

## **ANALISE COMPARATIVA DA TERAPIA COM ANTIEMÉTICOS EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA NOS HOSPITAIS ÁLVARO ALVIM E BENEFICÊNCIA PORTUGUESA NO MUNICÍPIO DE CAMPOS DOS GOYTACAZES, RJ**

**Juliana Cordeiro de Carvalho<sup>1</sup>**  
Graduanda em Farmácia da FMC

**Daniel José Matos de Medeiros Lima<sup>2</sup>**  
Professor de Medicina UniRedentor

**Anderson Nunes Teixeira<sup>3</sup>**  
Professor de Medicina UniRedentor

**Miguel de Lemos Neto<sup>4</sup>**  
Professor de Medicina UniRedentor

**Pedro Celso Braga Alexandre<sup>5</sup>**  
Professor de Medicina UniRio

### **Resumo**

O câncer é uma doença que afeta as células sadias do corpo, as células sofrem um crescimento desordenado, essa divisão rápida torna-se agressiva, levando a formação de tumores, podendo lesar órgãos e tecidos e levarem a metástases. Há vários quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer, a maioria leva a efeitos adversos como o vômito e a náusea causada pelos agentes citotóxicos. Os antieméticos são utilizados como adjuvantes no tratamento do câncer, para combater a náusea causada por eles e melhorar a qualidade de vida dos pacientes submetidos a essa terapia. O objetivo do estudo foi comparar o tratamento com antineoplásicos e o fármaco antiemético administrado. Foram observados 60 pacientes com câncer de mama do sexo feminino com idades entre 18 e 65 anos, atendidos nos Hospitais Álvaro Alvim e Beneficência Portuguesa em Campos dos Goytacazes. As variáveis analisadas foram idade, sexo, raça, hospital, antineoplásico e antiemético empregado, sendo os dados coletados e registrados em um protocolo de pesquisa. Observou-se com o estudo que o uso da Ondansetrona utilizada pré-quimioterapia é eficaz sem precisar de outras associações de antieméticos.

**Palavras-chave:** Câncer de mama, Antiemético, Quimioterápico, Efeito Adverso.

## **Abstract**

Cancer is a disease that affects the healthy cells of the body, the cells undergo a disordered growth, this rapid division becomes aggressive, leading to tumor formation and may damage organs and tissues and lead to metastasis. There are several chemotherapy drugs used in cancer treatment, most leads to adverse effects such as vomiting and nausea caused by cytotoxic. Antiemetic agents are used as adjuvants in cancer treatment, to combat nausea caused by them and improve the quality of life of patients undergoing this therapy. The objective of the study is to compare the treatment of chemotherapy along with antiemetic administered. Pretends with work to improve knowledge about the use of antiemetics along with chemotherapy. It will be an observational study of 60 patients with breast cancer female aged between 18 and 65 years, treated in the Hospitals and Charitable Álvaro Alvim and Beneficência Portuguesa. As variables are age, sex, race, hospital and antineoplastic employee data will be collected and recorded in a protocol research. This project will serve 196/96 2012 version of CNS related to questions of ethics in research involving humans. It was observed that the study with the use of the pre-chemotherapy used Ondansetron is effective without other combinations of antiemetics.

**Keywords:** Breast Cancer, Antiemetic, Chemotherapy, Adverse Effect.

## **INTRODUÇÃO**

O câncer é caracterizado como um grupo de doenças em que ocorre um crescimento celular anormal nas células, formando uma massa celular denominado tumor. Esses tumores podem ser subdivididos em benignos quando as células tumorais crescem lentamente e são semelhantes às do tecido normal ou malignos quando as células crescem rapidamente e não são semelhantes às células que lhes deram origem e, sendo assim não respeitam a estrutura e funções do órgão onde estão crescendo, de acordo com *American Cancer Society*.

O câncer de mama consiste no desenvolvimento anormal das células da glândula mamária, que se multiplicam repetidamente até formarem um tumor. A mama é formada por tecido glandular, fibroso e por tecido gorduroso entre os lobos. Os tratamentos para o câncer de mama variam conforme o tipo e o estadiamento do câncer, os mais indicados são quimioterapia, radioterapia, hormonioterapia e cirurgia, que pode incluir a remoção do tumor

ou mastectomia. Os principais fatores de risco estão ligados a hormônios, idade, fatores reprodutivos, genéticos e hábitos de vida (INCA, 2013).

