

Manejo dos eventos adversos
gastrointestinais em Oncologia
Clínica

Eventos adversos gastrointestinais

- Náuseas e vômitos induzidos por QT
- Mucosite
- Diarréia e Constipação

Náuseas e Vômitos

- Introdução
- Definição de risco
- Síndromes clínicas
- Princípios fisiopatológicos
- Tratamento baseado em evidências

Náuseas e Vômitos - Introdução

- Historicamente é um dos eventos adversos relacionados à QT mais difíceis de serem tratados.
- Permanece como um dos efeitos colaterais mais temidos pelos pacientes.
- Apresenta um enorme impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes e a continuidade do tratamento sistêmico.

Náuseas e Vômitos – Definição de risco

Risco de êmese na ausência de profilaxia:

High (>90%)	Cisplatin, Mechlorethamine, Streptozotocin, Cyclophosphamide ($\geq 1,500 \text{ mg/m}^2$), Carmustine, Dacarbazine
Moderate (30% to 90%)	Oxaliplatin, Cytarabine ($>1 \text{ g/m}^2$), Carboplatin, Ifosfamide, Cyclophosphamide ($<1,500 \text{ mg/m}^2$), Doxorubicin, Daunorubicin, Epirubicin, Idarubicin, Irinotecan
Low (10% to 30%)	Paclitaxel, Docetaxel, Mitoxantrone, Topotecan, Etoposide, Pemetrexed, Methotrexate, Mitomycin, Gemcitabine, Cytarabine ($\leq 100 \text{ mg/m}^2$), 5-Fluorouracil, Bortezomib, Cetuximab, Trastuzumab
Minimal (<10%)	Bleomycin, Busulfan, 2-Chlorodeoxydenosine, Fludarabine, Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine, Bevacizumab, Rituximab

Náuseas e Vômitos – Definição de risco

Risco de êmese na ausência de profilaxia:

High (>90%)	Procarbazine
Moderate (30% to 90%)	Ciclofosfamida, Temozolomida, Vinorelbina, Imatinib
Low (10% to 30%)	Capecitabina, UFT, Fludarabina, Etoposide, Sunitinib, Everolimus, Lapatinib, Talidomida
Minimal (<10%)	Clorambucil, Hidroxiuréia, 6-TG, Metotrexate, Erlotinib, Sorafenib

Náuseas e Vômitos – Definição de risco

Paciente

- Idade
- Sexo
- Etilismo
- Passado de NVIC
- Variação genética do receptor 5-HT₃

Náuseas e Vômitos – Definição de risco

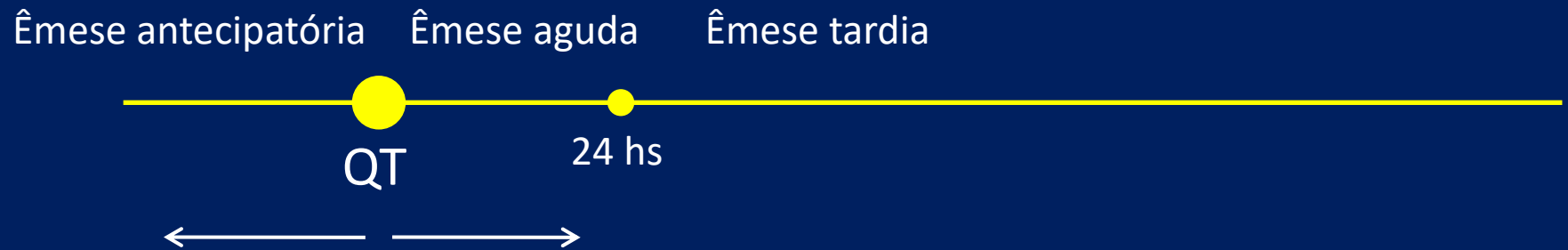
Paciente

- Idade
- Sexo
- Etilismo
- Passado de NVIC
- Variação genética do receptor 5-HT₃

Tratamento

- **Agente quimioterápico**
- Dose
- Velocidade de infusão
- Via de administração

Náuseas e Vômitos – Síndromes clínicas



Náuseas e Vômitos

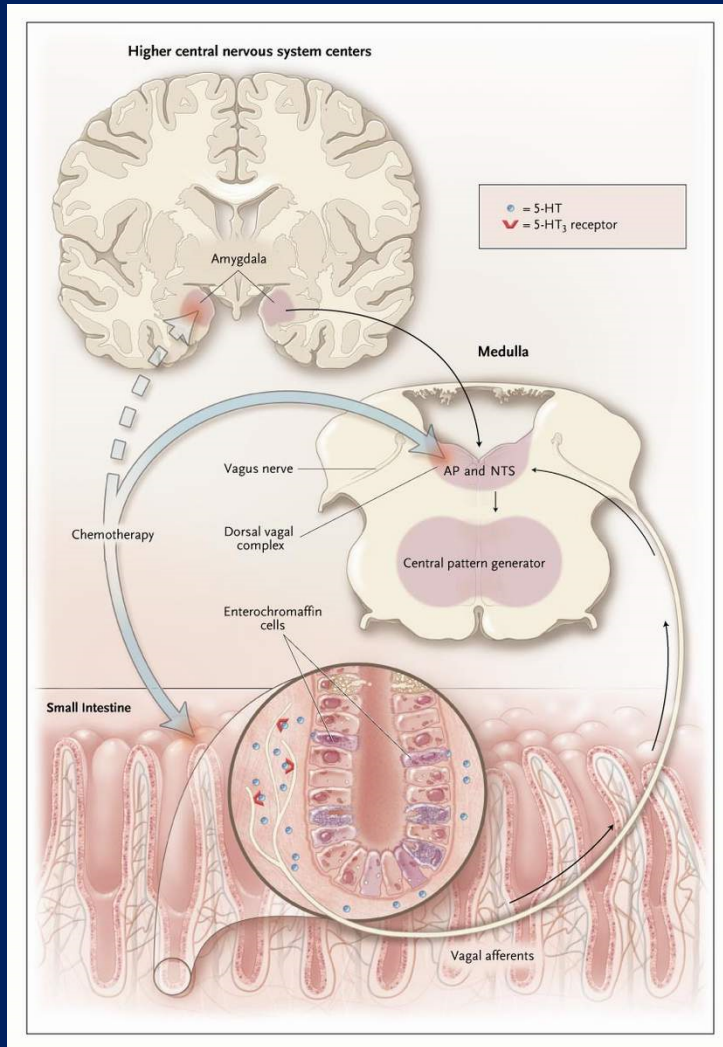
Gradação de Náuseas e Vômitos conforme CTCAE 3.0

		Grade				
Adverse Event	Short Name	1	2	3	4	5
Nausea	Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition; IV fluids indicated <24 hrs	Inadequate oral caloric or fluid intake; IV fluids, tube feedings, or TPN indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences	Death
ALSO CONSIDER: Anorexia; Vomiting.						
Vomiting	Vomiting	1 episode in 24 hrs	2 – 5 episodes in 24 hrs; IV fluids indicated <24 hrs	≥6 episodes in 24 hrs; IV fluids, or TPN indicated ≥24 hrs	Life-threatening consequences	Death
ALSO CONSIDER: Dehydration.						

