

O PAPEL DA TERAPIA DE SUPORTE NO TRATAMENTO DO CANCRO

MESTRADO INTEGRADO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Mafalda Morais Sequeira Delicado

2013

O PAPEL DA TERAPIA DE SUPORTE NO TRATAMENTO DO CANCRO

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE DE
CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE DA
UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E
TECNOLOGIA PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ORIENTADORA:
DR.^a NADINE RIBEIRO

RESUMO

Os enormes avanços que ocorreram no tratamento de neoplasias nos últimos anos, pelo surgimento de novos fármacos, ao nível da radioterapia ou dos transplantes de medula óssea, fazem-se acompanhar por uma série de efeitos colaterais, que comprometem quase todas as funções orgânicas. A própria neoplasia pode estar na génese destas complicações clínicas.

A toxicidade hematológica seja neutropénia, anemia ou trombocitopenia, constitui um efeito grave que necessita de intervenção imediata pelo risco que acarreta para os doentes oncológicos.

As náuseas e vômitos são um transtorno frequente da quimioterapia que é particularmente desagradável e assustador para os doentes. A sua severidade pode levar mesmo à interrupção prematura do tratamento. É portanto pertinente prover uma adequada terapia antiemética baseada no potencial emetogénico da quimioterapia, fatores de risco individuais e diferentes fases da emese.

A diarreia é uma complicação séria da quimioterapia, que pode surgir em resultado de processos imunológicos, infecciosos ou decorrentes do próprio cancro. Esta deverá ser bem gerida por forma a prevenir desequilíbrios eletrolíticos e desidratação que poderão comprometer o tratamento.

A obstipação surge por diversas causas, frequentemente como efeito adverso resultante do controlo da dor com opiáceos.

A inflamação das mucosas, ou mucosite, é outra patologia gastrointestinal que pode ser observada em vários locais, podendo ser muito debilitante e reduzir a qualidade de vida dos doentes. É uma das responsabilidades do farmacêutico dar recomendações aos doentes quanto à profilaxia da mucosite e seu tratamento.

Ao nível da doença óssea, esta surge frequentemente nalguns tipos de cancro e tratamentos, pelo que a administração de moduladores da formação óssea poderá contribuir para um aumento da sobrevida.

A maioria dos doentes com tumores também apresenta dor durante o curso da doença, muitas vezes pela compressão de raízes nervosas. A causa, tipo e a intensidade de dor pode ser diferente. É importante e necessário um diagnóstico e intervenção precoce.

Com a presente revisão bibliográfica pretendeu-se compilar a informação relevante existente na literatura científica por forma a compreender melhor o papel do farmacêutico na terapêutica de suporte do cancro e como este profissional poderá contribuir para uma melhor qualidade de vida do doente oncológico. Para isso é necessário que este aprofunde os seus conhecimentos ao nível da fisiopatologia, prevenção e tratamento dos frequentes efeitos colaterais.

Palavras-chave: terapia suporte, cuidados farmacêuticos, oncologia, toxicidade hematológica, náuseas, vômitos, mucosite, diarreia, obstipação, doença óssea, dor

ÍNDICE

1. Introdução	7
a. Objetivos	7
b. Metodologia	8
c. Estrutura da dissertação	8
2. Terapia de suporte.....	9
a. Controlo e tratamento da toxicidade hematológica	9
b. Controlo e tratamento de náuseas e vômitos	19
c. Controlo e tratamento da mucosite.....	32
d. Controlo e tratamento de diarreia e obstipação	38
e. Controlo e tratamento de doença óssea.....	46
f. Controlo e tratamento da dor.....	57
3. Cuidados farmacêuticos em oncologia.....	67
a. Caso clínico.....	71
4. Conclusão	74
5. Referências bibliográficas	75

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação da toxicidade hematológica NCI-CTC.....	11
Tabela 2 – Posologia de terapia empírica no tratamento da neutropénia febril	13
Tabela 3 – Posologia de terapia antifúngica no tratamento da neutropénia febril	14
Tabela 4 – Orientações da NCCN para a terapia com agentes eritropoiéticos.....	16
Tabela 5 – Recomendações para administração de preparações parentéricas de ferro	17
Tabela 6 – Risco emético da quimioterapia IV	23
Tabela 7 – Risco emético da quimioterapia IV (Cont.)	24
Tabela 8 – Risco emético da quimioterapia oral.....	25
Tabela 9 – Regime farmacoterapêutico antiemético para citotóxicos IV com risco elevado de emese	28
Tabela 10 – Regime farmacoterapêutico para citotóxicos IV com moderado risco emético	29
Tabela 11 – Regime farmacoterapêutico para citotóxicos orais com risco emético elevado a moderado	29
Tabela 12 – Regime farmacoterapêutico para citotóxicos IV com ligeiro risco emético	30
Tabela 13 – Regime farmacoterapêutico antiemético para radioterapia.....	31
Tabela 14 – Classificação da mucosite oral WHO	34
Tabela 15 – Classificação da mucosite oral NCI-CTC.....	34
Tabela 16 – Classificação da diarreia NCI-CTC.....	40
Tabela 17 – Classificação da obstipação NCI-CTC	44
Tabela 18 – Doses equianalgésicas de opiáceos para administração oral e parentérica	62
Tabela 19 – Doses equianalgésicas de Fentanilo TD	63
Tabela 20 – Doses equianalgésicas de metadona oral.....	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo fisiopatológico da emese.....	20
Figura 2 - Mecanismo fisiopatológico da mucosite.....	32
Figura 3 - Via de sinalização RANK-RANKL-OPG	47
Figura 4 - Mecanismo proposto de formação de lesões osteolíticas no mieloma múltiplo	49
Figura 5 – Ciclo mantido entre crescimento tumoral e reabsorção óssea	50
Figura 6 – Interações entre osteoclastos e células cancerígenas.....	53
Figura 7 – Escala numérica, categórica e de imagem para classificação da intensidade da dor	59
Figura 8 – Prescrição antineoplásica e de suporte do doente do caso clínico 1.....	71
Figura 9 – Prescrição antineoplásica e de suporte do doente do caso clínico 2.....	72

LISTA DE ABREVIATURAS

ESMO – European Society for Medical Oncology

IM – Intramuscular

IDSA – Infectious Diseases Society of America

IV – Intravenoso

LHRH – Hormona de libertação da hormona luteinizante

MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NCI-CTCAE – National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events

OMS – Organização Mundial de Saúde

OPG – Osteoprotegerina

PRM – Problemas Relacionados com Medicamentos

PSA – Antígeno específico da próstata

PTHrP – Hormona paratiroideia

RANK - Recetor ativador de fator nuclear – Kb

RANKL – Ligante do recetor ativador de fator nuclear – Kb

RNM – Resultados Negativos associados à Medicação

SC – Subcutânea

TD – Transdérmico

TNF – Fator de necrose tumoral

1. INTRODUÇÃO

A estratégia terapêutica para doentes com cancro é altamente individualizada e inclui uma variedade de fármacos com diferentes mecanismos farmacológicos e alvos terapêuticos. Estando a terapia anticancerígena usualmente associada a graves efeitos adversos, existe uma crescente necessidade de estratégias de suporte que previnam ou que amenizem a toxicidade induzida pelos fármacos.

Assim a terapia de suporte no cancro é a prevenção e controlo dos efeitos adversos do cancro por si só e do seu tratamento. Isto inclui os sintomas físicos e psíquicos desde o diagnóstico, passando pelo tratamento até ao pós-tratamento. A terapia de suporte alivia sintomas e complicações do cancro, reduz e previne as toxicidades dos tratamentos, permite aos doentes tolerar e beneficiar do tratamento mais facilmente, diminui a carga emocional de doentes e prestadores de cuidados de saúde e ajuda os sobreviventes de cancro nos problemas psicológicos e sociais.

Na última década, várias normas de orientação clínica baseadas em evidência na prática clínica foram desenvolvidas na área do tratamento de suporte. Neste trabalho serão abordados algumas das principais áreas de atuação da terapia de suporte: toxicidade hematológica, transtornos gastrointestinais, como a emese, diarreia, obstipação e mucosite, doença óssea e controlo da dor.

Em oncologia, o farmacêutico é um elemento importante para a qualidade da farmacoterapia. As suas atribuições excedem a simples dispensa da prescrição médica ou a manipulação propriamente dita. Existem áreas em que se considera essencial a sua intervenção, nomeadamente ao nível dos cuidados farmacêuticos.

Cada vez mais se observa a necessidade da existência do farmacêutico com visão e experiência clínica, atuando junto dos doentes na gestão das reações adversas aos fármacos com terapias de suporte, para além das terapias complementares direcionadas ao cancro.

Pretende-se assim com esta dissertação abordar a problemática associada à terapia de suporte no tratamento do cancro numa perspetiva interventiva por parte do farmacêutico de modo preventivo e de tratamento.

a. OBJETIVOS

O principal objetivo da presente revisão bibliográfica é a compreender melhor a terapia de suporte do cancro, explorando os mais frequentes efeitos adversos da terapia

antineoplásica, a fisiopatologia que têm por base, a sua avaliação clínica, prevenção e tratamento. Estes são conhecimentos essenciais ao farmacêutico que se proponha a integrar e intervir numa equipa multidisciplinar de oncologia ao nível da prestação de cuidados farmacêuticos para otimização da terapia de suporte do cancro, visando uma melhoria da qualidade de vida do doente.

b. METODOLOGIA

A concretização dos objetivos que se propôs atingir foi conseguida através da revisão bibliográfica das fontes de informação relevantes para o tema da dissertação (recolha, análise e interpretação de dados recolhidos em literatura científica) e síntese da informação relevante para abordagem dos cuidados farmacêuticos em oncologia ao nível da terapia de suporte no tratamento de cancro.

As fontes de informação utilizadas foram livros especializados recentes, bibliotecas virtuais como a *Medscape* ou o *UpToDate*, normas de orientação clínica publicadas por associações internacionais e fontes de informação primária, neste caso artigos científicos, através de bases de dados como a *Pubmed* ou pesquisa via web.

c. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO

A presente dissertação divide-se em 5 capítulos.

No 2º capítulo apresentam-se alguns dos efeitos secundários importantes no tratamento do cancro, aprofundando-se a sua fisiopatologia, impacto na qualidade de vida do doente e possível intervenção preventiva e tratamento.

O 3º capítulo explica em que consistem os cuidados farmacêuticos e a importância da sua implementação em oncologia.

No 4º capítulo sintetizou-se todos os aspetos apresentados no presente trabalho e conclusões retiradas.

O 5º capítulo lista a bibliografia citada ao longo da dissertação.

2. TERAPIA DE SUPORTE

A terapia de suporte compreende um conjunto de medidas empregues no tratamento de complicações clínicas. São descritos de seguida algumas das áreas de aplicação da terapia de suporte ao nível das reações adversas frequentemente decorrentes da quimioterapia, e que muitas vezes incapacitam e aumentam o sofrimento do doente, não só no aspeto fisiológico, mas também psicossocial (Andrade 2009).

a. CONTROLO E TRATAMENTO DA TOXICIDADE HEMATOLÓGICA

A toxicidade na medula óssea é o efeito secundário mais importante dos antineoplásicos, sendo um fator limitante de dose para a maioria deles. O momento em que se manifesta em relação à administração, a sua gravidade e duração dependem tanto do citotóxico como da dose administrada.

HEMATOPOIESE NORMAL

A hematopoiese, ou produção de células sanguíneas, ocorre na medula óssea. Todas as células sanguíneas originam-se a partir das células estaminais pluripotentes. Estas diferenciam-se nas várias células da linhagem linfóide e mieloide. O processo de diferenciação das células estaminais é regulado por fatores de crescimento hematopoiéticos, que são citocinas que se ligam especificamente a recetores nos precursores das células sanguíneas, estimulando o crescimento e diferenciação. Sob a influência de fatores de crescimento hematopoiéticos, as células estaminais pluripotentes diferenciam-se primeiro em células precursoras mielóides e linfóides. Os precursores linfóides diferenciam-se depois em linfócitos B e T. Os precursores mielóides diferenciam-se em eritrócitos, neutrófilos, macrófagos e plaquetas (Robert *et al.* 2007).

EFEITOS DA QUIMIOTERAPIA

O tempo de vida das células sanguíneas é relativamente curto e como estas células proliferam a uma taxa rápida, elas são suscetíveis aos efeitos citotóxicos dos agentes quimioterapêuticos tradicionais. A toxicidade ao nível da medula óssea derivada dos fármacos citotóxicos pode resultar em neutropénia, anemia e trombocitopenia. A neutropénia (diminuição do número de neutrófilos) e a trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas) são efeitos secundários muito sérios que podem colocar a vida em risco dos doentes por infeções ou hemorragias. A anemia (diminuição dos níveis de eritrócitos) pode contribuir para sintomas de fadiga e falta de ar, devido à

diminuição da capacidade transportadora de oxigénio pelo reduzido número de eritrócitos, com impacto na qualidade de vida geral (Robert *et al.* 2007).

Os neutrófilos e as plaquetas apresentam o tempo de vida mais curto, e os efeitos mielosupressores da quimioterapia nestas linhagens celulares são frequentemente vistos por um período de 7-10 dias. O nível mais baixo ocorre tipicamente 1-2 semanas após a administração, podendo ser observada logo ao fim de 5 dias ou só mais tarde ao fim de 35 dias, dependendo do fármaco. A recuperação completa usualmente ocorre ao fim de 3-4 semanas (Robert *et al.* 2007).

Devido ao tempo de vida mais longo dos eritrócitos, a anemia ocorre de forma tardia relativamente aos restantes efeitos da mielosupressão, e este efeito tende a ser cumulativo. A anemia é frequentemente o efeito secundário mais debilitante, que irá persistir com os subseqüentes ciclos de tratamento (Robert *et al.* 2007).

Os fármacos utilizados em quimioterapia que induzem com mais frequência mielosupressão como efeito tóxico dose-limitante incluem agentes alquilantes, nitrosoureas, taxóis, antraciclinas, inibidores da topoisomerase e muitos fármacos antimetabolitos (Robert *et al.* 2007).

Dependendo do tipo de cancro a ser tratado, a supressão severa da medula óssea poderá ser um efeito tóxico não aceitável no tratamento. Em geral, no tratamento de cancros hematológicos, como leucemias ou linfomas, em que as células tumorais poder-se-ão infiltrar na medula óssea ou as células malignas terem origem na medula, a mielosupressão é um efeito esperado e desejado no tratamento. Contudo, quando se trata do tratamento de um cancro sólido como o do pulmão, colorectal ou próstata, regimes de quimioterapia mielosupressora que aumentem a toxicidade letal para o doente, este efeito não é aceitável. Para muitos doentes, estas toxicidades (anemia, neutropénia e trombocitopenia) poderão obrigar a uma redução de dose ou atraso na administração dos ciclos subseqüentes, dependendo da duração e severidade, pondo em causa a efetividade da resposta ao tratamento (Robert *et al.* 2007).

Existe um sistema de classificação internacional que quantifica a toxicidade hematológica do tratamento de cancro, NCI-CTCAE, que utiliza uma escala de 1-5, representando 1 toxicidade baixa e 5 a morte do doente, como demonstrado na tabela 1 (Robert *et al.* 2007).