Os agentes antineoplásicos utilizados para o tratamento do câncer de mama visam a inibição do crescimento da massa tumoral, no controle desse crescimento e como efeito adverso esses antineoplásicos causam êmese nos pacientes que deles fazem uso (MOC, 2012). Os antineoplásicos mais utilizados no tratamento do câncer de mama são o Tamoxifeno e Ciclofosfamida.

O Tamoxifeno utilizado como hormonioterapia, ele funciona através da prevenção de estrogênio de ligação às células de câncer de mama e este bloqueio desestimula o crescimento das células prevenindo que o câncer volte. A Ciclofosfamida é usado no tratamento do câncer e atua impedindo a multiplicação e ação das células malignas no organismo. Ambos quimioterápicos possuem muitos efeitos adversos, os principais são as náuseas e vômitos que tanto incomodam os pacientes (SCHWARTZBERG *et al*, 2006). Para tentar amenizar esse efeito adverso utiliza-se a classe dos antieméticos para reduzir ou cessar a êmese.

Os agentes antieméticos são importantes como adjuvantes na quimioterapia do câncer para combater as náuseas e os vômitos provocados por numerosos agentes citotóxicos. As náuseas podem ocorrer a qualquer momento após a administração da quimioterapia, elas são classificadas em cinco categorias, antecipatório, aguda, atraso, avanço e refratário (BLOEHL-DAUM *et al*, 2006). Quando a êmese é de início tardio, ela ocorre após 24 horas de administração da quimioterapia, a de início agudo ocorre dentro de 24 horas após a administração da dose de quimioterapia. A êmese antecipatória ocorre quando o paciente tem a náusea antes da dose quimioterápica, que está atribuída a memória. A que ocorre após 5 dias depois da quimioterapia chama-se avanço, e a refratária ocorre nos ciclos da quimioterapia. A êmese é estimulada pela zona do gatilho (ZDQ) que fica na região postrema, coordenado por um centro do vômito que provocará a náusea. A zona do gatilho apresenta quimiorreceptores para dopamina (D2) e serotonina (5-HT3) que são os principais neurorreceptores envolvidos na resposta emética. Os antagonistas dos receptores 5-HT3 obtêm seu uso terapêutico com maior eficácia no tratamento de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. A utilização deste antagonista 5-HT3 pode levar a diarreia, constipação e uma leve dor de cabeça como efeito adverso (GOODMAN and GILMAN, 2006).

O fármaco comumente utilizado para essa classe de receptores 5-HT3 é a Ondansetrona. Os antagonistas dos receptores dopaminérgicos (D2) são de uso em geral para combater as náuseas, porém não são eficazes para náuseas e vômitos induzidos pela

quimioterapia. Os antagonistas dopaminérgicos atuam nos receptores D2 na zona do gatilho (ZDQ), o fármaco de escolha para este estudo e a Metoclopramida. O bloqueio dos receptores da dopamina resulta em reações extrapiramidais e sedação limitando a utilização deste fármaco. Os antagonistas dopaminérgicos têm um potencial um pouco inferior aos antagonistas serotoninérgicos (GOODMAN and GILMAN, 2006). Por outro lado, apesar dos fármacos antieméticos, a quimioterapia ainda continua sendo desagradável para o paciente pela complicação da êmese. Esses efeitos diminuem a qualidade de vida do paciente, o que pode resultar na não adesão ao tratamento ou até a diminuição da dose quimioterápica. A êmese está associada ao agente quimioterápico, as características do paciente como idade e sexo e as dosagens da quimioterapia entre outros fatores (GRALLA *et al*, 2005).

Dos medicamentos antieméticos, a Bromoprida está indicada para o alívio dos distúrbios da motilidade gastrointestinal, situações de refluxo gastroesofágico, náuseas, vômitos e para facilitar procedimentos radiológicos do trato gastrointestinal. Já a Metoclopramida é destinada ao tratamento de distúrbios da motilidade gastrointestinal e náuseas e vômitos de origem central e periférica como cirurgias, doenças metabólicas e infecciosas, secundárias a medicamentos, ela é utilizada também para facilitar os procedimentos radiológicos do trato gastrointestinal.

A Ondansetrona é utilizada para pós-operatórios, procedimentos radiológicos e para uso de tratamentos com quimioterápicos citotóxicos com potencial moderado a alto potencial emetogênico, ela é bem utilizada em tratamentos pré-quimioterapia que demonstrou ser efetiva nos seguintes esquemas de doses nas primeiras 24 horas de quimioterapia.