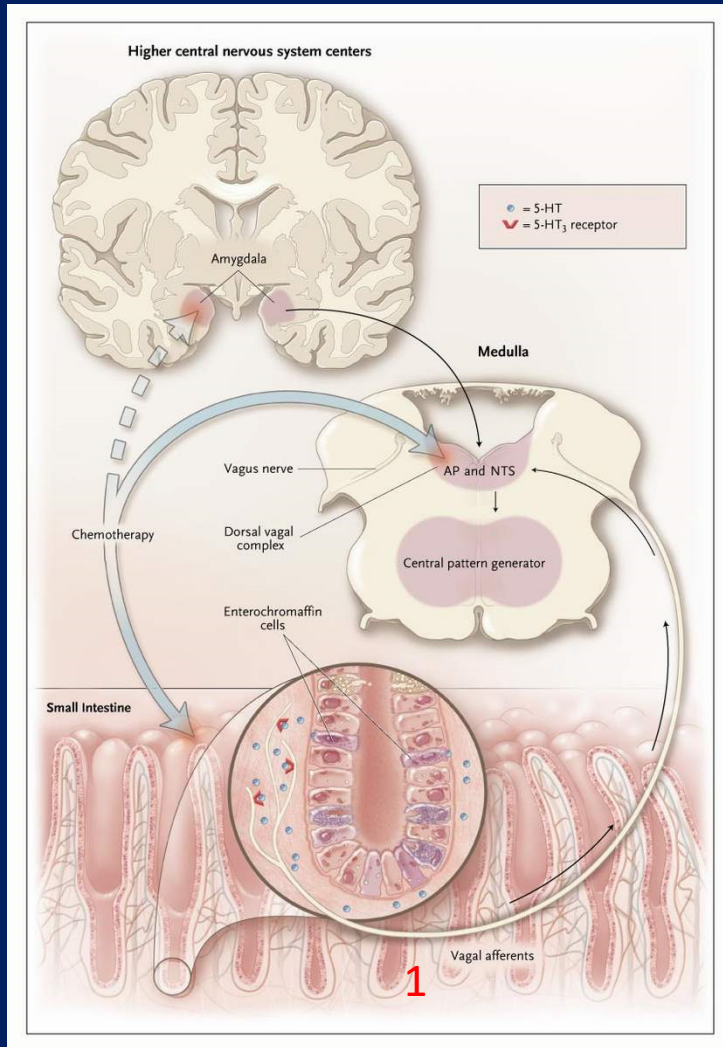
Náuseas e Vômitos

Por que o uso de quimioterápicos associa-se a ocorrência de náuseas e vômitos?

Náuseas e Vômitos – Fisiopatologia



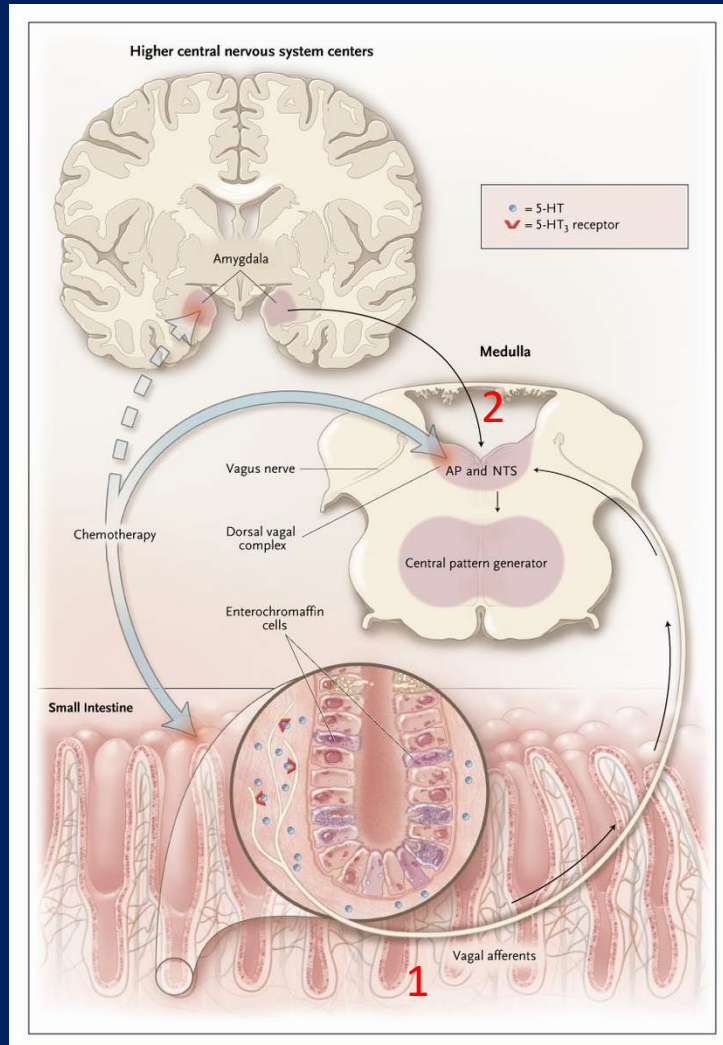
Náuseas e Vômitos – Fisiopatologia



1. Fibras aferentes vagais e esplânicas

- 5-HT (Receptor 5-HT₃)
- Substância P (Receptores NK₁)

Náuseas e Vômitos – Fisiopatologia



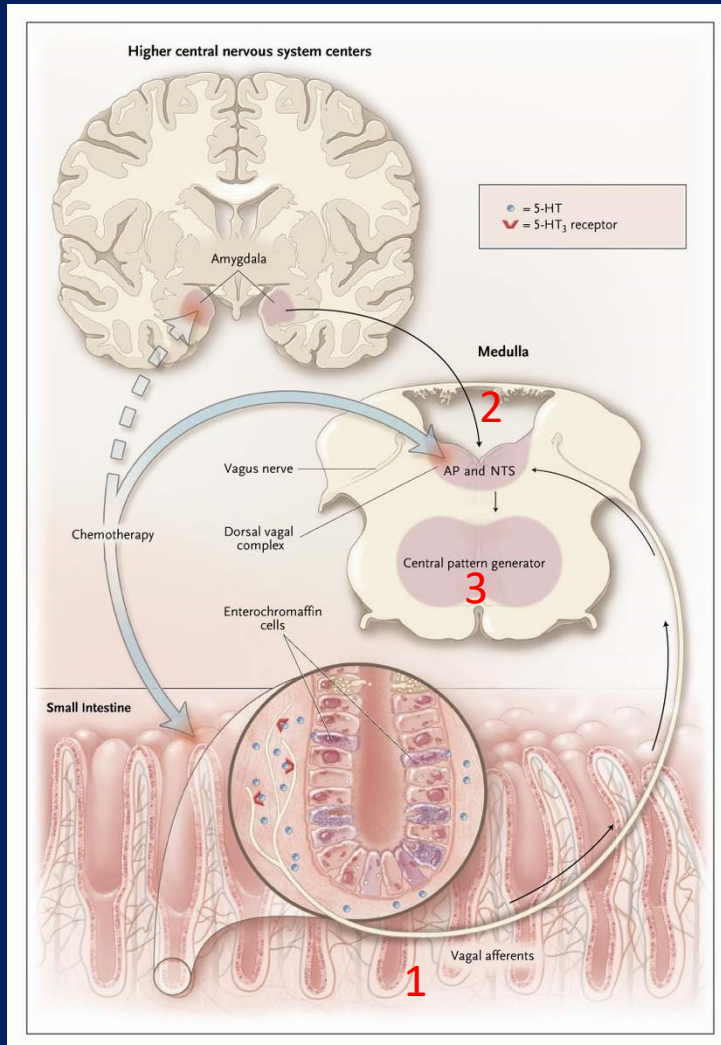
1. Fibras aferentes vagais e esplânicas

- 5-HT (Receptor 5-HT₃)
- Substância P (Receptores NK₁)

2. Área postrema

- Dopamina
- 5-HT (Receptor 5-HT₃)
- Substância P (Receptores NK₁)

Náuseas e Vômitos – Fisiopatologia



1. Fibras aferentes vagais e esplânicas

- 5-HT (Receptor 5-HT₃)
- Substância P (Receptores NK₁)

