides aumentam a excreção de cálcio.

Insuficiência adrenocortical secundária induzida por drogas pode resultar da retirada muito rápida de corticosteroide e pode ser minimizada pela redução posológica gradual. Este tipo de insuficiência relativa pode persistir por meses após a cessação do tratamento. Por isso, em qualquer situação de estresse que ocorra durante esse período, deve-se reinstaurar a terapia corticosteroide ou aumentar a posologia em uso.

Dada à possibilidade de prejudicar a secreção mineralocorticoide, deve-se administrar conjuntamente sal e/ou mineralocorticoide. Após terapia prolongada, a retirada dos corticosteroides pode resultar em sintomas de síndrome da retirada de corticosteroides, compreendendo febre, mialgia, artralgia e mal-estar. Isso pode ocorrer mesmo em pacientes sem sinais de insuficiência suprarrenal.

Devido à ocorrência de raros casos de reações anafilactoides em pacientes sob tratamento corticosteroide por via parenteral, deve tomar medidas de precaução apropriadas antes da administração, especialmente quando o paciente tem antecedentes de alergia a qualquer medicamento.

Nos pacientes com hipotireoidismo e nos cirróticos há maior efeito dos corticosteroides. Os corticosteroides podem mascarar alguns sinais de infecção e novas infecções podem aparecer durante o seu uso. Os corticosteroides podem ativar amebíase latente ou estrogiloidíase ou exacerbar a moléstia ativa. Portanto, é recomendado excluir a amebíase latente ou ativa e a estrogiloidíase antes de iniciar a terapia com corticosteroide em qualquer paciente sob o risco ou com sintomas sugestivos dessas condições.

O uso prolongado dos corticosteroides pode produzir catarata subcapsular posterior, glaucoma com possível lesão do nervo óptico e estimular o

desenvolvimento de infecções oculares secundárias devidas a fungos ou vírus. Os corticosteroides devem ser usados com cuidado em pacientes com herpes simples oftálmico devido à possibilidade de perfuração corneana.

As crianças de qualquer idade, em tratamento prolongado com corticosteroides, devem ser cuidadosamente observadas quanto ao seu crescimento e desenvolvimento. Deve-se evitar a injeção local de esteroide em área infectada. É necessário o exame adequado de qualquer líquido presente na articulação, a fim de se excluir processos sépticos.

### **Fosaprepitanto Dimeglumina**

O fosaprepitanto dimeglumina é uma pró-droga do aprepitanto, e os efeitos antieméticos são atribuídos ao aprepitanto. O aprepitanto possui mecanismo de ação exclusivo: trata-se de um antagonista seletivo com alta afinidade pelos receptores da substância P neurocinina 1 (NK1).

Ensaio de contrasseleção mostraram que o aprepitanto foi, no mínimo, 3.000 vezes mais seletivo pelo receptor da NK1 do que por outros sítios receptores enzimáticos, transportadores, de canais de íon, incluindo os receptores de dopamina e serotonina alvos de terapias para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (NVIQ) existentes.

Demonstrou-se em estudos pré-clínicos que os antagonistas do receptor da NK1 inibem os vômitos induzidos por agentes quimioterápicos citotóxicos, tais como a cisplatina, por ação central. Os exames PET (sigla em inglês para Tomografia por Emissão de Pósitron) realizados nos estudos pré-clínicos e clínicos com o aprepitanto demonstraram que esse fármaco penetra o cérebro e ocupa os receptores de NK1 cerebrais.

Os estudos pré-clínicos demonstram que o aprepitanto apresenta atividade central de longa duração, inibe as fases aguda e tardia das êmese induzidas por cisplatina e aumenta a atividade antiemética da ondansetrona (um antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub>) e da dexametasona (um corticosteroide) contra êmese induzidas pela cisplatina.

#### **Reações adversas**

**Reações comuns:** redução de apetite, soluços, dispepsia, fadiga, TGO alterada, constipação.

**Reações incomuns:** ansiedade, tontura, sonolência, palpitações, mal-estar.

### **Contraindicações**

Esse medicamento é contraindicado para pacientes hipersensíveis ao fosaprepitanto dimeglumina injetável, aprepitanto, polissorbato 80 ou qualquer outro componente do produto.

O fosaprepitanto dimeglumina injetável não deve ser usado concomitantemente com pimozida, terfenadina, astemizol ou cisaprida. A inibição da isoenzima 3A4 (CYP 3A4) do citocromo P450 pelo aprepitanto pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, o que pode causar reações graves ou potencialmente fatais.