TABELA 1 – CLASSIFICAÇÃO DA TOXICIDADE HEMATOLÓGICA NCI-CTC (ADAPTADO DE ROBERT ET AL. 2007)

Analito	Níveis normais	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Hemoglobina	12-18 g/dL	12-10	<10-8	<8-6.5	<6.5
Neutrófilos	3000-7000 cél./mm ³	3000-1500	<1500-1000	<1000-500	<500
Plaquetas	150000-450000 cél./μL	150000- 75000	<75000- 50000	<50000- 25000	<25000

A redução de dose pode ser considerada em doentes que apresentem toxicidade moderada a severa (grau 3-4). Contudo para alguns tumores (tumor das células germinativas p. ex.), em que o tratamento tem como objetivo a cura, poderá ser benéfico manter a dose inicial de quimioterapia e os ciclos de tratamentos, num esforço de obter um melhor resultado (Robert *et al.* 2007).

A administração de fatores de crescimento hematopoiéticos por forma a minimizar os efeitos de neutropénia, anemia e trombocitopenia, poderá fornecer aos doentes uma alternativa à redução de dose ou atraso nos ciclos de tratamento (Robert *et al.* 2007).

NEUTROPÉNIA

Os neutrófilos são as células sanguíneas responsáveis pela destruição de bactérias na corrente sanguínea e tecidos, representando a principal barreira contra infeções do corpo humano. Desta forma, entende-se que a neutropenia, associada a diversos fatores predisponentes de infeções, como a mucosite, os acessos venosos e as múltiplas hospitalizações, predispõe os doentes oncológicos neutropénicos a elevado risco de contrair uma infeção grave (Robert *et al.* 2007).

Quanto menor a contagem absoluta de neutrófilos e maior a duração da neutropénia, maior a suscetibilidade de ocorrer uma infeção. Um doente com uma contagem inferior a 500 céls./mm³ é considerado de risco elevado (Robert *et al.* 2007).

Devido ao seu imunocomprometimento, os doentes neutropénicos não apresentam uma normal resposta a uma infeção, sendo a febre o único sintoma. A neutropénia febril é definida por uma medição de temperatura acima de 38,3°C ou uma temperatura mantida acima de 38°C durante uma hora, num doente que apresente neutropénia severa. Este tipo de febre sinaliza uma infeção que poderá colocar o doente em risco de vida e carece de intervenção imediata com antibioterapia (Robert *et al.* 2007).

Prevenção e tratamento

Várias estratégias são utilizadas como forma de prevenção de infeções na neutropénia. A redução de dose dos ciclos subsequentes, como já referido, é uma opção, contudo não desejada nos doentes em que o tratamento tenha o intuito curativo. Outra opção é a administração de antibióticos profilaticamente, como fluoroquinolonas, porém esta não reúne consenso pelos gastos económicos e pelo risco para o doente de infeção com microrganismos multirresistentes (Robert *et al.* 2007).

A recente norma de orientação clínica da ASCO para a profilaxia antimicrobiana e controlo em ambulatório da neutropénia febril em adultos sob tratamento para o cancro aconselha uma profilaxia antibacteriana e antifúngica apenas nos doentes que apresentem valores esperados de 100 céls./mm^3 por pelo menos 7 dias, exceto quando estejam presentes fatores que aumentem o risco de complicações e mortalidade para níveis semelhantes (Flowers *et al.* 2013).

Outra abordagem que se mostrou mais efetiva na diminuição do risco e incidência de infeção é a administração de fatores estimulantes de colónias de células hematopoiéticas (CSF), como o filgrastim, um estimulante de granulócitos (G-CSF). Está recomendada pela ASCO a profilaxia primária em doentes com elevado risco calculado de neutropénia febril, baseado na idade, história clínica e mielotoxicidade do regime de quimioterapia instituído (Flowers *et al.* 2013).

Em doentes que apresentem risco de infeção ou reativação viral deverão ser tomadas medidas preventivas específicas (Flowers *et al.* 2013).

O tratamento hospitalar é recomendado para controlar episódios febris neutropénicos, contudo alguns doentes podem ser selecionados através de um índice de risco validado (como o sistema de pontuação da MASCC) para tratamento em ambulatório (Flowers *et al.* 2013).

Segundo as normas de orientação clínica da IDSA, em doentes de baixo risco a terapêutica empírica pode ser oral, desde que inclua fármacos com ação contra membros da família *Enterobacteriaceae*, *P. aeruginosa* e *Streptococcus* do grupo B. Uma combinação adequada será de uma quinolona com ação antipseudomonas como a ciprofloxacina, e um β -lactâmico, como a amoxicilina associada ao ácido clavulânico (ou a clindamicina, se houver alergia às penicilinas), ambos com apresentação oral, exceto quando tenha sido usada uma quinolona como profilaxia ou quando a

prevalência de resistência conhecida a esta classe de antibióticos seja superior a 20% (Mendes *et al.* 2007, Flowers *et al.* 2013).

Quando se opta por terapia IV, os doentes de baixo risco podem ser tratados com uma cefalosporina de quarta geração (cefepima), uma penicilina com ação antipseudomonas (piperacilina/tazobactam) ou um carbapenem (imipenem ou meropenem), dependendo da flora microbiológica à qual o doente está exposto. A posologia para doentes com função renal normal está descrita na tabela 2. Quando os fatores clínicos e epidemiológicos do paciente sinalizam para a probabilidade de infecção com *S. aureus* ou estafilococos coagulase-negativos, a associação de fármacos com espectro contra estafilococos resistentes à oxacilina deve ser feita com um glicopeptídeo (vancomicina ou teicoplanina) ou uma oxazolidinona (linezolida). Na escolha entre estes fármacos, deve-se considerar o local de infecção mais provável e as características de nível sérico, concentração inibitória mínima, nível tecidual e toxicidade (Mendes *et al.* 2007).

TABELA 2 – POSOLOGIA DE TERAPIA EMPÍRICA NO TRATAMENTO DA NEUTROPÊNIA FEBRIL (ADAPTADO DE WINGARD 2013)

Fármaco	Posologia
Cefepime	2g IV a cada 8h
Meropenem	1g IV a cada 8h
Imipenem-cilastatin	500mg IV a cada 6h
Piperacilina-Tazobactam	4,5g IV a cada 6h

Nos doentes de alto risco, a terapia oral não é recomendada, mas as demais recomendações são sobreponíveis. Em todos os grupos de doentes, a associação de um aminoglicosídeo empiricamente não demonstrou melhoria na sobrevida com um conhecido aumento da toxicidade, devendo por isso ser evitada (Mendes *et al.* 2007).

A abordagem terapêutica antimicrobiana, orientada pelo farmacêutico, deve ter como fundamento as características clínicas dos doentes com neutropenia febril, a epidemiologia local e as doenças concomitantes. Na escolha terapêutica, deve-se, ainda, atuar tanto na implementação da imunidade como no controlo dos agentes microbiológicos envolvidos no episódio febril. Desta forma, embora as normas das diversas sociedades médicas forneçam algumas orientações, o conhecimento por parte do farmacêutico da flora microbiológica local e das suas características fenotípicas de sensibilidade ou resistência aos antimicrobianos é fundamental (Mendes *et al.* 2007).

Em todos os casos, permanece a recomendação de reavaliação da terapia empírica em 48-72 horas, ou até antes, a depender da gravidade do caso. Passado este período, deve-se associar um glicopeptídeo ou oxazolidinona (caso não tenha sido introduzido no início). Após 5 a 7 dias, em caso de persistência de febre, recomenda-se a introdução de terapia antifúngica adequada. Na escolha do agente antifúngico, mais uma vez impera a necessidade de conhecer os fármacos usados profilaticamente pelo doente, a epidemiologia local e o padrão de sensibilidade, especialmente das espécies de *Candida* spp. As opções terapêuticas antifúngicas recomendadas pela IDSA de largo espectro são a anfotericina B, equinocandinas (caspofungina) e voriconazol ou posaconazol nas posologias indicadas na tabela 3 (Mendes *et al.* 2007).

TABELA 3 – POSOLOGIA DE TERAPIA ANTIFÚNGICA NO TRATAMENTO DA NEUTROPÊNIA FEBRIL (ADAPTADO DE WINGARD 2013)

Fármaco	Posologia
Caspofungina	Dose de carga de 70mg/dia 1 IV, depois 50mg/dia IV
Voriconazol	Dose de carga de 6mg/Kg/dia 1 IV, depois 4mg/Kg a cada 12h IV
Amfotericina B complexo lipídico	5 mg/Kg/dia IV
Amfotericina B lipossomal	3-5mg/Kg/dia IV

Visto que alguns fármacos, como os β -lactâmicos ou a vancomicina, exibem ação bactericida tempo-dependente, intervalos de administração corretos devem ser assegurados pelo farmacêutico por forma a garantir que as concentrações de fármaco são superiores à concentração mínima inibitória do microrganismo. Outros antibióticos, como os aminoglicosídeos ou as fluoroquinolonas, exibem ação concentração-dependente pelo que o farmacêutico deverá, através da monitorização da farmacocinética, garantir que a dose e os intervalos de administração ao doente são os adequados (Wingard 2013).

ANEMIA

A origem fisiopatológica da anemia pode ser por diminuição da produção de eritrócitos, por aumento da hemólise ou por hemorragia.

Existem variadas causas potenciais de anemia nos doentes com cancro: 1) Fatores relacionados com o cancro que incluem hemorragia pela doença ou por cirurgia, hemólise, infiltração da medula óssea de células tumorais e deficiências nutricionais (ferro, ácido fólico e vit. B12 por ex.) e 2) Fatores relacionados com o tratamento que incluem a radioterapia, danos ao nível da medula, efeito mielosupressor da

quimioterapia e nefrotóxico, diminuindo a produção de eritropoietina (Robert *et al.* 2007).

A anemia de doença crónica pode também contribuir para a anemia relacionada com o cancro. Este tipo de anemia surge em doentes com doenças inflamatórias crónicas, como o cancro. Neste tipo de anemia as citocinas inflamatórias suprimem a eritropoiese e inibem a produção de eritropoietina (Robert *et al.* 2007).

Ao contrário de outros efeitos mielosupressores da quimioterapia que poderão não ser notados pelos doentes, os sintomas da anemia poderão ser muito debilitantes, como a fadiga, tonturas, função cognitiva prejudicada, falta de ar, palpitações, irregularidades menstruais e diminuição da libido. Os sinais incluem a palidez da pele e mucosas, temperatura da pele baixa, taquicardia e edema. Como estes efeitos poderão interferir na capacidade do doente para as atividades diárias normais, a anemia poderá ter um impacto importante na qualidade de vida dos doentes (Robert *et al.* 2007).

As orientações da NCCN indicam que, doentes com cancro com valores de hemoglobina $\leq 11\text{g/dL}$ deverão ser avaliados quanto à anemia. Em doentes com níveis basais elevados, uma diminuição de 2g/dL ou mais, também deverá ser avaliada (Rodgers *et al.* 2013).

Os objetivos globais da avaliação serão caracterizar a anemia e identificar qualquer comorbidade subjacente que possa ser corrigida. Para isso é necessário um exame completo prévio ao início do tratamento, que inclua um hemograma e estudo morfológico do sangue periférico, contagem de reticulócitos, doseamento de vit. B₁₂, ácido fólico, ferro, ferritina, transferrina e pesquisa de hemorragias através de pesquisa de sangue oculto nas fezes ou endoscopia (Robert *et al.* 2007).

Prevenção e tratamento

Qualquer causa de anemia que possa ser corrigida independentemente da quimioterapia, deve ser tratada segundo as orientações. Quando não se identifica a etiologia, deve ser considerada como causa da anemia a inflamação relacionada com o cancro ou os efeitos mielosupressores da quimioterapia. A correção da anemia nestes últimos pode ser efetuada recorrendo a transfusões, administração de eritropoietina e monitorização e correção dos níveis de ferro (Rodgers *et al.* 2013).

As transfusões de sangue representam o meio mais eficiente de correção da anemia, e os doentes usualmente sentem um alívio rápido dos sintomas. Contudo esta prática acarreta algumas desvantagens e riscos, já que tem de ser realizada em ambiente

hospitalar, não estão isentas da possibilidade de veicular infecções e não são aceites por todos os doentes (Rodgers *et al.* 2013).

A eritropoietina recombinante (Epoietina-alfa ou Darbepoietina), análoga à hormona produzida pelos rins e que estimula a eritropoiese na medula, quando administrada aumenta os níveis de hemoglobina reduzindo a necessidade de transfusões pelos doentes, proporcionando alívio dos sintomas e melhoria da qualidade de vida (Rodgers *et al.* 2013).

A dose prescrita deve ser a mínima capaz de manter os níveis adequados de hemoglobina de modo a que não seja necessário recorrer a transfusões (tabela 4). A resposta ao tratamento deve ser avaliada em 4 semanas quando for administrada a epoietina-alfa e 6 semanas quando for administrada a darbepoietina (epoietina de efeito prolongado) (Rodgers *et al.* 2013).

TABELA 4 – ORIENTAÇÕES DA NCCN PARA A TERAPIA COM AGENTES ERITROPOIÉTICOS (ADAPTADO DE RODGERS ET AL. 2013)

Opção de dose inicial	Ajuste de dose quando não haja resposta ao tratamento	Ajuste de dose quando haja resposta ao tratamento
Epoietina-alfa 150unidades/Kg 3vezes/semana SC	Aumentar a dose para 300unidades/Kg 3vezes/semana SC	Se a Hemoglobina atingir o nível necessário para não ser necessária a transfusão de sangue ou aumentar> 1g/dL a cada 2semanas, reduzir a dose de epoietina alfa em 25% e de darbepoietina alfa em 40%
Epoietina-alda 40000unidades/semana SC	Aumentar a dose para 60000unidades/semana SC	
Darbepoietina alfa 2,25µg/Kg/semana SC	Aumentar a dose até 4,5µg/Kg/semana SC	
Darbepoietina alfa 500µg a cada 3 semanas SC		

Apesar dos benefícios, os agentes eritropoéticos estão associados a riscos para os doentes. Os mais representativos são a hipertensão, convulsões, trombose, eritroblastopenia¹ e segundo alguns estudos em doentes com cancro, progressão tumoral e aumento da mortalidade, pelo que o tratamento está desaconselhado pelo NCCN em doentes cujo objetivo do tratamento antineoplásico seja a cura. Nos restantes, estes agentes estão indicados apenas quando a anemia seja induzida pela

¹ Eritroblastopenia ou aplasia pura dos eritrócitos é um raro síndrome de anemia caracterizado por uma baixa contagem de reticulócitos, diminuição de eritroblastos na medula, anticorpos anti eritropoietina e resistência à terapia com agentes eritropoéticos.

quimioterapia e a sua administração deve ser suspensa quando a quimioterapia esteja concluída (Rodgers *et al.* 2013).

A suplementação com ferro é um importante componente da terapia com agentes eritropoéticos, visto ser um elemento essencial à formação de novos eritrócitos. Isto é especialmente importante em doentes com deficiência em ferro no início do tratamento e para os restantes doentes que desenvolvem frequentemente um *deficit* funcional de ferro com o uso continuado de agentes eritropoéticos (ferritina <800ng/mL e saturação da transferrina <50%), representando este deficiente aporte de ferro o motivo de falha terapêutica com estes agentes (Robert *et al.* 2007, Rodgers *et al.* 2013).

A administração por via oral é a abordagem mais conveniente para a suplementação com ferro, todavia a administração por via parentérica pode ser necessária em doentes intolerantes ou não responsivos ao ferro por via oral (Robert *et al.* 2007).

Nos doentes que não recebam agentes eritropoéticos a administração de preparações de ferro IV está também recomendada para repor os níveis de ferro em doentes com cancro na deficiência absoluta de ferro (ferritina <30ng/mL e saturação da transferrina <15%) (Rodgers *et al.* 2013).