O objetivo do estudo é comparar as diferentes classes de antieméticos utilizadas por pacientes que fazem quimioterapia, comparando conjuntamente com os antineoplásicos utilizados no tratamento do câncer de mama em dois hospitais distintos.

## **METODOLOGIA**

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da FMC, cujo parecer foi de nº369.228. As autorizações foram assinadas pelos diretores dos hospitais de estudo que são o Hospital Álvaro Alvim e Beneficência Portuguesa em Campos dos Goytacazes, RJ.

Foi realizado um estudo observacional transversal. Na amostra do estudo foram incluídas 60 mulheres em tratamento para tumores de mama com idades entre 18 e 65 anos, que possuem cadastro em prontuário para tratamento quimioterápico nos Hospitais Álvaro Alvim (A) e Beneficência Portuguesa(B) em Campos dos Goytacazes, RJ.

O procedimento de coleta de dados foi realizado a partir dos prontuários das pacientes. Foram coletadas informações pessoais (idade e sexo), dos fármacos antineoplásicos e antieméticos. Os benefícios desta pesquisa são aumentar o conhecimento sobre as escolhas de terapia combinada com antieméticos durante quimioterapia de câncer de mama.

Os dados foram tabulados no programa ACCESS 2010. As análises estatísticas foram efetuadas utilizando-se o software SPSS V17. 0. Em seguida, foram realizadas análises bivariadas para estimar a magnitude da associação entre o(s) antineoplásico(s) e o(s) antiemético(s) utilizado(s) a partir da utilização de testes de hipótese apropriados ao tipo e à escala das respectivas variáveis

## RESULTADOS

Foram avaliados 60 prontuários de pacientes com câncer de mama internadas com idades entre 18 a 60 anos. Na Tabela 1, é possível verificar que no hospital A, todas fizeram a utilização de antieméticos. Já no Hospital B apenas uma paciente até o presente estudo não tinha feito o uso de nenhum antiemético. A média de idade é de  $30 \pm 60$  anos.

**Tabela 1: Distribuição do uso de antieméticos nos hospitais de escolha**

Uso de Antiemético	SIM	NÃO
Hospital A	30	_____
Hospital B	29	1

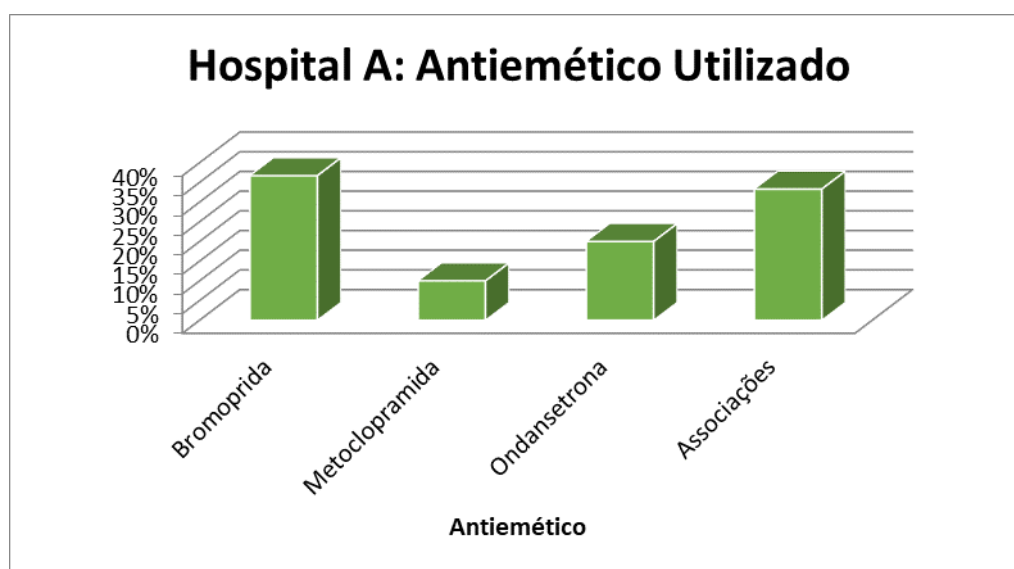
Na tabela 2 , observamos que o tempo de utilização referente aos antieméticos variou de acordo com a necessidade de cada paciente nos hospitais A e B. Observa-se que a maior frequência de utilização dos antieméticos está no hospital A, que não utiliza a Ondansetrona como fármaco de primeira escolha, já o hospital B utiliza-se a Ondansetrona como fármaco de primeira escolha desde a pré-quimioterapia o que possivelmente pode levar a diminuição na frequência na utilização de antieméticos.