### **Advertências e Precauções**

Como o fosaprepitanto é rapidamente convertido a aprepitanto (inibidor fraco a moderado da CYP3A4), o fosaprepitanto deve ser usado com cautela em pacientes que recebem concomitantemente produtos medicinais administrados por via oral que são primariamente metabolizados pela CYP3A4; alguns agentes quimioterápicos são metabolizados pela CYP3A4. A inibição fraca da CYP3A4 pelo fosaprepitanto 150mg pode resultar em elevação da concentração plasmática destes produtos quando administrados concomitantemente por via oral.

Reações de hipersensibilidade imediata incluindo rubor, eritema, dispneia e anafilaxia/ choque anafilático ocorreram durante ou logo após a infusão do fosaprepitanto. Essas reações de hipersensibilidade em geral responderam à descontinuação da infusão e administração de terapia apropriada. Não se recomenda reiniciar a infusão em pacientes que apresentem reações de hipersensibilidade.

Reações infusionais severas, incluindo tromboflebite e vasculite, foram reportadas com concomitante administração de quimioterapia vesicante (por exemplo, baseada em antraciclina) particularmente quando associada com extravasamento. Necrose também foi reportada em alguns pacientes com quimioterapia vesicante concomitante.

A administração concomitante de fosaprepitanto com varfarina pode resultar em diminuição clinicamente significativa do INR (Razão Normalizada Internacional) do tempo de protrombina. Em pacientes sob tratamento crônico com a varfarina, o tempo de protrombina (INR) deve ser atentamente monitorado no período de 2 semanas, particularmente no período de 7 a 10 dias após o início do fosaprepitanto em cada ciclo de quimioterapia.

**Quadro 1 - Descrição técnica dos medicamentos recomendados para prevenção, o controle e tratamento de náuseas e vômitos em criança e adolescentes em tratamento oncológico.**

Classe medicamentosa	Princípio ativo	Via de administração	Posologia	Uso contínuo Sim ou Não?	Duração (Dias, Meses, Anos ou Uso contínuo/ Indeterminado)	Registro da Anvisa (Válido, Caduco ou Cancelado)	Indicação em conformidade com a aprovada no registro da Anvisa?	Medicamento oncológico?	O uso do medicamento está previsto em protocolo terapêutico nacional?	Disponibilidade no SUS?	Existe Genérico ou Similar
Antagonista de 5-HT3	Ondansetrona	EV, IM e VO	4mg/2mL, 8mg/4mL e 4 e 8mg	NÃO	Dias	Válido	Sim	Não	SIM Edição 2010	NÃO Renome 20 (apenas VO), Remume 2018: todas as apresentações	SIM
	Granisetrona	EV	1 a 3mg (10 a 40 mcg/kg)							NÃO Renome/ Remume	
	Palonosetrona	EV, VO	0,075mg/1,5mL e 0,25mg/5mL e 300 mg netupitanto + 0,56 mg cloridrato palonosetrona								
Glicocorticoide sistêmico	Dexametasona	EV, VO	2 e 4mg/mL 0,5 ; 0,75 e 4mg	NÃO	Dias	Válido	Não	SIM Edição 2010	SIM Renome/ Remume	SIM	
Antagonista da neurocinina 1 (NK1)	Aprepitanto	EV	150mg						SIM	NÃO Renome/ Remume	SIM

Custo da Tecnologia	Laboratório	Marca Comercial	Apresentação	Preço de Fábrica R\$	Preço Máximo de Venda ao Consumidor R\$ ICMS 18%/ 30 dias	Dose diária recomendada/ 30 dias
Ondansetrona	Biolab Cristalia, Blau, Halaxistar	Bienn Direct, Jofix, Listo, Nausebron, Ontrax, Ondansetrona	Comp. revest./desint. oral(4,8mg) Intramuscular, Endovenosa (4mg/2mL, 8mg/4mL)	31,00/AMP	44,00/AMP	SC ≥0,6m <sup>2</sup> ≤1,2m <sup>2</sup> =D1: 5mg/m <sup>2</sup> IV + 4mg VO após 12h. D2/6: 4mg vo 12/12h  >1,2m <sup>2</sup> =D1: 5 ou 8 mg/ m <sup>2</sup> iv + 8 mg vo após 12h. D2/6: 8mg vo 12/12h  >10 kg= D1: 0,15 mg/kg iv 4/4h (Até 3 doses) D2/6:4mg vo 12/12h
Granisetrona	União Química, Roche Eurofarma Fresenius,Hypofarma	Kytril, Grandax, Granisetrona	1mg/mL e 3mg/mL Ampola	100,41/AMP	NÃO CONSTA	1 a 3mg (10 a 40 mcg/kg de peso)
Palonosetrona	Helsinn/Mundipharma Brasil, ScheringPlough/Pierre Fabre, Accord/Intas, Chemicaltech	Akynzeo, Onicit, Palocyt, Palonosetrona	Cápsula (300 mg de netupitanto e 0,56 mg de cloridrato de palonosetrona), Endovenosa (0,075mg/1,5mL e 0,25mg/5mL)	591,00	NÃO CONSTA	20 mcg/kg (a dose máxima total não deve exceder 1.500 mcg)
Dexametasona	União Química, Aché, Blau, Hypofarma, Farmace	Unidexa, Decadron, Metaxon, Fosfato dissódico de dexametasona	Solução injetável 2 mg/mL e 4 mg/mL	2mg/mL= 4,90 4mg/mL=7,5 0	2mg/mL= 8,60 4mg/mL= 12,20	
Aprepitanto	Merck Sharp & Dohme Farm., Dr. Reddy's Farm. do Brasil Ltda	Emend Aprepitanto	EV 150mg	324,60	903,18	150mg/ 1x no 1° dia