2. Área postrema

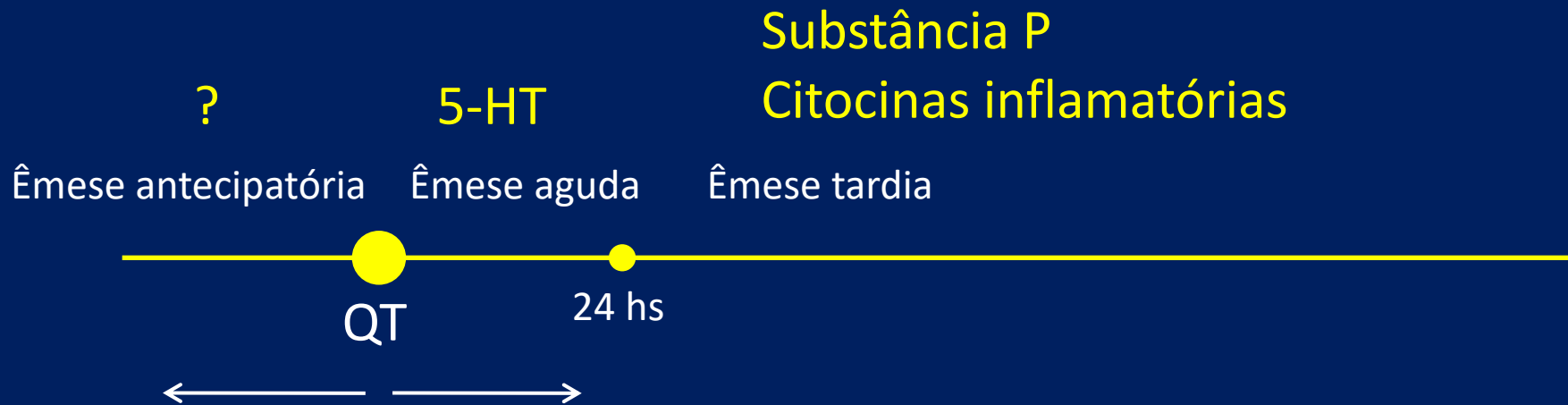
- Dopamina
- 5-HT (Receptor 5-HT₃)
- Substância P (Receptores NK₁)

3. “Centro do vômito”

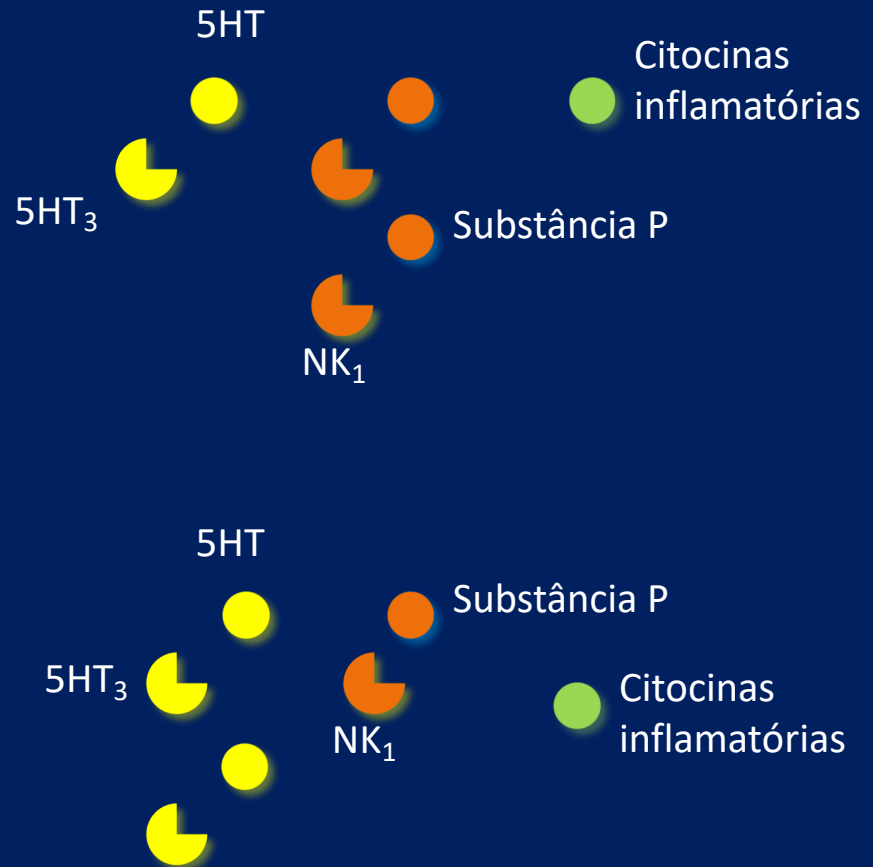
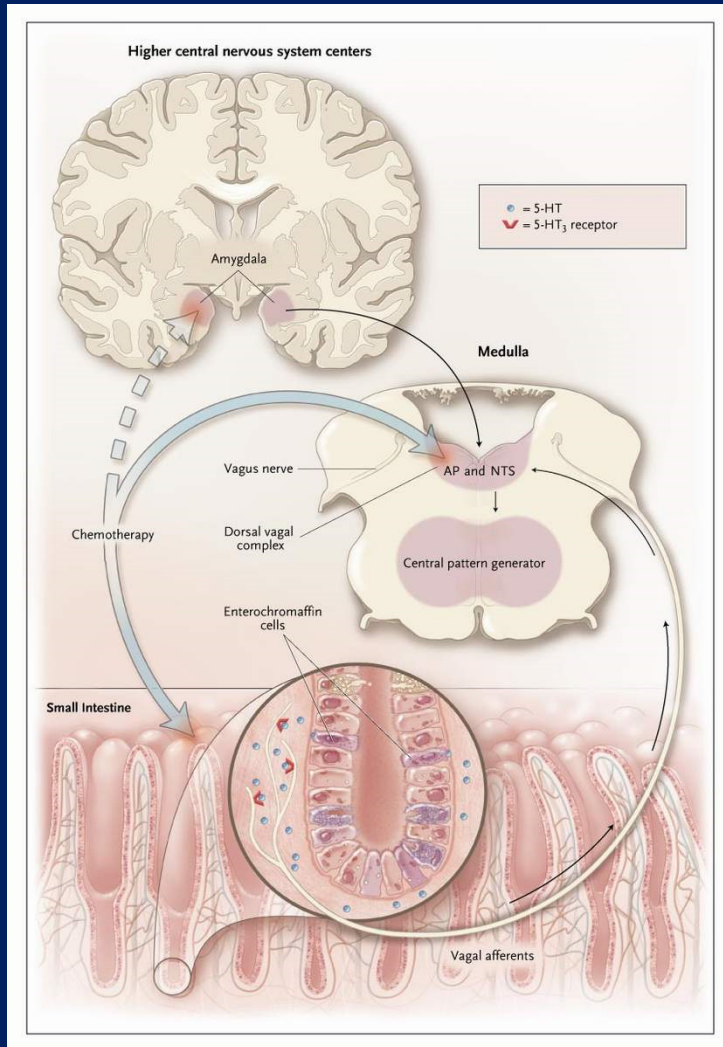
- 5-HT (Receptor 5-HT₃)
- Substância P (Receptores NK₁)