**Tabela 2: Divisão da freqüência na utilização dos antieméticos**

Frequência do uso de	HOSPITAL A	HOSPITAL B
----------------------	------------	------------

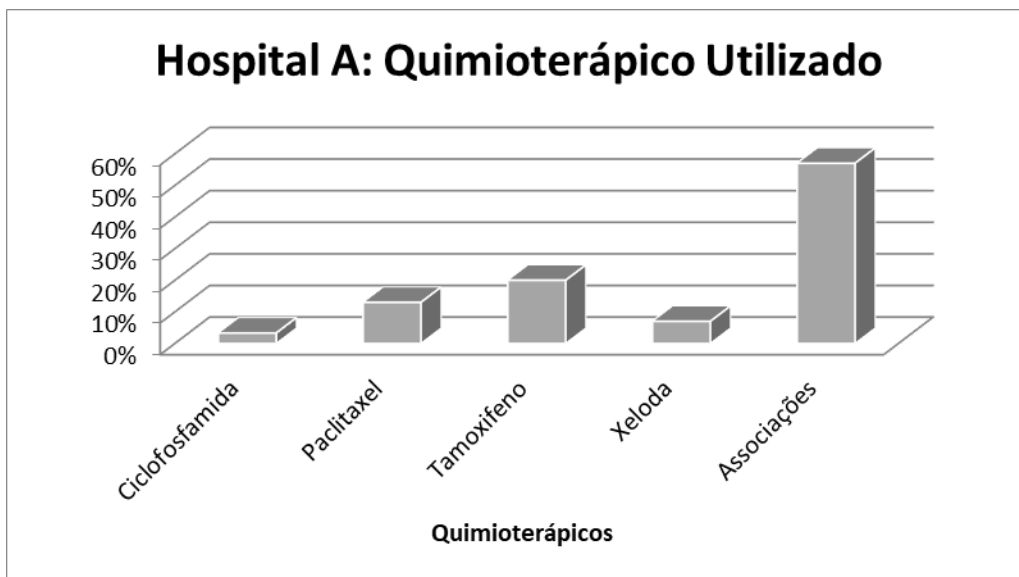
antieméticos		
6/6 horas	7	—
8/8 horas	7	—
SOS	1	2
Uma vez pré-quimioterapia	8	20
Uma vez pré-quimioterapia e de 6/6 horas	4	—
Uma vez pré-quimioterapia e de 8/8 horas	3	7

Observa-se, na Figura 1, que o antiemético mais utilizado como fármaco de primeira escolha foi a Bromoprida com 36,7% contra 20% da Ondansetrona e 33, 3% das associações. A associação mais utilizada foi a Bromoprida com a Ondansetrona. No hospital B 100% das pacientes utilizaram a Ondansetrona.



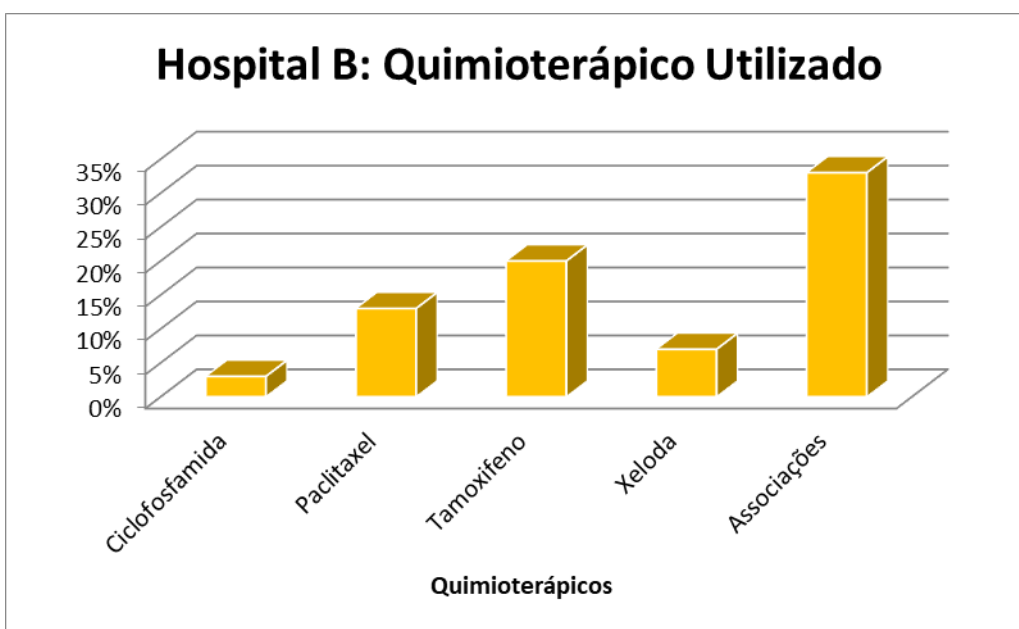
**Figura 1: Divisão dos antieméticos utilizados**