Fonte: ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

## EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foi realizado um levantamento e os estudos avaliados, divulgados pelas principais associações que estudam o tema, apresentados a seguir, Quadro 2, os quais expõem resultados clinicamente relevantes para o paciente pediátrico.

**Quadro 2 - Caracterização dos estudos analisados.**

Local do estudo	Título do artigo	Autores	Objetivo do estudo	Principais resultados/conclusões
Centro de Oncologia Pediátrica Hematológica, Sul da Índia	Palonosetron is a Better Choice Compared With Ondansetron for the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting (CINV) in a Resource-limited Pediatric Oncology Center: Results From a Randomized Control Trial	Chaudhary NK et al. 2019	Comparar a eficácia, segurança e custo-efetividade da palonosetrona em relação à Ondansetrona.	A Palonosetrona mostrou resultados comparáveis a Ondansetrona, porém apresentou vantagem econômica na sua utilização.
Canadá, China, Estados Unidos e Holanda	2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children.	Dupuis, L L et al. 2016	Atualizar as recomendações realizadas em 2009, através de estudos randomizados, para prevenção de êmese aguda induzida por quimioterapia em crianças.	Recomenda um antagonista 5-HT3 (granisetrona, ondansetrona, palonosetrona ou tropisetrona) + Dexametasona + Aprepitanto para crianças recebendo quimioterapia de alta ou moderada emetogenicidade. Para quimioterapia de baixa emetogenicidade, um antagonista de 5-HT3 é recomendado.
Estados Unidos	Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update.	Hesketh P J et al. 2017.	Revisão sistemática para atualização da diretriz da <i>American Society of Clinical Oncology (ASCO)</i> sobre o uso de antieméticos em oncologia.	Recomenda para alto grau emetogênico: antagonista 5-HT3, Dexametasona e Aprepitanto. Moderado: antagonista 5-HT3 e Dexametasona. Baixo: antagonista 5-HT3
Coréia, Estados Unidos e Holanda	Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric subjects: An analysis by age group.	KANG, H J et al. 2018	Verificar a resposta do uso do Aprepitanto com Ondansetrona comparado com placebo e Ondansetrona em crianças de entre 6 meses e 17 anos.	O Aprepitanto foi superior para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia do tipo tardia, além de eficaz e seguro, com o uso durante 3 dias, em indivíduos pediátricos
Espanha, Chile e Estados Unidos	Pharmacokinetics/pharmacodynamics, safety, and tolerability of fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients.	MORA, J et al. 2019	Comparar, utilizando dados de adultos, o perfil farmacológico, segurança e tolerabilidade do Fosaprepitanto administrado com Ondansetrona, com/sem Dexametasona em crianças de até 17 anos.	O Fosaprepitanto foi bem tolerado, necessitando de doses maiores para o controle em pacientes menores de 12 anos.
Brasil	Aprepitant in pediatric patients using moderate and highly emetogenic protocols: a systematic review and meta-	OKUMURA LM et al. 2017.	Revisar a eficácia e segurança do Aprepitanto em combinação com	A terapia tripla diminuiu o risco de vômitos induzidos por quimioterapia, sem aumentar a ocorrência de