As preparações parentéricas de ferro estudadas em doentes com cancro são o dextrano de ferro, gluconato férrico e a sacarose de ferro (tabela 5), apresentando a primeira maior prevalência de efeitos adversos (Rodgers *et al.* 2013).

TABELA 5 – RECOMENDAÇÕES PARA ADMINISTRAÇÃO DE PREPARAÇÕES PARENTÉRICAS DE FERRO (ADAPTADO DE RODGERS ET AL. 2013)

	Dextrano de ferro	Gluconato férrico	Sacarose de ferro
Dose	100mg IV 5 min. 1vez/semana – 10 doses (dose total 1g) ou infusão da dose total ao longo de várias horas	125mg IV 1 hora 1vez/semana – 8 doses (dose total 1g)	200mg IV 1 hora 1vez/2-3 semanas 200mg IV 2-5min. 1vez/1-4semanas (dose total 1g)

TROMBOCITOPENIA

As plaquetas, ou trombócitos, são derivados de fragmentos do citoplasma de megacariócitos. Num adulto normal a contagem de plaquetas ronda os 150000-350000 céls./µL e tem de tempo de vida médio de 7-10 dias (Robert *et al.* 2007).

Apesar de se tratarem das células mais pequenas do sistema sanguíneo, elas representam um papel vital na regulação da hemóstase. Elas são normalmente

ativadas quando ocorrem danos ao nível endotelial ou vascular, formam um rolhão hemostático e posteriormente libertam e recrutam outras substâncias como o fibrinogénio e fatores de coagulação (Robert *et al.* 2007).

A trombocitopenia é um problema comum nos doentes que realizam quimioterapia pela ação mielotóxica de alguns fármacos. Esta surge vulgarmente cerca de uma semana após se ter completado o ciclo de quimioterapia. Certos fármacos como a gencitabina, mitomicina, citarabina, carmustina e carboplatina estão associados a um maior risco de trombocitopenia pelos danos diretos causados nos megacariócitos ou outras células precursoras ou pela inibição da trombopoetina, um regulador fisiológico da produção de plaquetas (Robert *et al.* 2007).

A hemorragia é a complicação principal, apresentando os doentes frequentemente evidências de hemorragias como equimoses, epistaxes e petéquias. Em caso de hemorragia grave ao nível do trato gastrointestinal, pulmões ou bexiga p. ex., esta poderá ser fatal (Robert *et al.* 2007).

Existem alguns fatores de risco para hemorragias em doentes com trombocitopenia, como uma contagem basal baixa de plaquetas ou infiltração de células tumorais na medula (Robert *et al.* 2007).

Prevenção e tratamento

As transfusões de plaquetas são extensivamente usadas na prevenção e tratamento de hemorragias na trombocitopenia de doentes a realizar quimioterapia (Robert *et al.* 2007).

A prevenção de hemorragias nestes doentes visa que a contagem de plaquetas nunca seja inferior a 20000cél./ μ L, e está recomendada pela ASCO em doentes com trombocitopenia pela deficiente função medular. A decisão de realizar a transfusão de plaquetas a um doente não deve só basear-se na sua contagem de plaquetas, mas também nas necessidades específicas de cada doente (Robert *et al.* 2007).

Em doentes com hemorragias ativas a transfusão de plaquetas não será necessária quando a contagem de plaquetas seja superior a 100000cél./ μ L, contudo mais uma vez o critério aplicado à definição do limite a partir do qual é necessária a transfusão depende do doente e da situação clínica (Robert *et al.* 2007).

Cada unidade de concentrado de plaquetas contém normalmente 70 biliões de plaquetas, sendo capaz de aumentar a contagem em 10000 células/ μ L em 1-3 horas,

podendo ser monitorizada a eficácia da transfusão 1 hora após a mesma (Robert *et al.* 2007).

O risco de transmissão de doenças através da transfusão apesar de extremamente baixo, não é inexistente. Existe também a possibilidade de o doente ser refratário à transfusão ou de ocorrerem reações sistêmicas agudas (Robert *et al.* 2007).

Embora as transfusões de plaquetas possam fornecer uma solução temporária, elas não tratam a causa da trombocitopenia. Vários fatores de crescimento trombopoieticos têm sido investigados para o tratamento da trombocitopenia induzida pela quimioterapia. O oprelvekin (interleucina-11 recombinante) é um fator de crescimento que estimula a proliferação de células estaminais hematopoiéticas e progenitores de megacariócitos, induzindo também a maturação de megacariócitos. Está indicada na prevenção de trombocitopenia severa e na redução da necessidade de transfusões após quimioterapia mielosupressora em doentes adultos com doença maligna não mieloide. A dose recomendada é de 50µg/Kg uma vez por dia via SC até a contagem de plaquetas aumentar 50000cél./µL. O tratamento dura no máximo 21 dias e deverá ser interrompido dois dias antes do início do ciclo seguinte de quimioterapia (Robert *et al.* 2007).

A atividade biológica de trombopoietinas recombinantes é promissora, contudo estudos revelaram ser imunogénica, produzindo-se anticorpos neutralizantes, pelo que o seu uso parece comprometido (Vadhan-Raj 2009).

Recentemente, uma série de novos agonistas do recetor da trombopoietina foram desenvolvidos com atividade clínica demonstrada e um menor potencial imunogénico. Estes agentes estimulantes de plaquetas de segunda geração incluem o romiplostim, e o eltrombopag, que mimetizam a ação da trombopoietina endógena (Vadhan-Raj 2009).

b. CONTROLO E TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÓMITOS

As náuseas e vômitos induzidos pelos tratamentos de quimioterapia ou radioterapia são um dos efeitos colaterais mais temidos pelos doentes de cancro, podendo afetar significativamente a qualidade de vida destes. Além disso as náuseas e vômitos podem resultar em desequilíbrios metabólicos, diminuição das capacidades funcionais, deficiente aporte de nutrientes, anorexia, laceração das mucosas e rutura esofágica (Robert *et al.* 2007, Ettinger *et al.* 2013).

FISIOPATOLOGIA DA EMESE

As náuseas e vômitos constituem as fases consecutivas da emese, e quando induzidos por tratamentos de quimioterapia e radioterapia estes envolvem diversos fatores que deverão ser avaliados individualmente (Robert *et al.* 2007).

A náusea trata-se de um efeito muito subjetivo, só possível de avaliar pelo diálogo com o doente. É definida como a necessidade consciente de vomitar, usualmente associada a hipersalivação, rubor e taquicardia (Robert *et al.* 2007).

O vômito é definido pela expulsão oral do conteúdo gástrico. Este envolve a coordenação dos músculos abdominais, diafragma e a cárdia gástrica. Como demonstrado na figura 1 o vômito resulta da estimulação do centro do vômito (localizado na medula oblonga do tronco encefálico) por impulsos aferentes provenientes dos centros sensoriais como a zona de propagação de quimiorreceptores (CTZ), importante órgão quimiossensorial para os vômitos quimicamente induzidos, córtex cerebral e aferentes viscerais a partir da faringe e trato gastrointestinal. Em resposta o centro do vômito envia estímulos eferentes para o centro de salivação, centro respiratório, e para os músculos faríngeos e gastrointestinais, desencadeando-se o vômito (Robert *et al.* 2007).

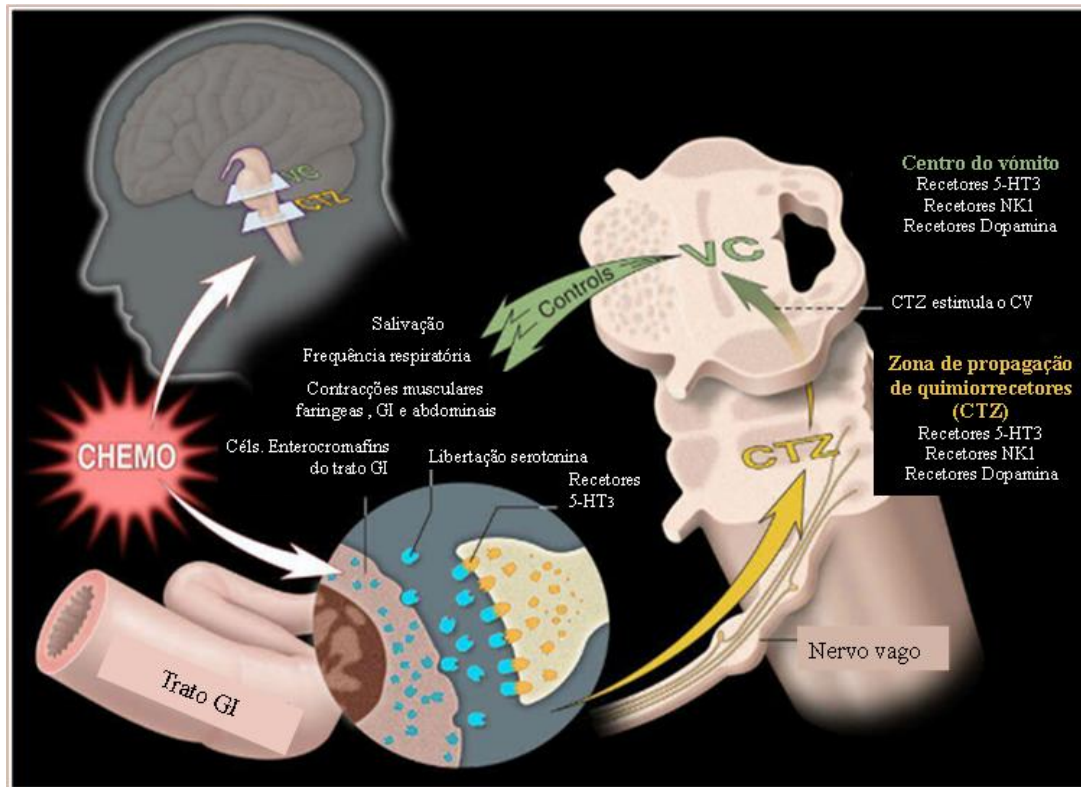


FIGURA 1 – MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DA EMESE (ADAPTADO DE FLAVIO 2013)

Os principais neuroreceptores envolvidos na resposta emética são os recetores da serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT₃]) e da dopamina. Outros neuroreceptores envolvidos na emese incluem os recetores da acetilcolina, corticosteroides, histamina, canabinóides, opiáceos e da neurocinina 1 (NK-1) localizados no centro do vômito e vestibular (Ettinger *et al.* 2013).

Crê-se que os fármacos usados em quimioterapia, os seus metabolitos e outros compostos eméticos iniciam o processo de emese por estimulação, direta ou indireta de um ou mais recetores dos anteriormente referidos (Robert *et al.* 2007).

Sabe-se que a dopamina estimula os recetores dopamina-2, localizados nos neurónios adjacentes ao CTZ. O bloqueio destes recetores demonstrou tratar a náusea, contudo com efeitos mínimos. A administração de doses elevadas destes bloqueadores demonstrou um ligeiro aumento na resposta, sobretudo a metoclopramida. Este fármaco em doses elevadas apresenta um efeito suplementar de bloqueio dos recetores da serotonina (Robert *et al.* 2007).

Os recetores da serotonina encontram-se predominantemente no trato gastrointestinal. Vários estudos demonstraram um aumento exponencial de serotonina após administração de uma dose única de cisplatina. Pensa-se que os fármacos usados em quimioterapia estimulam as células enterocromafins e, pelo menos em parte, promovem a formação radicais livres de oxigénio, que por sua vez libertam serotonina (Figura 1) (Robert *et al.* 2007).

A substância P é um péptido neurotransmissor que se liga ao recetor NK-1. Estes recetores localizam-se predominantemente no intestino e no sistema nervoso central. A substância P localizada nas células enterocromafins do intestino com a serotonina liberta-se com esta sob estimulação dos citotóxicos. A substância P também pode ser libertada por estimulação dos citotóxicos no CTZ. Na emese tardia, a substância P ainda se encontra presente, indicando um potencial papel neste tipo de emese (Robert *et al.* 2007).

TIPOS DE NÁUSEAS OU VÔMITOS

As náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia comumente classificam-se em aguda, tardia, antecipatória e refractária.

A aguda é definida como a náusea ou vômito que ocorre dentro de 24 horas após a administração de quimioterapia, com um pico entre as 4-6 horas. Este tipo de náusea e vômito tende a ser bastante responsiva ao tratamento (Robert *et al.* 2007).

A tardia ocorre após 24 horas da administração da quimioterapia, podendo persistir até 120 horas. Este tipo de náusea e vômito ocorre geralmente após a administração de doses elevadas de cisplatina (com um pico às 48-72 horas), carboplatina, ciclofosfamida e doxorrubicina. Existem variados fatores preditivos sendo o mais importante a ocorrência de emese aguda. Esta é mais difícil de controlar, apresentando resposta variável à terapêutica (Robert *et al.* 2007, Roila *et al.* 2010).

A antecipatória ocorre em cerca de 20% dos doentes em tratamento ocorrendo antes da administração do ciclo seguinte de quimioterapia. Esta pode ser desencadeada por uma variedade de estímulos sendo considerada uma resposta do tipo condicionada ocorrendo tipicamente em doentes em que a emese não tenha sido adequadamente controlada em ciclos de quimioterapia anteriores. Apresenta assim uma forte componente psicológica que não responde tão bem quanto os outros tipos de náuseas e vômitos ao tratamento ou profilaxia. O farmacêutico no âmbito do seguimento do doente deverá promover modificações de comportamento/atitude que poderão ser benéficas (Robert *et al.* 2007).

Existem contudo doentes que apresentam emese mesmo com tratamento profilático antiemético. Este mecanismo patológico de emese refratária permanece sem explicação (Robert *et al.* 2007).

FATORES DE RISCO

A incidência e severidade das náuseas e vômitos de doentes a realizar quimioterapia e/ou radioterapia são afetadas por numerosos fatores, incluindo: (1) Especificidade dos fármacos usados em quimioterapia; (2) Dosagem; (3) Esquema e via de administração dos fármacos; (4) Alvo do tratamento de radioterapia e (5) Variabilidade individual do doente (idade, sexo, quimioterapia anterior e historial etanólico) (Ettinger *et al.* 2013).

Potencial emetogénico da quimioterapia

Ao longo dos anos foram propostos variadas classificações do potencial emético dos fármacos usados em quimioterapia. A classificação de Grunberg *et al.* divide em quatro níveis a quimioterapia de uso IV baseada na percentagem de doentes que sem receber tratamento profilático apresentaram emese aguda (Ettinger *et al.* 2013):

- Risco elevado: 90% ou mais dos doentes apresentaram emese aguda;
- Risco moderado: 30% a 90% dos doentes apresentaram emese aguda;
- Risco ligeiro: 10% a 30% dos doentes apresentaram emese aguda;
- Risco baixo: Menos de 10% dos doentes apresentaram emese aguda.

Um resumo da classificação do potencial emético da quimioterapia IV por nível de risco é apresentado na tabela 6.