Já na Figura 2, mostramos que o quimioterápico mais utilizado foi o Tamoxifeno com 20% e em segundo o Paclitaxel com 13,3% da classe dos quimioterápicos utilizados, abaixo apenas das associações com 56,7% a associação mais utilizada, que foi o Tamoxifeno e Ciclofosfamida com 3,6%.



**Figura 2: Distribuição dos quimioterápicos mais utilizados no hospital A**

Na tabela 3, o quimioterápico mais utilizado foi a Ciclofosfamida com 23,3%, seguido do Tamoxifeno com 20% em relação a apenas a utilizações destes. Já as associações ficaram com 56,7% das utilizações, a associação mais utilizada foi a Ciclofosfamida com Adriamicina com 13,3%.



**Figura 3: Distribuição dos quimioterápicos mais utilizados no hospital B**

## DISCUSSÃO

O Tamoxifeno é administrado como tratamento paliativo ou adjuvante para o carcinoma mamário hormônio-dependente e de suas metástases. Na pesquisa observou-se que a maioria das mulheres que utilizaram o Tamoxifeno suas dosagens eram mais baixas. Já o uso da Ciclofosfamida nas pacientes que a utilizaram, foi necessário o aumento na dosagem tanto da Ondansetrona quanto para outros antieméticos e suas associações. Segundo o INCA (2013), desenvolveram-se neoplasias malignas secundárias em alguns pacientes tratados com Ciclofosfamida isoladamente ou em associação com outras drogas e/ou modalidades antineoplásicos. A maioria dos quimioterápicos sofreram associações de acordo com a evolução do caso de cada paciente, essas associações são prejudiciais e aumentam a chance de êmese devido a gama de efeitos adversos.

Dos quimioterápicos utilizados obteve-se o maior resultado de 22% para o Tamoxifeno em ambos os Hospitais. No Hospital (A) 13% para o quimioterápico Paclitaxel contra 38% da associação de outros quimioterápicos. No Hospital (B) 23% para a Ciclofosfamida. As outras associações 53% ficaram com as outras associações de quimioterápicos.

Os antieméticos são uma classe de fármacos que apresentam como principal característica o alívio de náuseas e vômitos (êmese). A êmese prolongada leva à exaustão, desidratação, quando severa, até mesmo alcalose, devido à perda exacerbada do ácido clorídrico gástrico. Nesses casos, faz-se necessário o uso de antieméticos, que podem agir tanto localmente, diminuindo a irritação gástrica, como no sistema nervoso central (SNC) (INCA, 2013).

A êmese é o resultado da agressividade dos quimioterápicos no organismo e como cada indivíduo responde a ele. Entre os antieméticos mais eficazes encontra-se a Ondansetrona, que é própria para o uso relacionados à êmese de pós cirurgia e tratamentos radioterápicos e quimioterápicos que agridem fortemente o paciente levando a um grande desconforto e podendo elevar as chances dos problemas de saúde, caso não solucionado (INCA, 2013).

Os dados resultantes da análise dos prontuários podem sugerir hipóteses sobre as medicações empregadas nos hospitais em estudo. Os prontuários apresentam a seguinte distribuição. No Hospital A, a maioria mulheres na faixa etária de 40 a 60 anos. No segundo Hospital B a faixa etária é de 30 a 60 anos de idade, período pelo qual há uma maior prevalência de índice de câncer de mama.

Em relação ao uso de antieméticos, No Hospital (A) 100% utilizaram algum fármaco antiemético, já no Hospital (B), 90% fizeram uso de algum fármaco e 10% não fizeram uso



de nenhum fármaco antiemético. Em relação à escolha do antiemético no Hospital (A) a Ondansetrona teve 20% do fármaco utilizado, já a Bromoprida 36,7% e a Metoclopramida 10% contra 33,3% da associação da Ondansetrona com os outros tipos de antieméticos. No Hospital (B) 100% dos pacientes utilizaram o fármaco Ondansetrona, tanto na utilização da quimioterapia, quanto na emergência.