	analyses of randomized controlled trials		Ondansetrona e Dexametasona em crianças e adolescentes em quimioterapia moderada a altamente emetogênica.	neutropenia febril. No entanto, estudos futuros devem se concentrar na avaliação de fatores de risco para náuseas e vômitos, pois muitos pacientes não obtiveram uma resposta antiemética completa.
Canadá e Estados Unidos	Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update.	PATEL P et al. 2017	Atualizar as diretrizes de prática clínica de 2013, baseadas em revisões sistemáticas.	Recomenda para alto grau emetogênico: antagonista 5-HT3, Dexametasona e Aprepitanto. Moderado: antagonista 5-HT3 e Dexametasona. Na impossibilidade do uso da Dexametasona, recomenda a Palonosetrona e Aprepitanto ou apenas a Palonosetrona para ambos os graus emetogênicos.
Canadá	Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review.	POLITO S et al. 2018	Descrever a segurança e eficácia da Nabilona administrada a pacientes pediátricos para prevenir náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia.	O controle agudo das náuseas e vômitos, da nabilona como parte de seu regime antiemético foi pobre. Recomenda a continuidade das pesquisas.
Canadá, Estados Unidos e Reino Unido	Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline.	SING EPC et al. 2019	Revisão sistemática para a recomendação e seleção apropriada da profilaxia antiemética em pacientes oncológicos pediátricos.	Recomenda para alto grau emetogênico: antagonista 5-HT3, Dexametasona e Aprepitanto. Moderado: antagonista 5-HT3 e Dexametasona ou a Palonosetrona. Baixo: antagonista 5-HT3. Na ausência de dados pediátricos, utilizar dados dos pacientes adultos.

**Fonte:** Dados da pesquisa (2021).

Com a análise dos trabalhos citados anteriormente, observa-se que são várias as classes medicamentosas aplicáveis no controle de náuseas e êmese induzida pela quimioterapia na pediatria, estando baseadas nos diferentes graus emetogênicos dos medicamentos. Baseando-se nesses trabalhos, se chega ao protocolo apresentado abaixo (Quadro 3), que traz uma reunião com os melhores resultados clínicos para a pediatria, obtidos pelos centros de referência internacionais. Contudo, os medicamentos, Palonosetrona e Aprepitanto, não fazem parte dos medicamentos fornecidos pelo SUS e apresentam alto valor agregado, restringindo seu uso.

**Quadro 3** - Plano de utilização dos medicamentos antieméticos baseado no potencial emetogênico dos quimioterápicos e os respectivos medicamentos indicados para prevenção e controle de náuseas e vômito de acordo com a idade e utilização de dexametasona.

Potencial Emetogênico da Quimioterapia	< 6 meses de idade e Dexametasona permitida	< 6 meses de idade e Dexametasona não for permitida	> 6 meses de idade	> 6 meses de idade e Dexametasona não for permitida
<b>ALTO</b>	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona) e Dexametasona	Palonosetrona	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona), Dexametasona e Aprepitanto	Palonosetrona e Aprepitanto
<b>MODERADO</b>	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona ou Ondansetrona) e Dexametasona	Palonosetrona	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona, Ondansetrona ou Palonosetrona) e Aprepitanto	
<b>BAIXO</b>	Antagonista de 5-HT3 (Granisetrona ou Ondansetrona)			
<b>MÍNIMO</b>	Não é necessária terapia profilática antiemética			

**Fonte:** Adaptado de Hesketh et al. (2017); Patel et al. (2017) e Sing et al. (2019).

Essa proposta de protocolo antiemético visa melhorar e garantir a aplicação em todas as prescrições de quimioterapia, auxiliando a equipe da farmácia oncológica no momento da avaliação clínica da prescrição, uma vez que a farmácia realiza a última barreira de erros na prescrição antes da administração dos medicamentos, garantindo dessa forma, a melhoria do serviço e, principalmente, a qualidade de vida dos pacientes e pais/acompanhantes.

Assim, com o farmacêutico oncológico garantindo a aplicação e o uso correto da terapia antiemética, principalmente no início das sessões de quimioterapia, além de evitar as reações agudas e/ou tardias, evita-se as reações antecipatórias em ciclos futuros, devido o controle ineficaz em ciclos anteriores, contribuindo na melhoria da qualidade de vida. Além disso, são evitadas novas internações resultantes do agravamento dessas reações adversas como a desnutrição, anorexia, desidratação e complicações emocionais como ansiedade e estresse (ALMEIDA *et al.* 2015; SANTOS; BARROS; PRADO, 2015).