Agonistas antieméticos: canabinóides, encefalinas e ácido aminobutírico

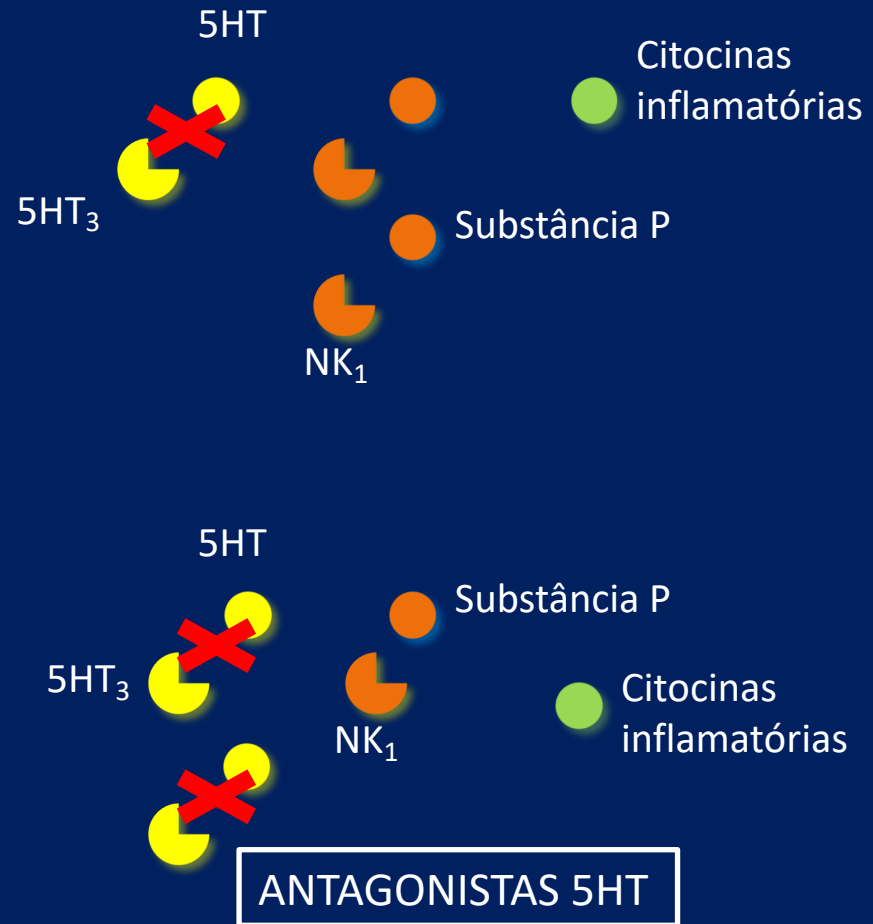
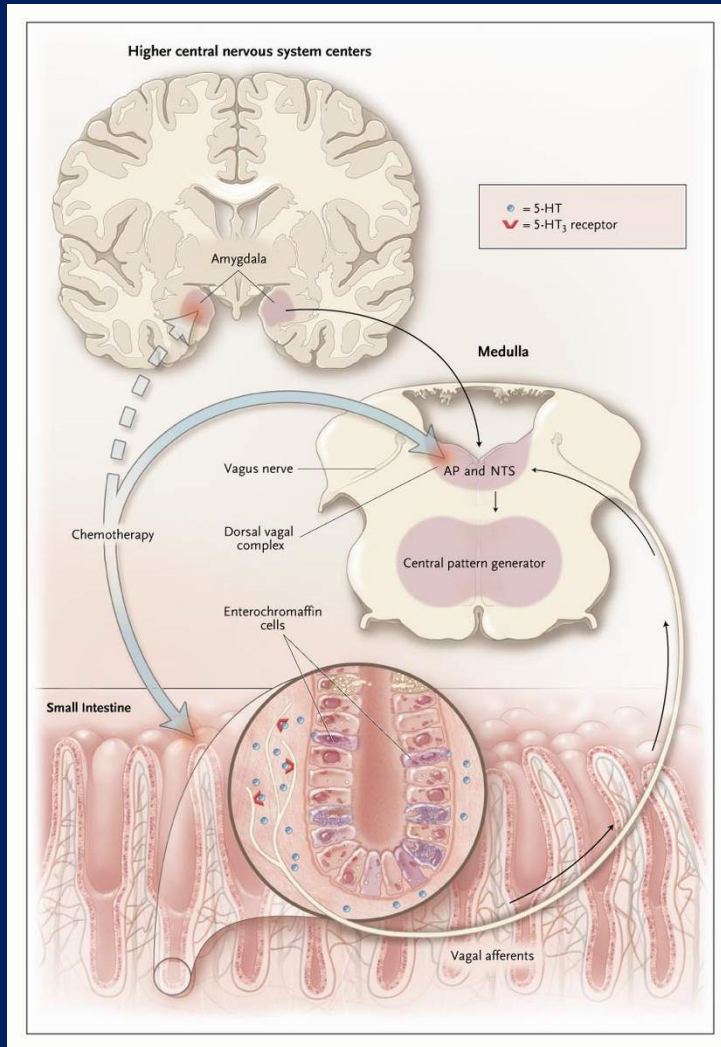
Náuseas e Vômitos – Síndromes clínicas