TABELA 6 – RISCO EMÉTICO DA QUIMIOTERAPIA IV (ADAPTADO DE ETTINGER ET AL. 2013)

ASCO e NCCN	ASCO	NCCN
Risco elevado de emese aguda		
Carmustina Cisplatina Dacarbazina Mecloroetamina Estreptozotocina Antraciclina+Ciclofosfamida	Ciclofosfamida $\geq 1500 \text{mg/m}^2$ Dactinomicina	Ciclofosfamida $> 1500 \text{mg/m}^2$ Doxorrubicina $> 60 \text{mg/m}^2$ Epirrubicina $> 90 \text{mg/m}^2$ Ifosfamida $\geq 2 \text{g/m}^2$
Risco moderado de emese aguda		
Azacitidina Bendamustina Carboplatina Clofarabina Daunorrubicina Idarrubicina Irinotecano Oxaliplatina	Alemtuzumab Ciclofosfamida $< 1500 \text{mg/m}^2$ Citarabina $> 1 \text{g/m}^2$ Doxorrubicina Epirrubicina Ifosfamida	Aldeusleucina $> 12-15 \text{mUI/m}^2$ Amifostina $> 300 \text{mg/m}^2$ Bussulfano Carmustina $\leq 250 \text{mg/m}^2$ Citarabina $> 200 \text{mg/m}^2$ Dactinomicina Doxorrubicina $\leq 60 \text{mg/m}^2$ Epirrubicina $\leq 90 \text{mg/m}^2$ Ifosfamida $< 2 \text{g/m}^2$ Interferão-alfa $\geq 10 \text{mUI/m}^2$ Melfalano Metotrexato $> 250 \text{mg/m}^2$ Temozolamida Trióxido de arsénio
Risco ligeiro de emese aguda		
Cabazitaxel Docetaxel Doxorrubicina (injecção lipossomal) Etoposido Fluorouracilo Gemcitabina Ixabepilone Mitomicina Mitoxantrona Paclitaxel Pemetrexed Topotecano	Bortezomib Catumaxomab Citarabina $< 1 \text{g/m}^2$ Metotrexato Panitumumab Temozolamida Transtuzumab	Aldeusleucina $\leq 12-15 \text{mUI/m}^2$ Amifostina $\leq 300 \text{mg/m}^2$ Brentuximab vedotin Carfilzomib Citarabina $100-200 \text{mg/m}^2$ Eribulina Floxuridina Interferão-alfa $5-10 \text{mUI/m}^2$ Metotrexato $50-250 \text{mg/m}^2$ Paclitaxel-albumina Pentostatin Pralatrexato Romidepsin Thiotepa

TABELA 7 (CONT.) – RISCO EMÉTICO DA QUIMIOTERAPIA IV (ADAPTADO DE ETTINGER ET AL. 2013)

ASCO e NCCN	ASCO	NCCN
Risco baixo de emese aguda		
Bevacizumab Bleomicina Cetuximab Cladribine Fludarabina Rituximab Vinblastina Vincristina Vinorelbina	Bussulfano Pralatrexato	Alemtuzumab Asparaginase Bortezomib Citarabina 100mg/m ² Decitabina Denileucina difitox Dexrazoxane Interferão-alfa<5mUI/m ² Ipilimumab Metotrexato<50mg/m ² Nelarabina Ofatumumab Panitumumab Pertuzumab Pegaspargase Peg-Interferão Temsilolimus Transtuzumab Valrubicina

A classificação do potencial emético dos fármacos usados por via oral levanta novas dificuldades, já que estes fármacos são geralmente usados em regimes diários extensos em vez da administração única em bolus, comumente usada nos fármacos IV. A classificação baseada na emese aguda de uma dose única ou potencial emetogénico cumulativo de um tratamento oral completo permanece sem consenso. O problema surge visto que alguns fármacos apenas induzem emese significativa ao fim de uma semana ou mais de administração contínua. A administração oral crónica também acaba com a classificação entre emese aguda e tardia, devendo a classificação de emese também ser ajustada neste tipo de terapia. Em geral, a classificação empregue baseia-se na incidência de emese num ciclo completo de tratamento, como consta na tabela 8 (Roila *et al.* 2010, Ettinger *et al.* 2013).

TABELA 8 – RISCO EMÉTICO DA QUIMIOTERAPIA ORAL (ADAPTADO DE ETTINGER ET AL.2013)

Risco de emese	Fármaco		
Alto a moderado	Altretamina	Estramustina	Procarbazina
	Bussulfano $\geq 4\text{mg}/\text{dia}$	Etoposido	Temozolomida
	Crizotinib	Lomustina	$>75\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$
	Ciclofosfamida $\geq 100\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$	Mitotano	Vismodegib
Ligeiro a baixo	Axitinib	Hidroxiureia	
	Bexarotene	Imatinib	Sunitinib
	Bosutinib	Lapatinib	Temozolomida
	Bussulfano $<4\text{mg}/\text{dia}$	Lenalidomida	$\leq 75100\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$
	Capecitabina	Melfalano	Talidomida
	Clorambucil	Mercaptopurina	Tioguanina
	Ciclofosfamida $<100\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$	Metotrexato	Topotecano
	Dasatinib	Nilotinib	Tretionina
	Erlotinib	Pazopanib	Vandetanib
	Everolimus	Regorafenib	Vemurafenib
	Fludarabina	Ruxolitinib	Verinostat
	Gefinitib	Sorafenib	

As náuseas e vômitos desencadeados pelos tratamentos de radioterapia variam consoante o local de irradiação apresentando maior probabilidade de desenvolver doentes a realizarem radioterapia em todo o corpo ou no abdómen superior. O trato GI apresenta células em divisão rápida que são particularmente sensíveis à radiação (Ettinger *et al.*2013).

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

O objetivo da terapêutica antiemética é evitar ou eliminar as náuseas e os vômitos. Para isso uma variedade de fármacos antieméticos encontram-se disponíveis sendo os mais efetivos os antagonistas do recetor da serotonina do tipo 3 (5-HT₃), os antagonistas do recetor da neurocinina 1 (NK-1) e os corticosteroides. Os fármacos com um menor índice terapêutico incluem os antagonistas da dopamina, benzodiazepinas, canabinóides e fenotiazidas. Estes fármacos podem ser usados isoladamente ou em associação dependendo do potencial emético da quimioterapia.

Antagonistas da serotonina

Os antagonistas do recetor 5-HT₃ são os pilares da prevenção da emese aguda. Estes atuam através do bloqueio dos recetores da serotonina ao nível do CTZ e ao nível pré-sináptico nas fibras vagais sensoriais da parede intestinal (Robert *et al.*2007, DiPiro *et al.*2006).

Atualmente encontram-se disponíveis vários antagonistas da serotonina. O Ondansetrom, Granisetrom, Tropisetrom, Dolasetrom e mais recentemente o

Palonosetrom. Estes diferem pouco entre eles apresentando semelhante eficácia e segurança quando usados nas doses recomendadas. O Palonosetrom apresenta maior afinidade de ligação e tempo de semivida (cerca de 40 horas) apresentando por isso uma inibição do recetor superior aos restantes (Robert *et al.*2007, Roila *et al.*2010).

Vários estudos demonstraram a superioridade do Palonosetrom IV comparado com os restantes antagonistas dos recetores 5-HT₃ na prevenção da emese associada a regimes de quimioterapia com risco emético elevado e moderado, particularmente na emese tardia (Ettinger *et al.*2013).

Corticosteroides

Corticosteroides, como a dexametasona, metilprednisolona e prednisolona, têm sido usados como antieméticos, contudo a dexametasona é a que tem maior utilização. Estes fármacos podem ser usados como único tratamento profilático, contudo são mais eficazes quando combinados com fármacos das outras classes (Ettinger *et al.*2013).

Quando a dexametasona não está disponível, alguns estudos sugerem a possível utilização de metilprednisolona ou prednisolona em doses 5 a 7 vezes superiores respectivamente (Robert *et al.*2007).

Antagonistas recetor nk-1

O aprepitant bloqueia seletivamente a ligação da substância P, um neurotransmissor peptídico da família da neurocinina, ao recetor NK-1 (Robert *et al.*2007).

O fosaprepitant, um pró-fármaco do aprepitant, pode ser administrado por via IV alternativamente ao aprepitant oral no dia 1, sem necessidade de aprepitant nos dias seguintes. Pode-se, ainda, usar o fosaprepitant em combinação com o aprepitant, neste caso o primeiro é utilizado numa concentração inferior no dia 1 e o segundo por via oral nos dias 2-3 (Robert *et al.*2007).

O aprepitant é simultaneamente substrato, indutor e inibidor do citocromo P450 hepático, metabolizador de alguns fármacos usados em quimioterapia, pelo que é necessário avaliar a sua utilização. Este efeito é mais significativo na administração oral pelo seu efeito de primeira passagem. O aprepitant pode aumentar a AUC da dexametasona pelo que quando usada esta associação deve ser reduzida a dose de dexametasona (Robert *et al.*2007, Ettinger *et al.*2013).

Antagonistas da dopamina

Uma das mais tradicionais classes de fármacos usados no controlo da emese são os antagonistas da dopamina. Para as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia os antagonistas da dopamina, como a prometazina ou a metoclopramida, são raramente usados isoladamente. Estes fármacos tendem a ser menos eficazes que os antagonistas da serotonina para o controlo da emese aguda e estão frequentemente associados a variados efeitos adversos como distonia, acatisia, sedação e hipotensão postural. São frequentemente usados na emese refractária ou em doentes intolerantes aos antagonistas da serotonina e aos corticosteroides (Robert *et al.* 2007).

Outras classes farmacoterapêuticas

A administração de benzodiazepinas como o lorazepam poderá ser benéfica pela diminuição da ansiedade, assim como a administração de antiácidos como os inibidores da bomba de prótons ou um antagonista do recetor H₂ da histamina visto que muitos doentes apresentam dispepsia associada à emese provocada pelo tratamento (Ettinger *et al.* 2013).

REGIMES ANTIEMÉTICOS

A importância do controlo das náuseas e vômitos no tratamento de doentes com cancro levou ao desenvolvimento de variadas normas de orientação clínica. As normas de orientação clínica de 2013 do NCCN e a atualização das Normas de orientação clínica da MASCC e ESMO para a prevenção das náuseas e vômitos induzidos pelos tratamentos de quimioterapia e radioterapia servem por base às indicações abaixo referidas.

O regime antiemético deverá ser selecionado com base no fármaco administrado com maior risco emético do regime de quimioterapia instituído, experiência prévia com antieméticos e fatores de risco específicos do doente. Os doentes deverão estar protegidos durante todo o período de risco de emese, no mínimo 3 dias para fármacos com risco elevado e 2 dias para risco moderado após a última dose de quimioterapia.

Os antieméticos são mais eficazes quando usados profilaticamente, já que a emese em curso é muito mais difícil de suprimir e aumenta a probabilidade de surgimento de emese antecipatória nos ciclos seguintes.

Prevenção da emese aguda e tardia induzida por quimioterapia IV com elevado potencial emético

Um regime terapêutico com três fármacos deverá ser instituído incluindo uma dose única de antagonista do recetor 5-HT₃, dexametasona e aprepitant ou fosaprepitant,

administrados antes da quimioterapia no dia 1. Na prevenção da emese tardia mantem-se a administração de dexametasona e aprepitant.

O regime antiemético recomendado encontra-se resumido na tabela 9.

TABELA 9 – REGIME FARMACOTERAPÊUTICO ANTIEMÉTICO PARA CITOTÓXICOS IV COM RISCO ELEVADO DE EMESE (ADAPTADO DE ETTINGER ET AL.2013)

Fármaco		Dia 1	Dia 2-3
Antagonista 5-HT₃	Dolasetrom	Oral: 100mg	
	Granisetrom	Oral: 2mg IV: 0.01mg/Kg (até 1mg) TD: 3,1mg/24H (Colocado 24-48h antes quimioterapia máx. 7dias)	
	Ondasetrom	Oral:16-24mg IV: 8-16mg (máx. 32mg)	
	Palonosetrom	IV: 0.25mg	-
Antagonista NK-1	Aprepitant	Oral: 125mg	Oral: 80mg
	Fosaprepitant	IV: 150mg	-
Corticosteroide	Dexametasona	IV/Oral: 12mg	Oral: 8mg
±Lorazepam			
± Antagonista recetor H2 ou Inibidor bomba protões			

Prevenção da emese aguda e tardia induzida por quimioterapia IV com moderado potencial emético

É recomendada uma associação de dexametasona a um antagonista do recetor 5-HT₃ como profilaxia *standard* no dia 1. Nos dias seguintes mantem-se a administração de apenas um dos fármacos.

Em doentes que tenha sido administrado como antagonista do recetor 5-HT₃ o Palonosetrom, o tratamento com dexametasona diária é indicado na prevenção da emese tardia.

Quando necessário pode ser administrado um antagonista NK-1 no dia 1 associado ao esquema anterior, mantendo-se a sua administração exclusiva para a emese tardia nos dias seguintes.

O regime antiemético recomendado encontra-se resumido na tabela 10.

TABELA 10 – REGIME FARMACOTERAPÊUTICO PARA CITOTÓXICOS IV COM MODERADO RISCO EMÉTICO (ADAPTADO DE ETTINGER ET AL.2013)

Fármaco		Dia 1	Dia 2-3	
Antagonista 5-HT ₃	Dolasetrom	Oral: 100mg	Oral: 100mg	
	Granisetrom	Oral: 2mg IV: 0.01mg/Kg (até 1mg) TD: 3,1/24H (Colocado 24-48h antes quimioterapia máx. 7dias)	Oral: 1-2mg IV: 0.01mg/Kg (até 1mg) TD: 3,1/24H (Colocado 24-48h antes quimioterapia máx. 7dias)	
		Ondasetrom	Oral: 16-24mg IV: 8-16mg (máx. 32mg)	Oral: 16mg IV: 8-16mg (máx. 32mg)
		Palonosetrom	IV: 0.25mg	-
Corticosteroide	Dexametasona	IV/Oral: 12mg	Oral: 8mg (em exclusivo quando administrado no dia 1 Palonosetrom)	
±Antagonista NK-1	Aprepitant	Oral: 125mg	Aprepitant oral: 80mg (em exclusivo quando administrado no dia 1 um antagonista NK-1)	
	Fosaprepitant	IV: 115mg		
±Lorazepam				
± Antagonista recetor H2 ou Inibidor bomba protões				

Prevenção da emese aguda e tardia induzida por quimioterapia oral

Aos doentes a realizar quimioterapia oral com risco de emese elevado a moderado deverá ser administrado diariamente um antagonista 5-HT₃ como resumido na tabela 11.

TABELA 11 – REGIME FARMACOTERAPÊUTICO PARA CITOTÓXICOS ORAIS COM RISCO EMÉTICO ELEVADO A MODERADO (ADAPTADO DE ETTINGER ET AL.2013)

Fármaco		Regime diário
Antagonista 5-HT₃	Granisetrom	Oral: 2mg
	Ondasetrom	Oral: 16-24mg
	Dolasetrom	Oral: 100mg
±Lorazepam		
± Antagonista recetor H2 ou Inibidor bomba protões		

Prevenção da emese aguda e tardia induzida por quimioterapia com baixo e mínimo potencial emético

A doentes sem historial de náuseas e vômitos a realizar quimioterapia com fármacos com ligeiro potencial emético deverá ser administrado um único agente antiemético

como a dexametasona ou um antagonista do recetor da dopamina, como profilaxia nas doses indicadas na tabela 12.

TABELA 12 – REGIME FARMACOTERAPÊUTICO PARA CITOTÓXICOS IV COM LIGEIRO RISCO EMÉTICO (ADAPTADO DE ETTINGER ET AL.2013)

Fármaco		Regime diário
Corticosteroide	Dexametasona	IV/Oral: 12mg
Antagonista da Dopamina	Metoclopramida	IV/Oral: 10-40mg repetidas a cada 4-6h se necessário
±Lorazepam		
± Antagonista recetor H2 ou Inibidor bomba protões		

Os doentes submetidos a quimioterapia com fármacos com potencial emético baixo e sem historial de náuseas e vômitos, não deverão realizar nenhum tratamento antiemético, assim como nenhum tratamento profilático deverá ser instituído para prevenção da emese tardia. Se surgirem este tipo de sintomas deverá ser adotado o tratamento com um único fármaco antiemético nos ciclos seguintes.