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, RGL *et al.* O Manejo da Êmese em uma Unidade Oncológica: a Necessidade da Intervenção Farmacêutica em Tempo Real. **Revista Brasileira de Cancerologia** [Internet], v. 61, n. 2, p. 115-21, jun. 2015. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/282>. Acesso em: 20 jan. 2020.
- BELÉM (Município). Classificação farmacológica medicamentos para dispensação nas unidades de conforme local de acesso. Relação Municipal de Medicamentos REMUME 2018. **Diário Oficial do Município de Belém**, Belém, Ano LIX, n. 13.472, 7 mar. 2018. p. 10-16. Disponível em: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/180957177/dom-belem-07-03-2018-pg-10>. Acesso em: 15 jan. 2020.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2020**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 6 ago. 2020.
- BRASIL. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil**: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//incidencia-mortalidade-morbidade-hospitalar-por-cancer.pdf>. Acesso em: 13 maio 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Secretaria Executiva. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Brasília**, 2021. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA\\_CONFORMIDADE\\_2020\\_10\\_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762](http://antigo.anvisa.gov.br/documents/374947/6048620/LISTA_CONFORMIDADE_2020_10_v1.pdf/7b88a38f-1b2f-4768-b589-f62b4beb1762). Acesso em: 25 jan. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Protocolo de diagnóstico precoce para oncologia pediátrica** [recurso eletrônico]. Brasília, 2017. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo\\_diagnostico\\_](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_diagnostico_). Acesso em: 25 jan. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Regulação, Avaliação e Controle. Coordenação Geral de Sistemas de Informação. **Manual de bases técnicas da oncologia – SIA/SUS - sistema de informações ambulatoriais**. 26. ed. Brasília, 2019. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/manual-oncologia-26a-edicao.pdf>. Acesso em: 15 ago. 2020.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2020** [recurso eletrônico]. Brasília, 2020. Disponível em:

[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_medicamentos\\_rename\\_2020.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf). Acesso em: 25 jan. 2020.

CHAUDHARY, NK *et al.* Palonosetron is a Better Choice Compared With Ondansetron for the Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting (CINV) in a Resource-limited Pediatric Oncology Center: Results From a Randomized Control Trial. **Journal of pediatric hematology/oncology**, v. 41, n. 4, p. 294-297, May 2019. DOI 10.1097/MPH.0000000000001357.

CLORIDRATO DE ONDANSETRONA. Solução injetável 2mg/mL. Farmacêutica Responsável: Cristal Mel Guerra e Silva. Ribeirão das Neves-MG: Hypofarma-Instituto de Hypodermia e Farmácia Ltda, 2021. 1 bula de remédio (15 p.).

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. **Serviços farmacêuticos diretamente destinados ao paciente, à família e à comunidade**: contextualização e arcabouço conceitual. Brasília, 2016.

DUPUIS, LL *et al.* 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. **Support Care Cancer**, v. 25, n. 1, p. 323-331, Jan. 2017. DOI 10.1007/s00520-016-3384-y.

HESKETH, PJ *et al.* Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. **Journal of Clinical Oncology**, v. 35, n. 28, p. 3240–3261, 2017. DOI 10.1200/JCO.2017.74.4789.

KANG, HJ *et al.* Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric subjects: An analysis by age group. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 65, n. 10, p. 1-8, 2018. DOI 10.1002/pbc.27273.

MORA, J *et al.* Pharmacokinetics/pharmacodynamics, safety, and tolerability of fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 66, n. 6, p. 1–11, 2019. DOI 10.1002/pbc.27690.

MUTTI, CF *et al.* Perfil Clínico-epidemiológico de Crianças e Adolescentes com Câncer em um Serviço de Oncologia. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 293-300, set. 2018. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/%25a>. Acesso em 15 set. 2020.

OKUMURA, LM *et al.* Aprepitant in pediatric patients using moderate and highly emetogenic protocols: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, p. 1108 - 1117, May 2017. DOI 10.1111/bcp.13193.

PATEL, P *et al.* Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 64, n. 10, p. 1-12, Oct. 2017. DOI 10.1002/pbc.26542.

POLITO, S *et al.* Safety and efficacy of nabilone for acute chemotherapy induced vomiting prophylaxis in pediatric patients: A multicenter, retrospective review. **Pediatric Blood and Cancer**, e. 27374, p. 1-5, Dec. 2018. DOI 10.1002/pbc.27374.

QUEIROGA, HM *et al.* Avaliação de náusea e vômito em pacientes sob quimioterapia em uma Unidade de Alta Complexidade Saúde de Vitória da Conquista/BA. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v. 19, p. 126-132, 2017. Disponível em: <https://periodicos.ufes.br/rbps/article/view/19812>. Acesso em: 15 ago. 2020.

SANTOS, SLF; BARROS, KBN; PRADO, RMS. Utilização de medicamentos antieméticos em oncologia pediátrica: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, Vitória, v. 17, n. 3, p. 141-150, jul/set. 2015.

SING, EPC *et al.* Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline. **Pediatric Blood and Cancer**, v. 66, n. 5, p. 1-7, 2019.