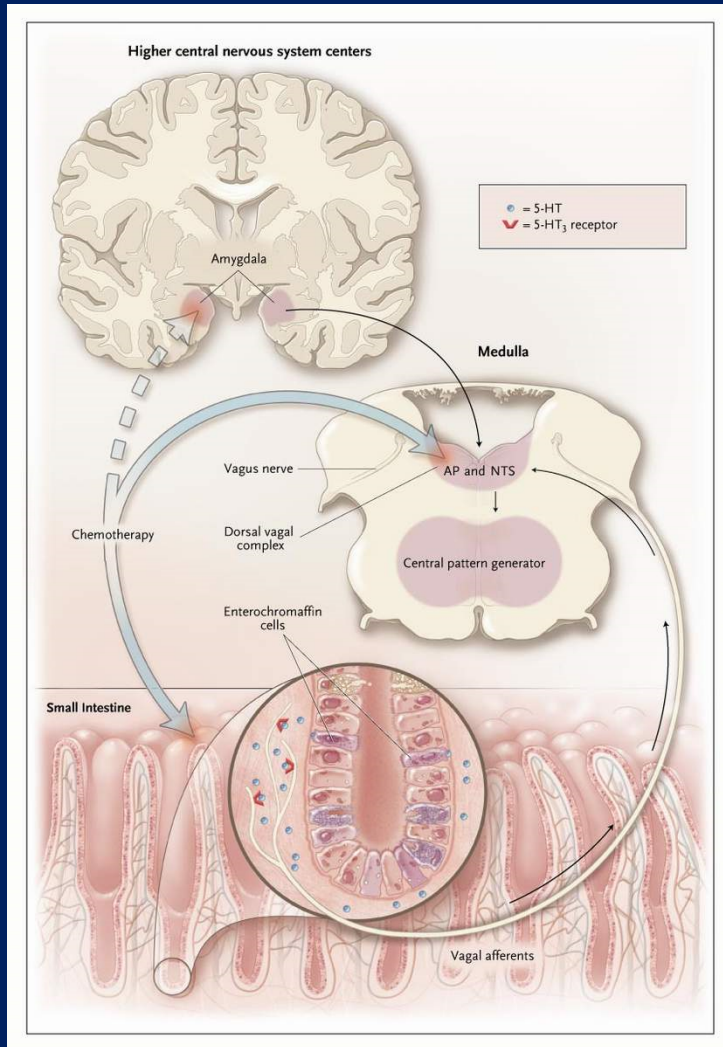
Náuseas e Vômitos – Tratamento



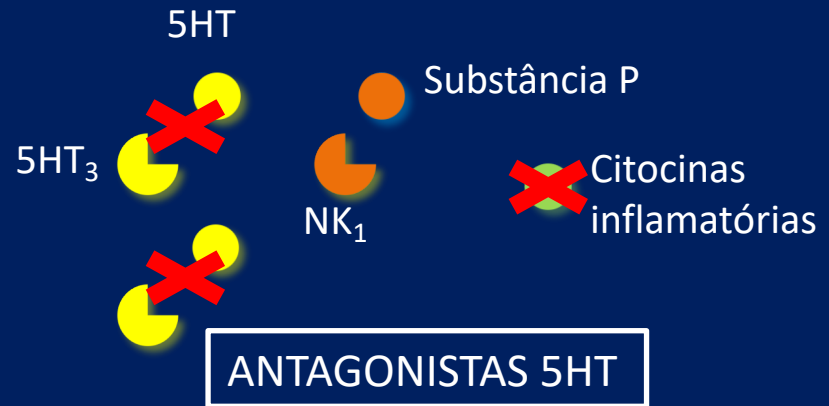
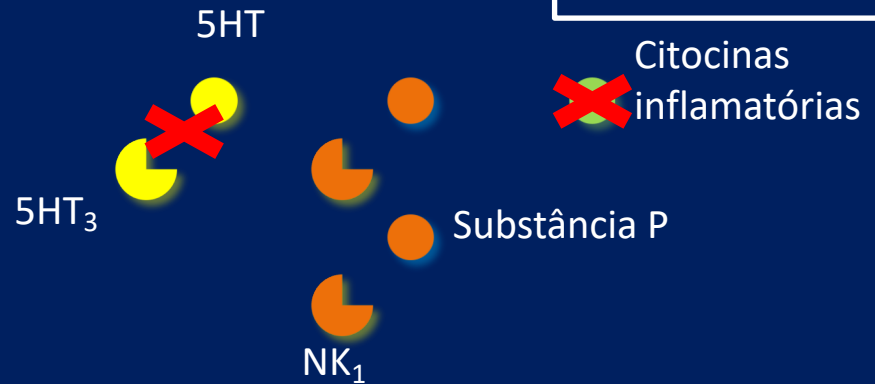
Náuseas e Vômitos – Tratamento



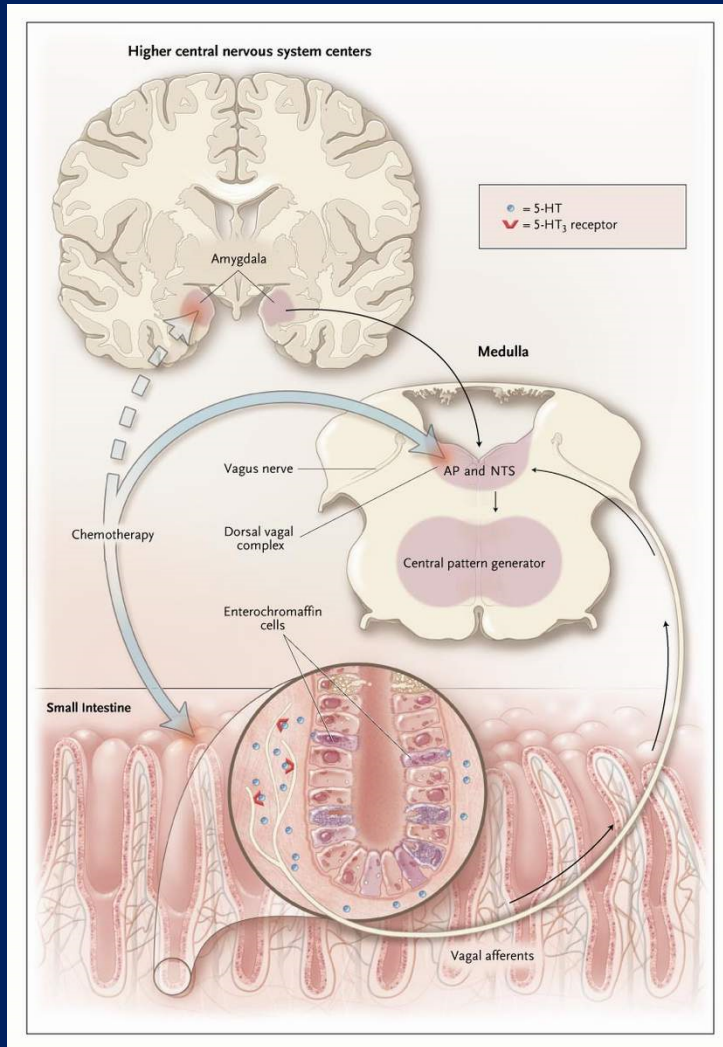
Náuseas e Vômitos – Tratamento



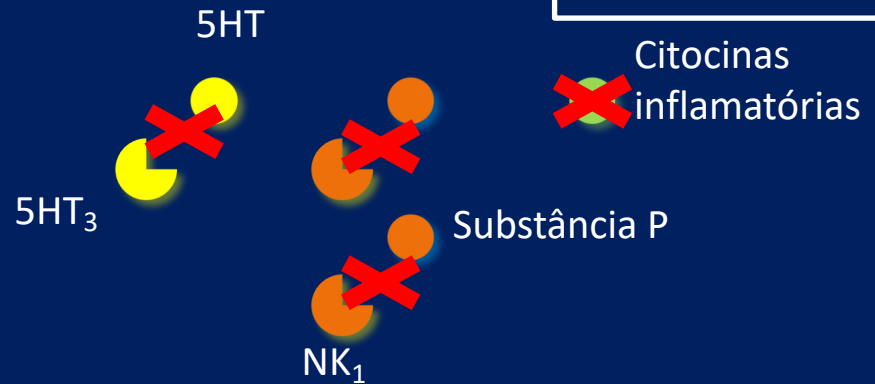
CORTICOSTERÓIDES



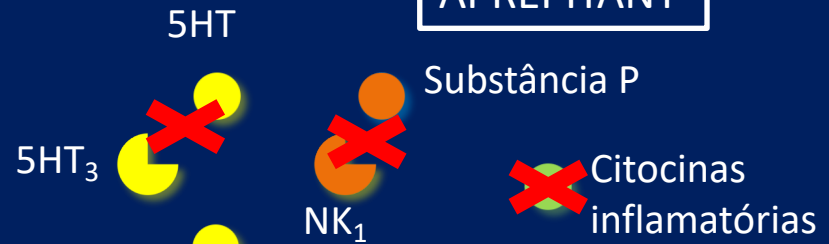
Náuseas e Vômitos – Tratamento



CORTICOSTERÓIDES



APREPITANT



ANTAGONISTAS 5HT

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Princípios básicos do tratamento anti-emético:

- O objetivo deve ser a ausência completa de sintomas
- Minimizar o risco de êmese antecipatória
- O tratamento deve se basear no potencial emético intrínseco ao quimioterápico
- Precever anti-eméticos de resgate

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Estudos randomizados comparando antagonistas 5HT₃ versus metoclopramida
End-point: ausência completa de náuseas e vômitos

	Antagonista 5HT₃	Met/Dex
Chevallier, 1990	70%	70%
Warr, 1992	46%	44%
Heron, 1994	54%*	37%
Chevallier, 1997	57%*	35%