Prevenção da emese nos regimes com múltiplos dias

Nestes doentes é difícil recomendar um regime antiemético específico para a emese aguda e tardia visto estes tipos de emese se sobreporem ao longo dos dias de tratamento.

Como profilaxia antiemética nos regimes com múltiplos dias (p.ex. cisplatina), a combinação de um antagonista 5-HT₃ com dexametasona permanece como tratamento *standard*. A dexametasona deverá ser administrada uma vez por dia, oral ou IV, todos os dias de tratamento com quimioterapia de potencial emético elevado a moderado e 2-3 dias após esta para regimes susceptíveis de causar significativa emese tardia. Contudo a dexametasona não deverá ser administrada quando o regime já inclua um corticosteroide ou em regimes com Interleucina-2 ou Interferão.

O antagonista 5-HT₃ deverá ser administrado diariamente antes da primeira dose de quimioterapia de potencial emético elevado a moderado. O palonosetrom pode ser usado antes de um regime de quimioterapia de 3 dias em vez da dose diária necessária para os restantes antagonistas 5-HT₃.

Os antagonistas NK-1 podem ser administrados quando a quimioterapia apresente elevado potencial emético associado a risco significativo de emese tardia.

Tratamento da emese refractária

Antes do ciclo seguinte de quimioterapia o doente deve ser reavaliado, dando-se especial atenção às possíveis causas não relacionadas com a quimioterapia que

poderão estar na base da emese refractária, como metástases cerebrais, desequilíbrios eletrolíticos, infiltrações tumorais no intestino e outras comorbilidades.

O regime antiemético também deverá ser reavaliado existindo variadas abordagens possíveis que o farmacêutico pode sugerir, como a mudança de antagonista do recetor 5-HT₃, adicionar aprepitant ao esquema se este não constar previamente, adicionar fármacos de outras classes como os antagonistas da dopamina ou de benzodiazepinas, bem como o recurso a terapias não farmacológicas como a acupuntura.

Prevenção das náuseas e vômitos antecipatórios

Depois de surgir este tipo de náuseas e vômitos, o seu controlo farmacológico é extremamente difícil, recomendando-se assim um controlo o mais eficaz possível da emese aguda e tardia. O farmacêutico poderá recomendar terapias comportamentais, em particular treino de relaxamento muscular progressivo ou o recurso à hipnose.

As benzodiazepinas são os únicos fármacos capazes de reduzir a ocorrência mas a sua eficácia tende a diminuir com a continuação dos tratamentos de quimioterapia.

Prevenção da emese induzida por tratamentos de radioterapia

Cerca de 50%-80% dos doentes a realizarem radioterapia sentem náuseas e vômitos consoante o local de irradiação.

A profilaxia antiemética é baseada no local de irradiação e se está ou não combinado o tratamento com quimioterapia. Quando se realiza um tratamento combinado, dita a profilaxia o potencial emético da quimioterapia instituída. A classificação das normas de orientação clínica da MASCC/ESMO classificam como risco elevado a irradiação total do corpo e risco moderado a irradiação do abdómen superior.

É recomendada a administração de Ondasetrom ou Granisetrom oral, associado ou não a dexametasona oral como resumido na tabela 13.

TABELA 13 – REGIME FARMACOTERAPÊUTICO ANTIEMÉTICO PARA RADIOTERAPIA (ADAPTADO DE ETTINGER ET AL.2012)

Fármaco		Regime diário
Antagonista 5-HT₃	Granisetrom	Oral: 2mg
	Ondasetrom	Oral:8mg
±Corticosteroide	Dexametasona	Oral:4mg

Antieméticos em crianças a realizar tratamentos de quimioterapia

Todos os doentes pediátricos a receber quimioterapia com potencial emético elevado e moderado deverão receber profilaxia antiemética composta por uma combinação de

um antagonista do recetor 5-HT₃ da serotonina com dexametasona. As doses pediátricas ajustadas ao peso deverão ser instituídas.

C. CONTROLO E TRATAMENTO DA MUCOSITE

A mucosite é uma complicação comum e debilitante da quimioterapia e radioterapia. Ocorre em cerca de 40% dos doentes a realizar quimioterapia *standard*, em 75%-85% dos doentes a realizar quimioterapia em doses elevadas antes de realizarem transplante de medula, e em mais de 50% dos doentes a realizarem radioterapia na cabeça, pescoço, pélvis ou abdómen. A mucosite severa poderá atrasar o ciclo seguinte de quimioterapia ou obrigar a uma redução de dose, limitando a eficácia da terapia (Robert *et al.* 2007).

A mucosite é definida como uma lesão inflamatória e/ou ulcerativa da mucosa do trato gastrointestinal que tem como causa doenças infecciosas, deficiências imunitárias ou determinados fármacos, nomeadamente os utilizados em quimioterapia. (Peterson *et al.* 2011).

FISIOPATOLOGIA DA MUCOSITE

O processo de agressão das mucosas nos tratamentos de quimioterapia e radioterapia ocorre em cinco fases distintas, como demonstrado na figura 2, pela formação de espécies reativas de oxigénio dentro das células que levam ao dano direto das mesmas, tecidos de suporte e vasculatura que por sua vez ativa uma cascata inflamatória que conduz à destruição das mucosas com consequente perda de integridade e aparecimento de lesões. Estas são uma porta de entrada para bactérias, vírus e fungos (Robert *et al.* 2007).

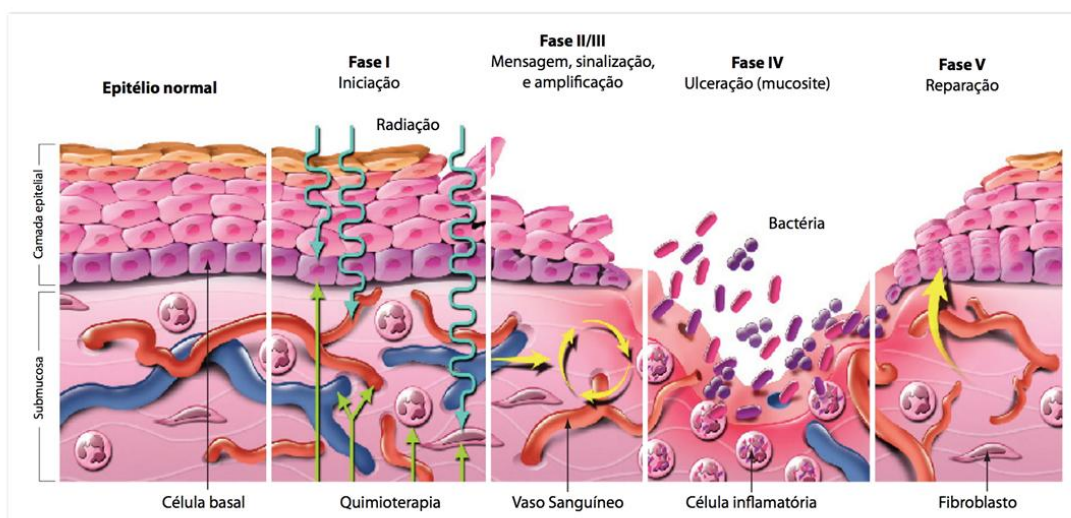


FIGURA 2 - MECANISMO FISIOPATOLÓGICO DA MUCOSITE (ADAPTADO DE GABRIEL ET AL. 2005)

Tipicamente a mucosite oral, que envolve a cavidade oral, orofaringe e hipofaringe, surge ao fim de 5-7 dias de quimioterapia sob a forma de eritema da língua ou da mucosa bucal, sensibilidade ou dor na boca ou ulceração severa envolvendo o palato mole, língua e mucosa bucal. A severidade da mucosite atinge um pico aproximadamente 7-10 dias após a quimioterapia. Esta pode ser tão severa que os doentes são incapazes de tolerar alimentos sólidos ou líquidos, requerendo analgésicos sistémicos para o controlo da dor e alimentação parentérica por forma a prevenir a desnutrição. A cura surge ao fim de 2-3 semanas, geralmente coincidindo com a recuperação da medula, quando não complicada por infeção ou reação autoimune nos doentes com transplantes alogénicos (Robert *et al.* 2007).

FATORES DE RISCO

Os fatores de risco da mucosite estão diretamente relacionados com o tipo, intensidade e via de administração da terapia anticancerígena (Peterson *et al.* 2011).

Os regimes de quimioterapia que contenham cisplatina, 5-Fluorouracilo, metotrexato, ciclofosfamida e a radioterapia na zona da cabeça e pescoço apresentam um potencial elevado de causar mucosite. A terapia combinada (radiação na cabeça e pescoço com quimioterapia) pode aumentar a severidade da mucosite oral. É de salientar que a incidência e severidade da toxicidade aguda nas mucosas não têm sido significativamente reduzida pela utilização de tecnologias mais recentes de radioterapia (Robert *et al.* 2007, Peterson *et al.* 2011, Bensinger *et al.* 2008)

O risco de mucosite oral também pode variar entre ciclos, já que se verifica um efeito cumulativo nos ciclos de quimioterapia mielosupressora, aumentando o risco inicial de mucosite nos ciclos subsequentes (Bensinger *et al.* 2008).

Dos fatores de risco relacionados com o doente, as co-morbilidades como a desnutrição podem contribuir de forma significativa. Todos os doentes devem ser rastreados quanto ao risco a nível nutricional e iniciada a alimentação entérica precoce no caso de surgirem dificuldades de deglutição. Além disso doentes que desenvolvem hipofunção salivar/xerostomia devido a radiação na cabeça e pescoço e/ou terapia antiemética podem sofrer um desconforto acrescido da mucosite oral (Peterson *et al.* 2011).

Sendo o risco de mucosite oral multifactorial alguns estudos sugerem que os polimorfismos genéticos que alteram as respostas aos tratamentos de quimioterapia e radioterapia poderão tratar-se de um importante fator de risco (Bensinger *et al.* 2008).

AVALIAÇÃO DA MUCOSITE

Tem decorrido muitos ensaios clínicos com o objetivo de avaliar a eficácia de diferentes modalidades de prevenção e tratamento de mucosite oral induzida por tratamentos de cancro. Os resultados destes ensaios são muitas vezes conflituosos e difíceis de interpretar devido às diferentes escalas de avaliação da mucosite oral usadas para comparar os resultados entre os estudos. Duas das escalas usadas mais frequentemente são a da OMS e do NCI-CTCAE (tabela 14 e 15) (Robert *et al.* 2007).

TABELA 14 – CLASSIFICAÇÃO DA MUCOSITE ORAL WHO (ADAPTADO DE PETERSON *ET AL.* 2011)

Escala WHO	
Grau 0	Sem mucosite oral
Grau 1	Eritema e feridas
Grau 2	Úlceras, capaz de comer sólidos
Grau 3	Úlceras, requer dieta líquida
Grau 4	Úlceras, alimentação não é possível

TABELA 15 – CLASSIFICAÇÃO DA MUCOSITE ORAL NCI-CTC (ADAPTADO DE PETERSON *ET AL.* 2011)

Escala NCI-CTCAE	
Grau 1	Assintomático ou com sintomas ligeiros; Intervenção não é indicada
Grau 2	Dor moderada; Não interfere com a ingestão oral; indicada modificação de dieta
Grau 3	Dor severa; Interfere com a ingestão oral
Grau 4	Consequências potencialmente fatais; Indicada intervenção urgente
Grau 5	Morte

Em contraste há um número limitado de parâmetros disponíveis para avaliação da mucosite gastrointestinal recorrendo as classificações a resultados indiretos da mucosite, como a diarreia. Contudo a interpretação de tais dados pode ser confundida por outras condições clínicas e intervenções que contribuem para o parâmetro avaliado. Novas tecnologias poderão melhorar a avaliação deste tipo de mucosite (Peterson *et al.* 2011).

PREVENÇÃO DA MUCOSITE ORAL

Higiene oral

A boa higiene oral ajuda a prevenir irritações da mucosa e demonstrou reduzir a incidência e complicações da mucosite, incluindo infeções. É recomendada a escovagem suave regular com uma escova de dentes macia e uma pasta de dentes à base de fluor assim como o uso de fio dental por forma a reduzir a colonização bacteriana e remover quaisquer substâncias que possam causar irritação das gengivas e mucosas (Robert *et al.* 2007, Bensinger *et al.* 2008).

A clorohexidina é um antisséptico tópico de lavagem de largo espectro usado para reduzir a placa bacteriana, gengivite, risco de cáries dentárias e candidíase da orofaringe. Os dados existentes quanto ao seu uso são contraditórios na prevenção e tratamento da mucosite oral pelo que não está recomendado o seu uso na mucosite induzida pelos tratamentos anticancerígenos (Robert *et al.* 2007, Bensinger *et al.* 2008).

O colutório de cloridrato de benzidamina é recomendado nos doentes a receber radioterapia do pescoço e cabeça como forma de prevenção da mucosite oral. Este medicamento exerce uma ação anti inflamatória e um efeito analgésico (Peterson *et al.* 2011).

Como referido, alguns doentes desenvolvem xerostomia, que está associada a um aumento da colonização bacteriana na superfície dentária. Esta pode ser aliviada com recurso a produtos que estimulem a função das glândulas salivares como pastilhas ou rebuçados sem açúcar, soluções salinas 0.9% ou com bicarbonato de sódio, doses baixas de pilocarpina ou substitutos salivares. A medicação do doente deverá ser revista por forma a identificar os fármacos associados à disfunção da glândula salivar, devendo-se sempre que seja possível substituir estes (Robert *et al.* 2007, Bensinger *et al.* 2008).

O farmacêutico deve também prover através do plano de cuidados farmacêuticos, junto do médico e outros membros da equipa de cuidados de saúde, orientações sobre como o doente pode beneficiar de alterações ao nível dos hábitos de vida como uma alimentação equilibrada, a cessação tabágica e a redução do consumo de álcool, que são igualmente importantes para a saúde oral. O doente deve evitar comida picante ou ácida já que esta tende a agravar as úlceras das mucosas. Alimentos ásperos como batatas fritas ou a cêdea do pão poderão causar feridas na mucosa bucal assim como mastigar bocados grandes de comida. Poderá ser aconselhado ao doente evitar a ingestão de alimentos ricos em amido visto serem mal digeridos, dada a disfunção salivar. (Robert *et al.* 2007, Bensinger *et al.* 2008).

Terapia tópica

A crioterapia oral preventiva é uma estratégia usada em doentes a receberem quimioterapia em bólus com ação estomatotóxica com tempo de semivida curto. Esta demonstrou bons resultados preventivos da mucosite oral em tratamentos com bólus de 5-Fluorouracilo, doses altas de melfalano e bólus de edatrexato (Bensinger *et al.* 2008).

O doente é instruído a manter cubos de gelo na boca por um período de tempo mínimo de 30 minutos, iniciando-se 5 minutos antes do início do tratamento de quimioterapia. Teoricamente, isto causa vasoconstrição dos vasos sanguíneos da mucosa prevenindo exposição total à quimioterapia durante os níveis de pico após administração (Robert *et al.* 2007, Bensinger *et al.* 2008).

Farmacoterapia

O único fármaco com indicação para a prevenção da mucosite oral é a palifermina, um fator de crescimento de queranócitos. Este fármaco aumenta a espessura do epitélio da mucosa, regula positivamente genes que codificam para enzimas de eliminação de espécies de oxigénio reativo, estimula a interleucina-13, reduzindo assim o fator de necrose tumoral alfa, reduz a angiogénese e a apoptose (Bensinger *et al.* 2008).