A Ondansetrona é o antiemético mais eficaz no tratamento de náuseas e vômitos relacionados à utilização para quimioterapias. O potencial emetogênico é dependente das doses e das combinações dos regimes de radioterapia e quimioterapia usados. A Metoclopramida também é um fármaco eficaz, porém mais utilizado para distúrbios da motilidade gastrointestinal, combate a náuseas e vômitos de origem central e periférica.

No presente estudo pode-se observar que há uma maior prevalência no uso da Ondansetrona em um dos Hospitais, enquanto que no outro ocorre uma grande variação para escolha do antiemético. Um anti-inflamatório também estava associado à utilização com antiemético, no caso a Ondansetrona, porém não se encontrou estudo sobre a associação da Dexametasona com antieméticos.

A Bromoprida também é um excelente antiemético, porém sua utilização é utilizada com maior frequência para o tratamento de distúrbios gastrointestinais. A quimioterapia é muito agressiva ao paciente em diversos pontos, o tipo de agressão vai variar de acordo com a dosagem do quimioterápico, do ciclo da quimioterapia e como cada paciente vai responder a ela.

Em relação à frequência de utilização do antiemético o Hospital (A) em 11% é 6/6 horas, 12% de 8/8 horas, 2% utilização SOS, 13% uma vez pré-quimioterapia e 25% associação da Ondansetrona juntamente com outro antiemético. No Hospital (B) 100% da utilização dos fármacos foi feita pré-quimioterapia.

Quando a dosagens presentes na pesquisa, no Hospital (A) houve uma grande variação de dosagens em relação ao Hospital (B). No Hospital (A) houve 8% utilizando 10mg, 5% 16mg, 8% 8mg e 20% uma ampola de 2 ml. No Hospital (B) 19% utilizaram 16mg, 29% 24mg e 2% 12mg.

## **CONCLUSÃO**

O presente estudo realizado nos Hospitais Álvaro Alvim e Beneficência Portuguesa utilizando prontuários de pacientes com câncer de mama em Campos dos Goytacazes, apresentou aspectos importantes (eficácia, dosagem e relação fármaco/quimioterápico e

adjuvante), em relação à utilização de antieméticos por pacientes que fazem uso de quimioterápicos, tanto para as quimios mais agressivas e com mais associações quanto a mais simples com apenas um quimioterápico.

Observou-se que em pacientes que utilizaram a Ciclofosfamida como quimioterapia obtiveram mais frequência na êmese e maiores dosagens que o Tamoxifeno, levando em consideração que o Tamoxifeno é utilizado como hormonioterapia, e ainda assim levou a êmese dessas pacientes. A utilização dos antieméticos nos casos de quimioterapias com altas chances de êmese torna-se indispensável, mesmo que cada paciente possa reagir de uma forma diferente.

O uso da Ondansetrona juntamente com a Dexametasona mostra-se eficaz, não necessitando da utilização de outros fármacos. Assim, o estudo dessas classes de antieméticos devem ser mais aprofundadas para dar uma melhor qualidade de vida aos pacientes que fazem uso de tal medicamento.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Breast Cancer Facts & Figures. Atlanta. American Cancer Society, 2012.

BLOECHL-DAUM, B; DEUSON, RR; MAVROS, P. et al. **Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment.** J Clin Oncol, v. 24, p. 4472-8, 2006.

GOODMAN, G. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica.** 11. Ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2006. Cap. 6, p. 899-901.

GRALLA, RJ; DE WIT, R; HERRSTEDT, J. et al. **Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5-HT3 antagonist and a corticosteroid in patients receiving anthracyclines or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two phase III randomized clinical trials.** Cancer, v. 104, p. 864-8, 2005.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Câncer de mama.** Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>. Acesso em 19 abr. 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). **Fisiopatologia do câncer.** Rio de Janeiro, 2013. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/enfermagem/docs/cap2.pdf>. Acesso em 19 abr. 2013.

MANUAL DE ONCOLOGIA CLÍNICA DO BRASIL(MOC). **Câncer de mama.** São Paulo, 2012. Disponível em: <http://mocbrasil.com/?s=cancer+de+mama&sentence>. Acesso em 19 abr.2013.

SCHWARTZBERG, L. **Chemotherapy-induced nausea and vomiting: state of the art in 2006.** J Support Oncol, v.4, n.2 Suppl. 1, p. 3-8,2006.