* p < 0,05

Antagonistas 5HT₃: Ondansetrona,
Granisetrona, Tropisetrona, Dolasetrona

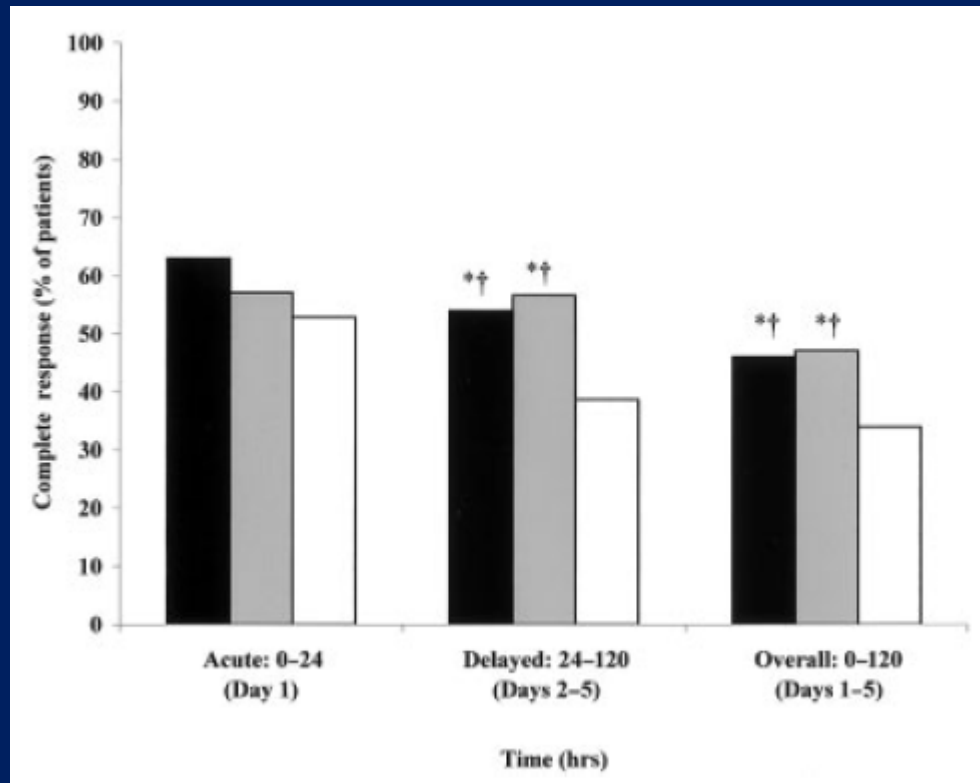
Chevallier B. EJC 1990; 26 Suppl 1: S33
Warr D et al. EJC 1992; 29A: 33
Heron JF et al. Ann Oncol 1994; 5: 5679-84
Chevallier B et al. Support Care Cancer 1997; 5: 22

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Existe algum antagonista 5HT₃ com
eficácia superior?

Náuseas e Vômitos – Tratamento

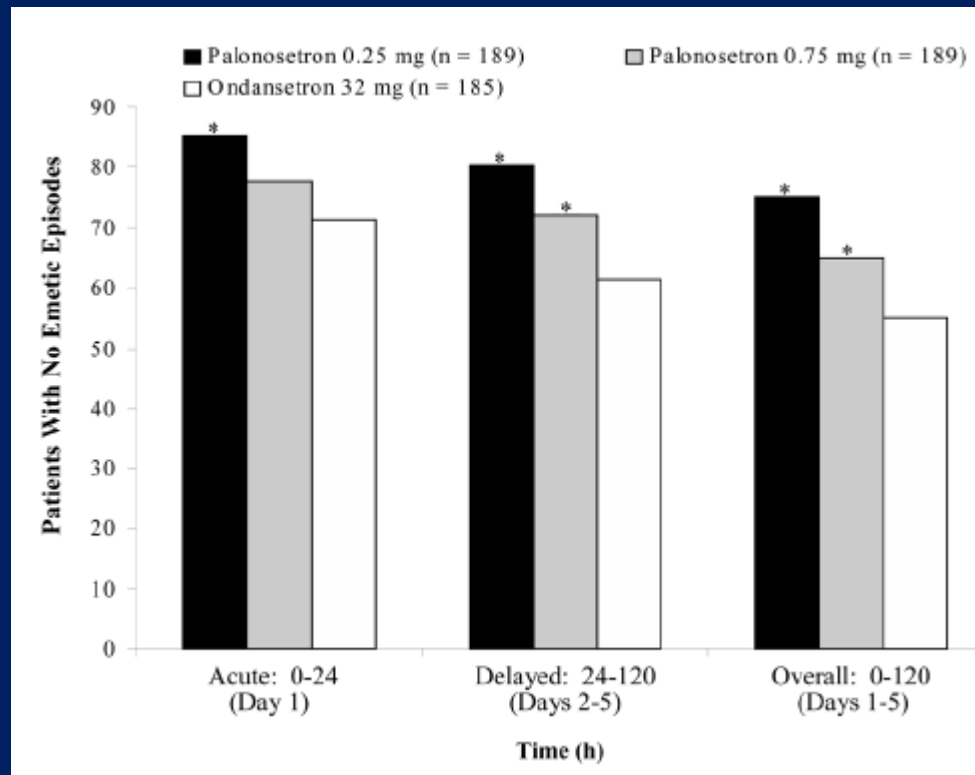
Palonosetrona é superior a dolasetrona na profilaxia da êmese aguda e tardia em QT com risco emético moderado.



Corticóide não foi usado de rotina

Náuseas e Vômitos – Tratamento

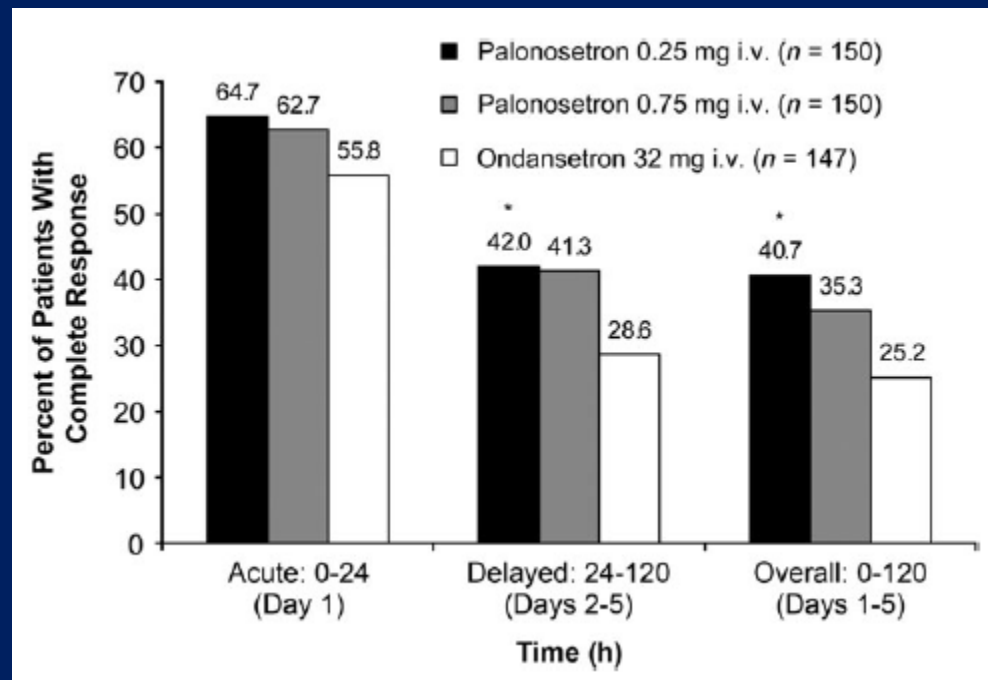
Palonosetrona é superior a ondansetrona na profilaxia da êmese aguda e tardia em QT com risco emético moderado.



Corticóide não foi usado de rotina

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Palonosetrona é equivalente a ondansetrona na profilaxia da êmese aguda e superior na êmese tardia em QT com risco emético alto.