Os estudos clínicos realizados comprovaram a redução da mucosite oral de grau 3 e 4 e o tempo de duração da mesma, resultando numa diminuição do uso de analgésicos opiáceos e de nutrição parentérica (Bensinger *et al.* 2008).

É recomendada a sua administração em doentes submetidos a irradiação total do corpo associada ao transplante de células estaminais autólogo na dosagem de 60µg/Kg/dia durante os 3 dias prévios à irradiação e durante 3 dias após o transplante. O uso de palifermina na população pediátrica não foi estudado, não tendo sido assim estabelecida a sua segurança e eficácia (Bensinger *et al.* 2008).

Estudos demonstram que a amifostina, um tiofosfato orgânico protetor dos tecidos normais contra a citotoxicidade, também apresenta benefício nos doentes submetidos a radioterapia e a quimioterapia já que para além de reduzir significativamente a xerostomia, reduz a incidência e severidade da mucosite associada a doses elevadas de melfalano (Bensinger *et al.* 2008).

Certos regimes quimioterapêuticos com ou sem irradiação total do corpo podem predispor o doente para infeções virais ou fúngicas, pelo que a profilaxia com antivirais e antifúngicos deve ser levada em consideração em doentes sujeitos a regimes mielosupressivos. Adicionalmente, fatores de crescimento hematopoiéticos são indicados em doentes com neutropénia associados a antibioterapia profilática a fim de prevenir uma infeção (Bensinger *et al.* 2008).

Terapia com laser de baixa potencia

As capacidades moduladoras do processo inflamatório em vários tecidos aliado a outras vantagens como método não-invasivo, não-farmacológico e com baixo índice

de efeitos colaterais tornam a terapia com laser de baixa potência um método investigado na prevenção na mucosite oral. (Piva *et al.* 2010, Bensinger *et al.* 2008)

TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL

O tratamento de suporte da mucosite oral atualmente é paliativo. A dor é o sintoma mais comum associado à mucosite. Também preocupante no doente com mucosite é a possibilidade de infecção (Robert *et al.* 2007, Bensinger *et al.* 2008).

A terapia de controlo da dor deve ser adequada ao nível da dor sentida pelo doente. Depende por isso da frequente avaliação da equipe médica e farmacêutico que acompanha o doente e da comunicação com este, já que a dor pode se antecipar aos sinais clínicos. É necessário avaliar-se a eficácia do protocolo de gestão da dor instituído por forma a analisar-se a necessidade de terapia alternativa ou alteração da via de administração ou tipo de formulação quando o doente apresenta dificuldade de deglutição (Bensinger *et al.* 2008).

Colutórios ou agentes de revestimento das úlceras e mucosas que agem como uma barreira sobre estas podem ser usados na dor ligeira. A formulação de colutórios contendo anestésicos tópicos como a lidocaína, anti histamínicos como a difenidramina e antifúngicos como a nistatina varia entre as instituições de cuidados de saúde. Não se tendo demonstrado nenhuma formulação superior, a seleção deve ser conduzida com base na experiência clínica e preferência do doente (Robert *et al.* 2007, Bensinger *et al.* 2008).

Os analgésicos sistémicos são reservados para o controlo da dor moderada e severa. Analgésicos como o paracetamol e alguns opiáceos como a morfina ou o fentanilo são usados frequentemente, enquanto fármacos contendo aspirina ou anti inflamatórios não esteróides deverão ser evitados pelo aumento do risco de hemorragia (Robert *et al.* 2007).

Apesar dos bons cuidados de higiene e de outras medidas profiláticas alguns doentes desenvolvem infeções orais, sendo a mais comum a infeção fúngica causada por *Candida albicans*, que pode ser tratada com antifúngicos como pastilhas de clotrimazol ou suspensão de nistatina. As reativações do vírus herpes *simplex*, que pode piorar e prolongar o decurso da mucosite, são frequentes em doentes transplantados. No seu tratamento dever-se-á recorrer a antivirais como o aciclovir. As infeções bacterianas por gram-negativos são também comuns podendo provocar graves sequelas quando não tratadas, iniciando-se antibióticos de largo espectro na suspeita de infeção bacteriana (Robert *et al.* 2007, Bensinger *et al.* 2008).

PREVENÇÃO DA MUCOSITE GASTROINTESTINAL

A administração de sulfassalazina, um anti inflamatório intestinal, é aconselhada por forma a reduzir a incidência e gravidade de enteropatia induzida por radiação em doentes que receberam radioterapia na zona da pélvis, na dosagem de 500mg duas vezes por dia por via oral (Peterson *et al.* 2011).

Na radioterapia do cancro rectal, por forma a prevenir a ocorrência de proctite deverá ser administrada amifostina (intrarectal) numa dose de, pelo menos, 340mg/m² (Peterson *et al.* 2011).

Modificadores da secreção gástrica, como o omeprazol ou ranitidina são recomendados na prevenção da dor epigástrica após o tratamento com dose padrão de ciclofosfamida, metotrexato e 5-Fluorouracilo (Peterson *et al.* 2011).

TRATAMENTO DA MUCOSITE GASTROINTESTINAL

Nos doentes com proctite crónica e hemorragia rectal é sugerida a utilização de enemas de sucralfato, um protetor da mucosa gástrica (Peterson *et al.* 2011).

No controlo da diarreia em doentes submetidos a quimioterapia associada a transplante de células estaminais, quando este não seja alcançado com loperamida, é recomendada a administração de octreotido na dosagem de 100µg subcutâneo duas vezes por dia (Peterson *et al.* 2011).

d. CONTROLO E TRATAMENTO DE DIARREIA E OBSTIPAÇÃO

A diarreia e a obstipação são dois reconhecidos efeitos colaterais no tratamento de cancro, contudo muito pouca pesquisa foi feita acerca dos mecanismos subjacentes, sendo que, muita da literatura científica publicada disponível é baseada na observação clínica, com pouca base científica (Gibson *et al.* 2006).

DIARREIA

A diarreia consiste num aumento da frequência e diminuição da consistência das fezes eliminadas comparadas com o padrão intestinal normal do individuo, podendo acompanhar-se de sangue, muco ou dores (Gibson *et al.* 2006).

A diarreia induzida pela quimioterapia ocorre em cerca de 50%-80% dos doentes, dependendo do regime instituído. Esta pode causar depleção de fluidos e eletrólitos, subnutrição e desidratação que podem conduzir a um compromisso cardiovascular e morte. Além disso a diarreia pode interferir e prejudicar o tratamento de cancro,

causando atrasos na administração do ciclo seguinte e/ou redução da dosagem. A diarreia é um problema comum nos doentes com cancro de estadio avançado (Stein *et al.* 2010).

Fisiopatologia

Nos doentes oncológicos, a diarreia pode ocorrer por diferentes etiologias, como a radioterapia, quimioterapia, performance física diminuída, reação autoimune, infeções ou ser mesmo um sintoma do próprio cancro (p. ex. obstrução intestinal). Qualquer que seja a causa, a diarreia é uma complicação grave que necessita de intervenção rápida (Robert *et al.* 2007, Stein *et al.* 2010).

A diarreia induzida pela quimioterapia parece ser um processo multifactorial em que os danos agudos na mucosa intestinal (incluindo perda de epitélio intestinal, necrose superficial e inflamação da parede do intestino) provocam um desequilíbrio entre a absorção e secreção no intestino delgado (Stein *et al.* 2010).

A diarreia induzida pela quimioterapia é caracterizada por uma série de eventos começando pelo bloqueio da mitose nas células do epitélio das criptas intestinais, seguida por uma necrose superficial e extensa inflamação da parede do intestino. Ocorre uma excreção excessiva de água e eletrólitos no intestino como resultado da libertação de citocinas e outras substâncias das células do epitélio intestinal. Os fármacos usados em quimioterapia podem também causar a destruição das enzimas das microvilosidades intestinais responsáveis pela digestão de hidratos de carbono e proteínas, resultando num ainda maior aumento da secreção e diminuição da reabsorção (Gibson *et al.* 2006).

Regimes diferentes de quimioterapia podem estar associados a diferentes tipos de diarreia (p. ex. secretora ou osmótica) (Gibson *et al.* 2006).

Os doentes com insuficiência pancreática decorrente de um cancro pancreático ou que tenham sido submetidos a ressecção de uma porção do intestino poderão sofrer de diarreia causada por má absorção, pelo comprometimento das mucosas ou por alterações enzimáticas (Gibson *et al.* 2006).

Fatores de risco

Os fármacos que comumente causam diarreia incluem o 5-Fluorouracilo, capecitabina, irinotecano, metotrexato, taxanos, anticorpos monoclonais e agentes hormonais. Usualmente a reação ocorre de forma dose-dependente e associada a outras manifestações de toxicidade (Robert *et al.* 2007, Stein *et al.* 2010).

Avaliação da diarreia

A avaliação clínica da diarreia deve iniciar-se com a anamnese e exame físico completo por forma a confirmar a etiologia. Deverão ser recolhidos dados como quando se iniciou a diarreia, frequência, consistência das fezes e se foi realizada alguma terapia antidiarreica. Estes permitem estadiar a severidade da diarreia (DiPiro *et al.* 2006, Shaw *et al.* 2012).

A classificação NCI-CTCAE da diarreia é amplamente aceite em oncologia como classificação padrão do grau de severidade da diarreia (tabela 16). Esta avalia o aumento do número de dejeções e de saída de colostomia em relação ao normal para o doente.

TABELA 16 – CLASSIFICAÇÃO DA DIARREIA NCI-CTC (ADAPTADO DE BENSON *ET AL.* 2004)

Escala NCI		
	Sem colostomia	Com colostomia
Grau 1	Aumento de <4 dejeções/dia em relação ao normal;	Ligeiro aumento na saída de colostomia aquosa em relação ao normal
Grau 2	Aumento de 4-6 dejeções/dia em relação ao normal	Aumento moderado na saída de colostomia aquosa em relação ao normal; Não interfere com as atividades diárias
Grau 3	Aumento de ≥7 dejeções/dia ou incontinência; Necessidade de suporte parentérico para a desidratação	Aumento severo na saída de colostomia aquosa em relação ao normal; Interfere com as atividades diárias
Grau 4	Consequências potencialmente fatais; Indicada intervenção urgente	
Grau 5	Morte	

Embora esta classificação forneça uma base para o tratamento da diarreia é necessária a avaliação de outros parâmetros, incluindo a hidratação, ingestão dietética e sintomas associados, como a febre e as cólicas abdominais. A avaliação da perda de peso e a reduzida produção de urina fornecem informações importantes quanto à gravidade dos efeitos da diarreia (Shaw *et al.* 2012).

A diarreia induzida por quimioterapia pode ser classificada como simples (grau 1 e 2), quando não existam sinais ou sintomas de complicação como náuseas, vômitos, febre, sépsis, desidratação, neutropénia, cólicas moderadas a severas ou hemorragia, ou complicada (grau 3 e 4 ou grau 1 e 2 com complicações). Cada uma apresenta um tipo de intervenção específica (Shaw *et al.* 2012).

Prevenção

Algumas medidas preventivas já foram estudadas e apresentaram resultados que indicam serem potencialmente eficazes: 1) Formulações de libertação prolongada de octeotrido de administração IM prévia à quimioterapia e 2) Fibra de psílio e suplementação de probióticos, incluindo VSL#3® (liofilizado bacteriano), *Lactobacillus acidophilus* e *rhamnosus* na prevenção da diarreia induzida por radiação (Shaw *et al.* 2012).

Um estudo que pretendia investigar a eficácia da administração de VSL#3® na prevenção da diarreia em doentes com cancro sujeitos a radioterapia na zona pélvica, foi realizado num grupo de 490 doentes. O estudo foi duplo-cego, de grupo paralelo e controlado por placebo. A administração com início no primeiro dia de radioterapia e término no final do tratamento resultou numa significativa diminuição da incidência e severidade da diarreia (Delia P. *et al.* 2007).

Outro estudo duplo-cego em 63 doentes demonstrou que os *Lactobacillus acidophilus* reduziram significativamente a incidência de diarreia e a necessidade de recorrer a farmacoterapia antidiarreica, aumentando a consistência das fezes quando administrados aos doentes sujeitos radioterapia na região pélvica concomitante a quimioterapia com cisplatina (Chitapanarux I. *et al.* 2010).

Intervenção nutricional

O farmacêutico no âmbito do plano de cuidados farmacêuticos pode desempenhar um importante papel intervindo junto do doente, médico e outros membros da equipa, fornecendo orientações sobre como o doente poderá beneficiar de mudanças na dieta.

As modificações dietéticas normalmente são implementadas para parar ou diminuir a gravidade da diarreia induzida pelos tratamentos anticancerígenos. Cada plano nutricional deve ser adaptado para cada doente por forma a contemplar as suas preferências e possíveis alergias (Shaw *et al.* 2012).

Deve-se avaliar a ingestão de determinados suplementos que contenham na sua composição ingredientes que causem ou agravem a diarreia, como o aloé ou o ginseng (Shaw *et al.* 2012).

Os alimentos ricos em gordura, picantes, ou que contenham leite, cafeína ou álcool devem ser evitados. Para a diarreia de grau 1 uma dieta com banana, arroz, compota de maçã e torradas pode ser recomendada para diminuir o número de evacuações por dia. Se esta não for tolerada pode ser aconselhada uma dieta líquida, já que como o açúcar e a água (principais componentes desta dieta) são ainda bem absorvidos nas

doenças intestinais, pode proporcionar um restabelecimento mais rápido do intestino. Uma vez que os alimentos sólidos sejam reinseridos na alimentação, são sugeridas pequenas refeições frequentes (Shaw *et al.* 2012).

Instruir os doentes sobre a importância de manter uma ingestão adequada de líquidos (3-4L/dia) é fundamental para evitar a desidratação e desequilíbrio eletrolítico. Quando esta não está assegurada é indicação imediata para reposição de fluidos IV (Shaw *et al.* 2012).

Tratamento farmacológico

Atualmente, apenas a loperamida, o octreotido e a tintura de ópio estão recomendadas pela ASCO no tratamento da diarreia. A loperamida é um opiáceo que atua pela diminuição da motilidade intestinal. A dosagem de loperamida é inicialmente de 4mg seguido de 2mg a cada 2-4 horas ou após cada dejeção. O octreotido, um análogo da somatostatina, atua através de variados mecanismos: diminuição secretora hormonal, prolongamento do trânsito intestinal e aumento da absorção de fluidos e eletrólitos. A dosagem ideal não está estabelecida pelo que a dose inicial deverá ser entre 100-150µg SC ou IV três vezes por dia, podendo ser aumentada até 500µg ou perfusão contínua de 25-50µg/h. A utilização de tintura de ópio como tratamento de 2ª linha não se encontra referenciada em Portugal (Stein *et al.* 2010).

As recomendações da ASCO para o tratamento de diarreia simples incluem modificações da dieta e loperamida a cada quatro horas (Benson *et al.* 2004).

Na diarreia simples refractária ao tratamento inicial com loperamida, deve ser aumentada a frequência de administração para a cada duas horas (Benson *et al.* 2004).

Se a diarreia cessar e a causa se determinar estar relacionada com a quimioterapia, o doente poderá manter as modificações nutricionais e descontinuar a loperamida quando não tenha diarreia à pelo menos 12 horas (Benson *et al.* 2004).

Se a diarreia se resolve e o doente está a fazer radioterapia, a loperamida deverá ser mantida até ao fim do tratamento (Benson *et al.* 2004).