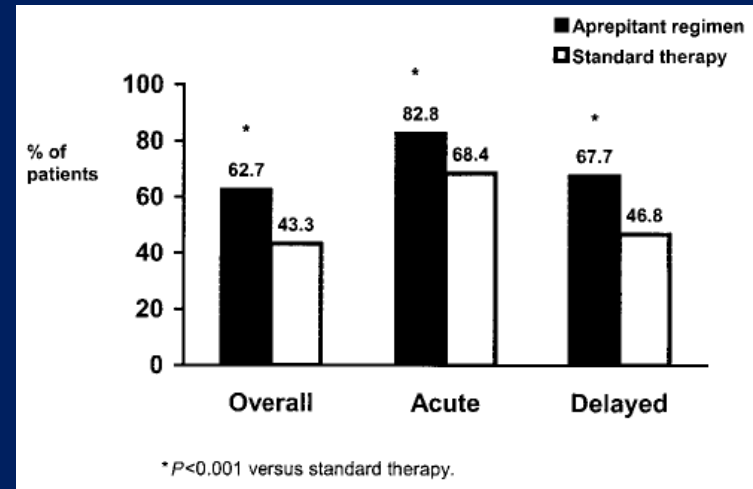
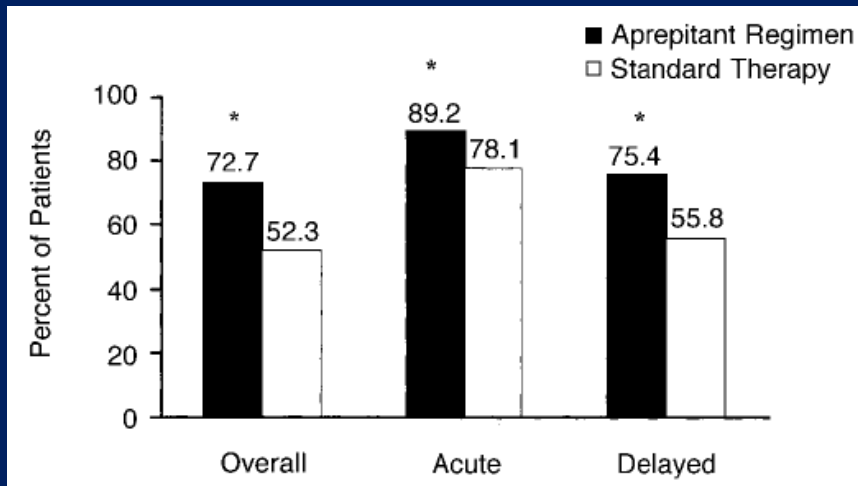
Corticóide em 2/3 dos pacientes.
Não foi usado aprepitant.

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Qual o benefício acrescentado pelo aprepitant?

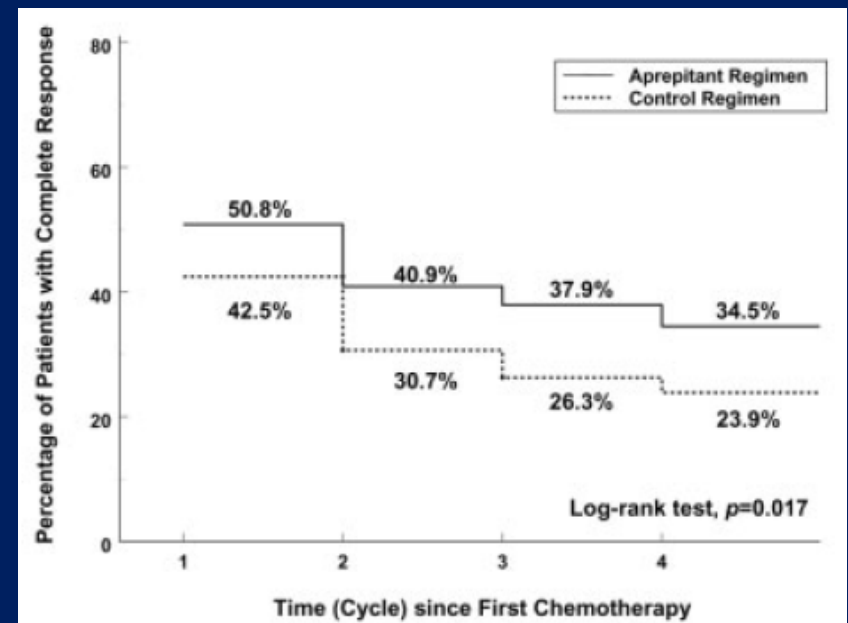
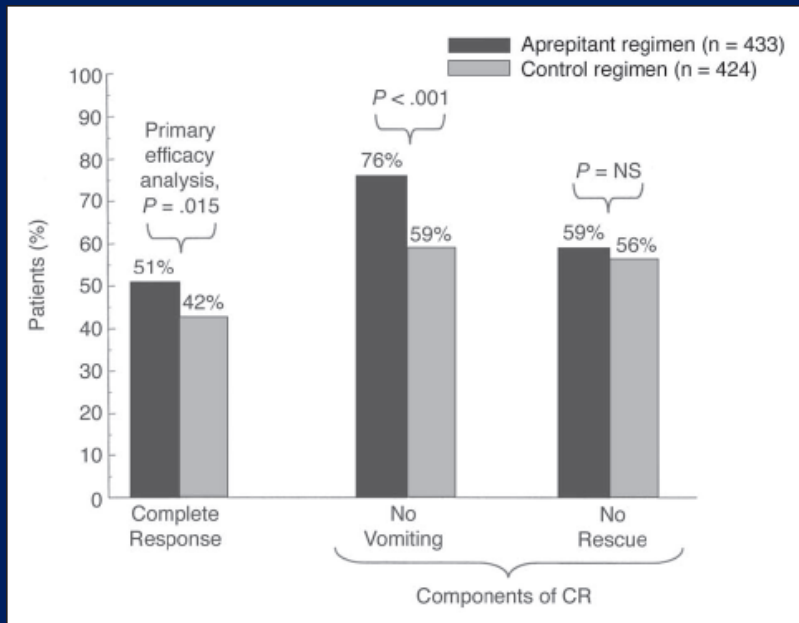
Náuseas e Vômitos – Tratamento

Aprepitant associado ao tratamento padrão apresenta maiores taxas de resposta completa em QT com risco emético alto.



Náuseas e Vômitos – Tratamento

Aprepitant associado ao tratamento padrão apresenta maiores taxas de resposta completa em QT com risco emético moderado.

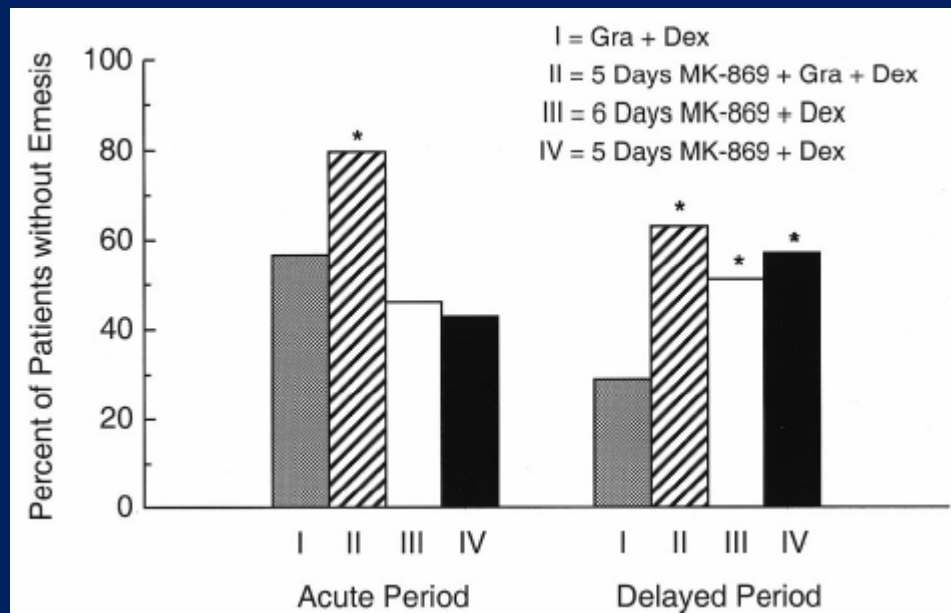


Náuseas e Vômitos – Tratamento

Usar o aprepitant com 1 ou 2
drogas?