Na diarreia simples induzida por quimioterapia que persiste, a loperamida deverá ser descontinuada e reavaliado o doente. Deve ser iniciado o tratamento com octreotido (Benson *et al.* 2004).

Para a diarreia persistente induzida por radiação, o doente deverá manter a loperamida a cada duas horas (Benson *et al.* 2004).

Quando o diagnóstico seja de diarreia complicada é recomendado a hospitalização e o início de tratamento com octreotido. A necessidade de reposição de fluidos e administração de antibiótico deve ser também avaliada (p. ex. fluoroquinolona). Quando a diarreia tenha sido induzida pela quimioterapia é necessário descontinuar os tratamentos até à resolução completa dos sintomas. Quando retomado, a dose deverá ser reduzida (Benson *et al.* 2004).

Nos doentes com diarreia grave a possível desnutrição deverá ser acautelada, podendo estar indicada a nutrição parentérica. As fórmulas de nutrição parentérica são ajustadas ao status clínico do doente e necessidades nutricionais. As fórmulas contêm uma combinação de proteínas, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, eletrólitos e oligoelementos, podendo ainda ser aditivadas com alguns fármacos. O farmacêutico desempenha aqui um importante papel na revisão da prescrição médica a fim de garantir que não existem incompatibilidades na nutrição parentérica e na garantia da qualidade da preparação da mesma.

OBSTIPAÇÃO

A obstipação pode ser definida como uma diminuição da motilidade do intestino grosso, resultando num prolongamento do tempo de absorção de fluidos. Este aumento do tempo de trânsito intestinal aumenta a consistência das fezes provocando dificuldade de expulsão ao doente (Robert *et al.* 2007).

É um problema comum em doentes com cancro, estimando que a incidência seja de cerca de 50% a 95% da população adulta em oncologia, com maior incidência nos doentes em fim de vida que recebam opiáceos. Quando não intervencionada os doentes poderão sofrer de anorexia, náuseas, perfuração do intestino, com consequências na sua qualidade de vida (Woolery *et al.* 2008).

Fisiopatologia

A obstipação nos doentes com cancro pode ser causada por variadas etiologias, sejam: 1) O cancro por si mesmo, que pode obstruir o intestino, afetar o sistema nervoso autónomo ou causar uma compressão da espinal medula; 2) Efeito da doença, como a desidratação ou a imobilidade; 3) Abuso anterior de laxantes; 4) Quimioterapia e 5) Intervenções terapêuticas no tratamento de sintomas, como os opiáceos (Woolery *et al.* 2008).

Embora os mecanismos fisiopatológicos da obstipação induzida pela quimioterapia não estejam bem definidos, é reconhecido como sendo causada por uma associação

de reduzida motilidade intestinal e um aumento da consistência das fezes (Gibson *et al.* 2006).

A reduzida motilidade intestinal pode ser atribuída a uma alteração na força das contrações no intestino e a um pobre tónus muscular no cólon, reto e/ou ânus. As fracas contrações ou um pobre tónus muscular não permitem o movimento adequado da matéria fecal, enquanto contrações fortes reprimem e bloqueiam o fluxo das fezes (Robert *et al.* 2007).

Fatores de risco

Os fármacos usados em quimioterapia que comumente causam obstipação são os alcaloides da vinca, platinas, talidomida e agentes hormonais. Outros fármacos associados à obstipação são usados como terapia de suporte nos doentes com cancro, como os antieméticos (antagonistas 5-HT₃) e no controlo da dor (opiáceos) (Gibson 2006, Robert *et al.* 2007).

Avaliação da obstipação

A avaliação da obstipação pode ser complexa pelo facto de esta poder apresentar mais do que uma etiologia no doente com cancro. Assim como na diarreia, a história detalhada do doente deve ser avaliada (padrão normal de funcionamento do intestino e padrão atual, presença de outros sintomas e plano terapêutico) seguido de examinação do doente e exames complementares de diagnóstico, por forma a se delinear um adequado plano de ação (Robert *et al.* 2007).

Também na obstipação, a classificação NCI-CTCAE é usada para estadiar a severidade desta, com base na frequência dos sintomas e na necessidade de intervenção farmacológica e clínica (tabela 17).

TABELA 17 – CLASSIFICAÇÃO DA OBSTIPAÇÃO NCI-CTC (ADAPTADO DE GIBSON ET AL. 2006)

Escala NCI	
Grau 1	Sintoma ocasional ou intermitente, uso ocasional de emolientes fecais, laxantes, modificação dietética ou enema
Grau 2	Sintomas persistentes com uso regular de laxantes ou enemas
Grau 3	Obstipação com indicação para evacuação extração manual das fezes; Interfere com as atividades diárias
Grau 4	Consequências potencialmente fatais; Indicada intervenção urgente
Grau 5	Morte

Prevenção

É fortemente recomendado que o plano de cuidados farmacêuticos para doentes de cancro que apresentem fatores de risco deva incluir uma abordagem pró-ativa por

forma a evitar a obstipação. As medidas preventivas incluem a educação do doente, medidas não farmacológicas e terapia farmacológica com laxantes ou emolientes (Robert *et al.* 2007).

É importante a normalização do intestino previamente à instituição de um regime de manutenção, ou seja a limpeza do acúmulo de fezes, bem como é importante estabelecer com o doente metas para a frequência de evacuações (Woolery *et al.* 2008).

Uma abordagem multidisciplinar, incluindo uma consulta de nutrição, é recomendada no desenvolvimento do plano de cuidados (Woolery *et al.* 2008).

Várias recomendações gerais relacionadas com a otimização da função intestinal são referidas na literatura, devendo o farmacêutico transmiti-las aos doentes: 1) Encorajar a ingestão de fluidos e fibras; 2) Limitar a ingestão de fluidos que aumentem a diurese; 3) Estimular a prática de exercício físico; 4) Ensinar exercícios estimulantes do tônus muscular; 5) Ir à casa de banho assim que possível quando surja vontade de defecar; 6) Proporcionar um ambiente confortável, sossegado e privado; 7) Usar as refeições para a rotina intestinal por forma a tirar proveito do reflexo gastrocólico (Woolery *et al.* 2008, Robert *et al.* 2007).

A terapia farmacológica profilática deverá ser indicada aos doentes sob terapia com opiáceos, visto a obstipação se tratar do efeito adverso mais frequente. Estudos demonstraram que alguns opiáceos apresentam menor efeito obstipante que outros, assim como a alternância de opiáceos pode diminuir os efeitos colaterais (Robert *et al.* 2007, Woolery *et al.* 2008).

Tratamento da obstipação

Depois de três dias sem evacuar, o doente deve iniciar um programa de intervenção para a obstipação. Existe uma insuficiente evidencia do regime mais efetivo na abordagem à obstipação, desta forma a prescrição fica à descrição da experiencia clinica ou preferência pessoal: 1) Os laxantes expansores do volume fecal, como a metilcelulose, absorvem água, aumentando desta forma o volume das fezes. Também estimulam o peristaltismo. Atuam em 24 horas; 2) Os laxantes de contacto, como o bisacodilo ou o sene, aumentam o peristaltismo por irritação do colon e estimulação dos nervos entéricos. Atuam em 12 horas; 3) Os agentes emolientes, como a parafina liquida ou os docusatos, lubrificam a parede intestinal e amolecem as fezes, facilitando a evacuação. Apresentam um efeito prolongado até 75horas. Deverão ser usados com precaução visto poderem bloquear a absorção de vitaminas lipossolúveis; e 4) Os

laxantes osmóticos, como a lactulose, causam retenção de fluidos no lúmen intestinal através de efeito osmótico. Atuam ao fim de 15min.-3horas (Robert *et al.* 2007, Woolery *et al.* 2008).

Em doentes com fezes moles, a administração de um laxante é apropriada, enquanto em doentes com fezes duras é recomendado um agente emoliente. Nos doentes com obstipação induzida por opiáceos poderá ser necessária a administração de um agente emoliente e um laxante (Robert *et al.* 2007).

Um regime possível na obstipação induzida por opiáceos é a administração de um agente emoliente, o docusato de sódio (100-300 mg/dia) e um laxante de contacto, o sene (2-6 comprimidos 2 vezes/dia). Os laxantes expansores de volume fecal estão contraindicados pelo risco de impactação intestinal em doentes mal hidratados (Woolery *et al.* 2008).

Outros métodos usados no alívio da obstipação incluem enemas e manipulação dos doentes. Estes métodos podem ser muito dolorosos, devendo ser reservados na obstipação refractária à intervenção farmacológica anteriormente descrita, mas nunca em doentes que apresentem trombocitopenia e neutropénia (Robert *et al.* 2007).

e. CONTROLO E TRATAMENTO DE DOENÇA ÓSSEA

Em alguns doentes com cancro, a saúde óssea pode ser prejudicada, não só pela doença metastática, mas também pelos efeitos colaterais associados a um certo número de terapias anticancerígenas.

A perda óssea apresenta variadas consequências como as fraturas patológicas e compressão da espinal medula, hipercalcemia e osteoporose. Todas contribuem para o aumento da morbilidade e mortalidade de indivíduos que lutam contra o cancro (Robert *et al.* 2007).

FISIOLOGIA NORMAL ÓSSEA

Todo o esqueleto axial e apendicular possui tecido ósseo, constituinte de suporte, e também hematopoiético. Esse tecido é produzido por osteoblastos, células que produzem a matriz inorgânica de hidroxipatite. No processo de formação óssea, em situação de homeostasia, ocorre uma normal degradação óssea levada a cabo por osteoclastos (Alves *et al.* 2006).

É o balanço da atividade osteoclástica e osteoblástica que determina a reabsorção e formação óssea. A taxa de reabsorção óssea depende do número de osteoclastos presentes no meio e o seu grau de diferenciação, maturação e ativação, o que por sua

vez depende de uma panóplia de fatores extracelulares, como estímulos hormonais, imunológicos, neuronais e mesmo farmacológicos (Alves *et al.* 2006).

Em condições normais, a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos é regulada por fatores pertencentes à família de recetores do TNF que previnem ou promovem a atividade osteoclástica. Três destes fatores compõem a tríade molecular envolvida na regulação do metabolismo ósseo normal e patológico: o RANK, o RANKL e a OPG (Lee *et al.* 2011).

O RANK é um recetor transmembranar expresso nas células precursoras de osteoclastos e em osteoclastos ativados. O RANKL é um mediador essencial da formação, função e sobrevivência osteoclástica, expresso por osteoblastos e células do estroma ósseo. A ligação entre RANK e RANKL estimula os precursores dos osteoclastos a se formarem e diferenciarem em osteoclastos ativos, promovendo assim a reabsorção óssea (Lee *et al.* 2011).

A OPG é um recetor chamariz para o RANKL, que impede a ligação do RANK ao RANKL, inibindo esta via de sinalização, protegendo assim o osso da reabsorção. O OPG é expresso pelos osteoblastos e outros tecidos. O ratio de RANK para OPG regula endogenamente a atividade dos osteoclastos (Lee *et al.* 2011). A via de sinalização RANK-RANKL-OPG está demonstrada na figura 3.

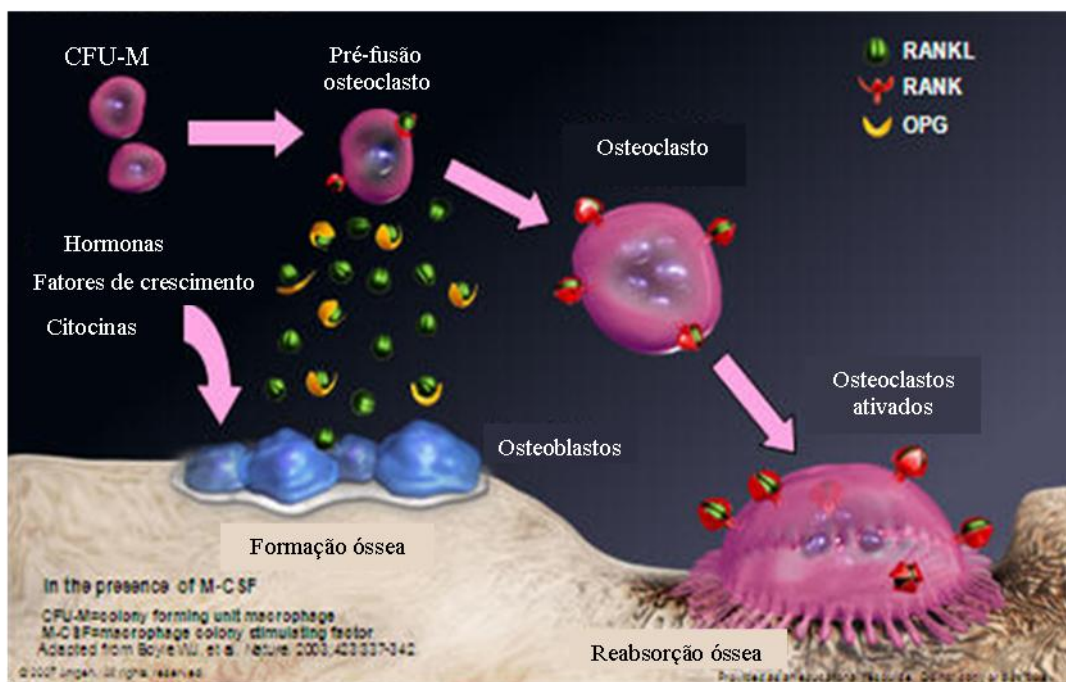


FIGURA 3 - VIA DE SINALIZAÇÃO RANK-RANKL-OPG (ADAPTADO DE BOYLE *ET AL.* 2003)

FISIOPATOLOGIA

Metástases ósseas

As metástases ósseas ou cancro secundário têm origem noutra órgão onde se localize o cancro primário. Embora qualquer tipo de cancro tenha potencial de desenvolver metástases ósseas, certos tipos de cancro apresentam uma maior propensão, como os carcinomas da mama, pulmão ou próstata (Ross *et al.* 2004).

As metástases ósseas são frequentemente localizadas no esqueleto axial, que reflete a distribuição da medula óssea. Os locais mais frequentemente afetados são as vértebras, pélvis, costelas, fémur e crânio (Ross *et al.* 2004).

A libertação tumoral de diversos fatores como o péptido relacionado com a PTHrP ou o TNF- α estimulam a formação e ativação osteoclástica visto induzirem a expressão de RANKL nas células do estroma da medula e osteoblastos. Isto cria um ciclo vicioso de ativação osteoclástica, libertação de fatores de crescimento pela matriz óssea, proliferação de células tumorais no osso e ativação osteoblástica (Lee *et al.* 2011).

As metástases ósseas são geralmente classificadas como osteolíticas, caracterizadas pela destruição óssea, ou osteoblásticas, com deposição de osso novo com base na aparência radiológica predominante. Esta distinção não é contudo absoluta visto muitos doentes apresentarem lesões mistas, e as lesões individualmente conterem componentes osteolíticas e osteoblásticas (Roodman *et al.* 2012).

Em ambos os tipos de lesão existe uma desregulação do processo de remodelação óssea normal (Roodman *et al.* 2012).

O envolvimento ósseo é ilustrado por 3 tipos de tumores que são frequentemente associados a metástases ósseas: 1) Mieloma múltiplo, em que as lesões ósseas clássicas são osteolíticas; 2) Cancro de mama em que apesar das metástases ósseas serem predominantemente osteolíticas, áreas osteoblásticas estão usualmente presentes em 15-20% dos casos; e 3) Cancro da próstata em que as lesões são predominantemente osteoblásticas com aumento do número de trabéculas ósseas irregulares, contudo com aumento da reabsorção óssea (Roodman *et al.* 2012).