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Aprepitant deve ser combinado a antagonista 5HT₃ e corticóide para melhor resposta.



Náuseas e Vômitos – Tratamento

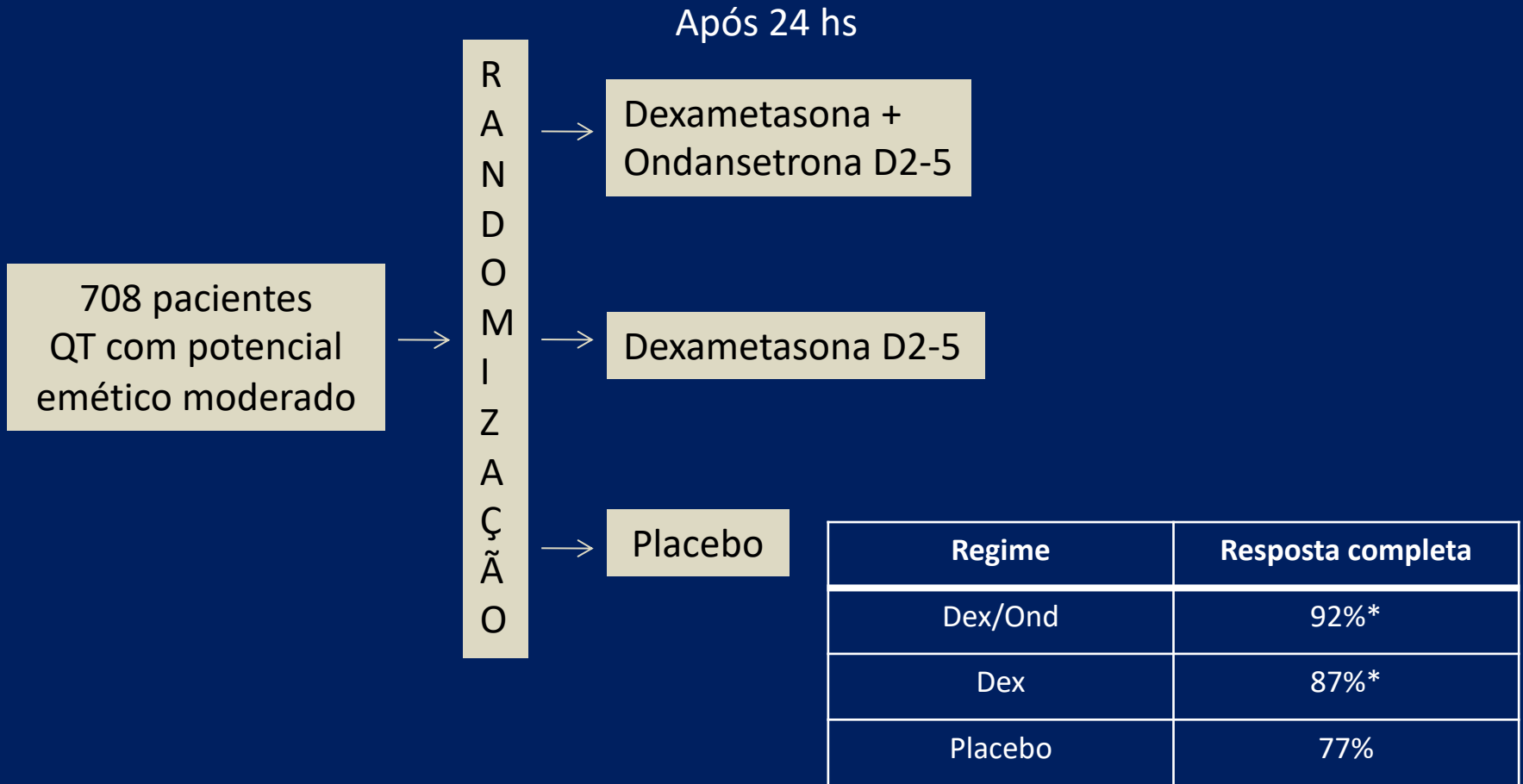
Aprepitant e CYP3A4:

- Inibidor moderado da CYP3A4
- Deve-se diminuir a dose de dexametasona no regime anti-emético
- Não se recomenda diminuir a dose de corticosteróides com finalidade antineoplásica
- Ainda não há recomendações formais de ajuste de dose de quimioterápicos

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Qual o melhor regime para profilaxia da êmese tardia?

Náuseas e Vômitos – Tratamento



Náuseas e Vômitos – Tratamento

Risco	Êmese aguda (D1)	Êmese tardia
Alto	Antagonista 5-HT ₃ Dexametasona 12 mg Aprepitant 125 mg	Dexametasona 8 mg D2-4 Aprepitant 80 mg D2-3
Moderado		
AC	Antagonista 5-HT ₃ Dexametasona 12 mg Aprepitant 125 mg	Aprepitant 80 mg D2-3
Não - AC	Antagonista 5-HT ₃ Dexametasona 12 mg	Antagonista 5-HT ₃ OU Dexametasona 08 mg D2-3
Baixo	Dexametasona 12 mg	-
Mínimo	SN	-

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Situações especiais:

- QT com alto risco com maior número de dias:
 - Dexametasona 12 mg diário e 8 mg para êmese tardia
 - Antagonista 5-HT₃ diário
 - Aprepitant 125 mg D1 e 80 mg D2-3
- Êmese antecipatória:
 - Alprazolam 02 mg
- QT oral: escassez de dados

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Situações especiais:

- Êmese refratária: poucos dados prospectivos

Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy

R de Wit, AC de Boer, GHM vd Linden, G Stoter, A Sparreboom and J Verweij

Rotterdam Cancer Institute and University Hospital Rotterdam, IJsselland Hospital Rotterdam, Albert Schweitzer Hospital Dordrecht, The Netherlands

Total	Complete protection	Partial protection	Failure
Ondansetron (<i>n</i> = 21)	1	6	14
Granisetron (<i>n</i> = 19)	9*	3	7

*Fisher exact test (Complete Protection vs no Complete Protection), $P = 0.005$, χ^2 test for trend, $P < 0.001$.

Náuseas e Vômitos – Tratamento

Situações especiais:

- Êmese refratária:
 - Troca de antagonista 5HT₃
 - Antagonistas dopaminérgicos (haloperidol)
 - Benzodiazepínicos

Náuseas e Vômitos – Mensagens para casa

- Náuseas e vômitos induzidos por QT ainda permanecem como eventos adversos preocupantes e que demandam novos avanços.
- Os neurotransmissores mais envolvidos são dopamina, 5HT e substância P.
- O fator determinante mais importante do risco de êmese é o potencial emético intrínseco à droga.
- Corticosteróides, antagonistas 5HT₃ e antagonistas NK₁ constituem hoje a base do tratamento.
- Dentre os antagonistas 5HT₃, palonosetrona parece ser o mais efetivo, principalmente na profilaxia da náusea tardia.

Náuseas e Vômitos – Mensagens para casa

- Êmese antecipatória, regime com 3 ou mais dias, QT com altas doses e pacientes refratários ao tratamento convencional permanecem com poucos dados disponíveis na literatura.