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna das células plasmocitárias em que ocorre osteólise marcada, com acumulação de células plasmocitárias na medula óssea e picos de imunoglobulinas monoclonais no soro e eventualmente na urina (Alves *et al.* 2006).

As manifestações ósseas do mieloma múltiplo, na forma de osteopenia difusa e/ou lesões osteolíticas, ocorrem em 85% dos doentes. As complicações relacionadas são as principais causas de limitações da qualidade de vida e capacidade funcional em doentes com mieloma múltiplo (Anderson *et al.* 2013).

A capacidade osteolítica deve-se à formação e libertação do fator DKK1 e de RANKL pelas células plasmocitárias, como demonstrado na figura 4. A primeira molécula tem a capacidade de inibir a ação osteogénica dos osteoblastos, enquanto a segunda tem o poder de amadurecer e ativar os osteoclastos e consequentemente a osteólise. Doentes com mieloma múltiplo apresentam elevadas concentrações sanguíneas de DKK1 e de RANKL com consequente marcada reabsorção óssea e hipercalcemia associada (Alves *et al.* 2006).

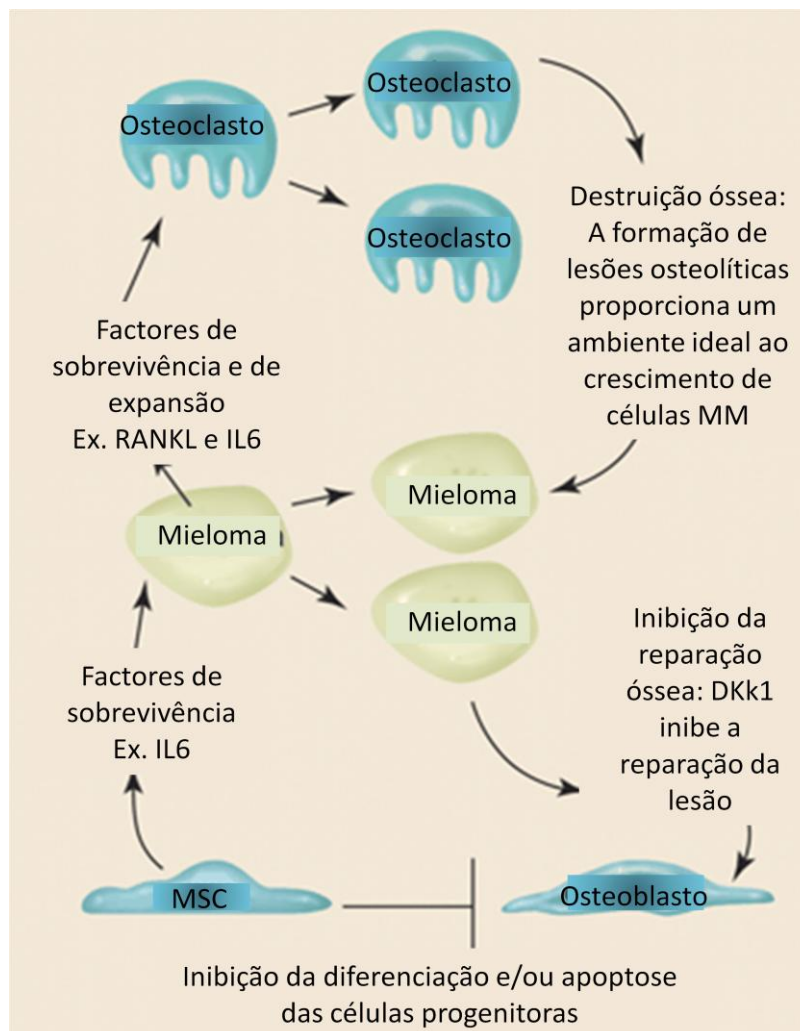


FIGURA 4 - MECANISMO PROPOSTO DE FORMAÇÃO DE LESÕES OSTEOLÍTICAS NO MIELOMA MÚLTIPLO (ADAPTADO DE YACCOBY *ET AL.* 2007)

Na maioria dos doentes com cancro de mama surge um tumor localizado, contudo pelo menos 5% dos doentes irão apresentar metástases em estado avançado, sendo estimado que outros 30% irão desenvolver metástases em 10 anos. A localização mais comum de metastização é no osso, ocorrendo em aproximadamente 80% dos doentes em fase avançada (Poznak *et al.* 2012).

Existe uma interação recíproca entre as células do cancro mama e o micro ambiente ósseo, resultando num ciclo vicioso que direta ou indiretamente induz formação osteoclástica. A reabsorção óssea resultante causada pelos osteoclastos liberta fatores de crescimento da matriz óssea que estimula o crescimento tumoral e mais destruição óssea (Roodman *et al.* 2012).

Como visualizado na figura 5 os componentes-chave deste ciclo serão (Roodman *et al.* 2012):

- As células tumorais da mama, secretam PTHrP como principal estimulante da osteoclastogénese;
- As células tumorais produzem outros fatores que estimulam a formação osteoclástica como a IL-6, PGE2, TNF e M-CSF. Estes fatores estimulam a expressão de RANKL, que atua diretamente nos precursores dos osteoclastos induzindo a sua formação e assim a reabsorção óssea;
- O processo de reabsorção óssea liberta o fator de crescimento TGF- β que aumenta a produção de PTHrP pelas células tumorais e fatores de crescimento que estimulam o crescimento tumoral.

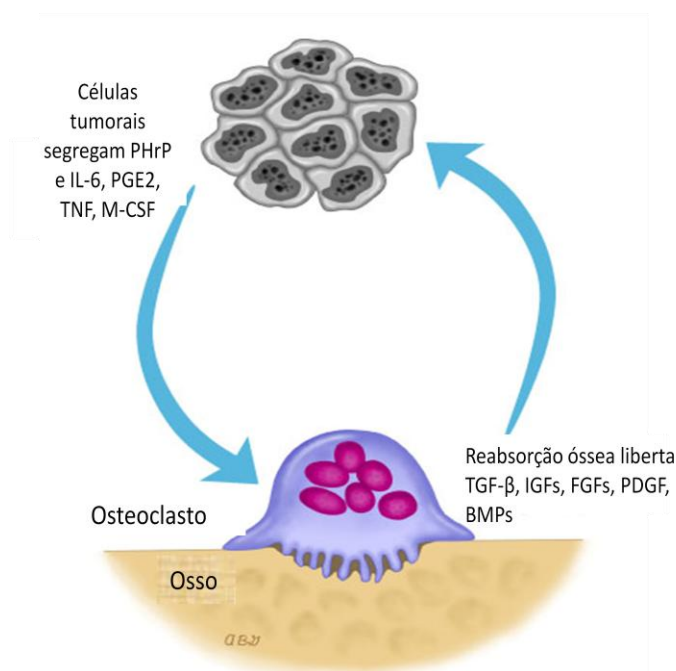


FIGURA 5 – CICLO MANTIDO ENTRE CRESCIMENTO TUMORAL E REABSORÇÃO ÓSSEA (ADAPTADO DE SARTOR *ET AL* 2012)

Nos homens com cancro da próstata avançado, por sua vez, as células malignas estão amplamente disseminadas. No entanto, as metástases desenvolvem-se preferencialmente ao nível ósseo. As razões não estão esclarecidas mas a principal hipótese baseia-se na interação simbiótica entre as células do cancro da próstata e as do estroma ósseo, como osteoblastos, osteoclastos e fibroblastos (Sartor *et al.* 2012).

As células do cancro da próstata libertam uma protease, o PSA que pode clivar a PTHrP no terminal amina, bloqueando a reabsorção óssea mediada pelo tumor. Também pode ativar fatores de crescimento osteoblásticos livres no microambiente ósseo durante o processo de formação de metástases ósseas como o TGF- β . Estes dados sugerem um ciclo que contribui para o desenvolvimento de metástases osteoblásticas no cancro da próstata (Roodman *et al.* 2012).

A atividade osteoblástica é assim um alvo terapêutico inibitório lógico para a metástase no cancro da próstata. No entanto o aumento da reabsorção óssea tem sido demonstrado histológica e bioquimicamente, consistente com uma elevada remodelação óssea. A atividade osteoclástica é um importante fator etiológico na dor e eventos relacionados com o esqueleto nestes doentes (Lee *et al.* 2011, Roodman *et al.* 2012, Sartor *et al.* 2012).

Osteoporose secundária à quimioterapia

A osteoporose é caracterizada por uma densidade mineral óssea diminuída e alterações da microarquitetura e da resistência óssea que causam aumento da fragilidade óssea e, consequentemente, aumento do risco de fraturas (Razeq *et al.* 2011).

Está documentado que certas terapias usadas no tratamento de cancro resultam em perda óssea e consequentemente em osteoporose. Tanto em mulheres como em homens, o eixo hipotálamo-hipófise-gonadas desempenha um papel importante na regulação do equilíbrio hormonal, mantendo o normal metabolismo ósseo. A manipulação deste eixo é a via de tratamento para certos tipos de cancro, como o da mama e o da próstata (Robert *et al.* 2007).

Para homens com cancro da próstata, que não tenham sido tratados com cirurgia ou radioterapia, o tratamento padrão é a supressão androgénica. Isto é conseguido com agonistas LHRH, frequentemente em combinação com anti androgénios. Os agonistas LHRH param a produção de testosterona pelos testículos através da interrupção de produção da hormona luteinizante pelo hipotálamo (Robert *et al.* 2007).

Em mulheres com cancro de mama, a manipulação hormonal é também muitas vezes o tratamento de escolha. Os agonistas LHRH são usados em mulheres com o propósito de suprimir a função ovárica e parar a produção de estrogénio pelos ovários. Uma terapia comum neste tipo de cancro são os moduladores seletivos do recetor de estrogénio, como o raloxifeno ou o tamoxifeno. Estes são tratamentos protetores do osso, tendo demonstrado aumentar a densidade mineral óssea. Os inibidores da aromatase, anastrozol, letrozol e exemestano, são outro grupo de agentes hormonais usados no tratamento do cancro de mama. Estes estão associados à perda da densidade mineral óssea, estando recomendados a mulheres já na menopausa (Robert *et al.* 2007).

A remoção cirúrgica das gónadas provoca nos homens a interrupção de produção de testosterona e nas mulheres de estrogénio. Nos homens usualmente a remoção é unilateral, permanecendo uma produção de testosterona suficiente para diminuir o risco de osteoporose. Pode também ser reduzido este risco pela implementação de uma terapia de substituição de testosterona. Nas mulheres a remoção do útero provoca abruptamente a menopausa, estando contraindicada a terapia de substituição com estrogénio (Robert *et al.* 2007).

A quimioterapia desempenha também um importante papel no desenvolvimento de osteoporose. Esta pode induzir insuficiência ovárica e concomitante deficiência estrogénica, com maior probabilidade na terapia com ciclofosfamida, metotrexato e 5-Fluorouracilo comparativamente com regimes contendo doxorrubicina (Robert *et al.* 2007).

A radiação diretamente orientada para as gónadas ou em que haja um ineficaz bloqueio destas durante a radioterapia, aumenta o risco de osteoporose para o doente devido aos danos causados nos tecidos deste órgão, resultando numa diminuição ou cessação de produção hormonal (Robert *et al.* 2007).

A medicação de suporte com glucocorticoides contribui também para um aumento do risco de perda óssea e assim de osteoporose (Robert *et al.* 2007).

Hipercalcemia maligna

A hipercalcemia induzida por cancro ocorre em 5-30% dos doentes no decurso da sua doença, dependendo do tipo de tumor (Lumachi *et al.* 2009).

Entende-se por hipercalcemia uma concentração sérica de cálcio igual ou superior a 11mg/dL (Robert *et al.* 2007).

A reabsorção óssea aumentada é a causa primária de hipercalemia e a liberação de mediadores derivados do tumor induz este aumento na reabsorção mediada por osteoclastos (figura 6). Os sintomas incluem poliúria e distúrbios gastrointestinais, com desidratação progressiva e redução da taxa de filtração glomerular (Lumachi *et al.* 2009, Anderson *et al.* 2013).

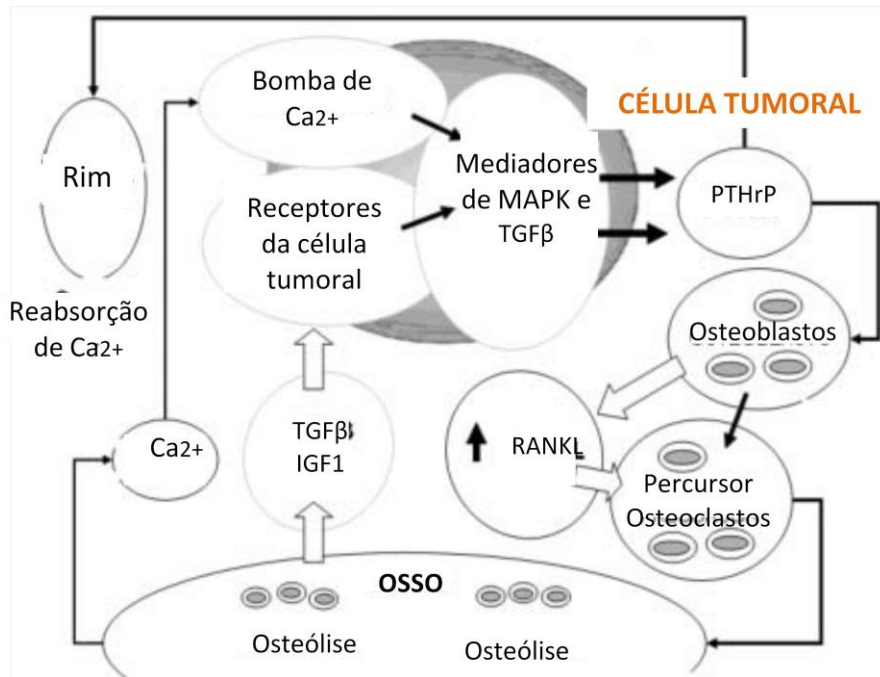


FIGURA 6 – INTERAÇÕES ENTRE OSTEOCLASTOS E CÉLULAS CANCERÍGENAS
(ADAPTADO DE LUMACHI ET AL. 2009)

PREVENÇÃO E TRATAMENTO

A atual indicação terapêutica para a prevenção e tratamento da patologia óssea recai sobre duas classes de fármacos, os bifosfonatos e um fármaco biológico, o denosumabe.

Bifosfonatos

Os bifosfonatos são estruturalmente análogos ao pirofosfato endógeno. A primeira geração inclui o etidronato, a segunda o alendronato e o pamidronato e a terceira o risedronato e o zoledronato. As propriedades anti reabsortivas dos bifosfonatos aumentam aproximadamente dez vezes entre gerações (Gegler *et al.* 2006).

Cerca de 50% da dose administrada acumula-se em locais de mineralização óssea, permanecendo nestes locais por meses ou anos, até ocorrer a reabsorção (Gegler *et al.* 2006).

Os bifosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente por inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos

osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica. Com o decréscimo da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento como TGF- β e IGF-I e de outros péptidos da matriz óssea. Inibição semelhante ocorre sobre as células endoteliais. Os bifosfonatos apresentam também uma promissora ação anti tumoral direta visto que células tratadas com bifosfonatos apresentaram um decréscimo na proliferação e aumento da taxa de apoptose, tendo sido também observada uma diminuição da formação de tubos capilares e consequente redução do número de vasos sanguíneos (Gegler *et al.* 2006).

Denosumabe

O denosumabe é um anticorpo monoclonal de administração SC que se liga ao ligante RANK inibindo-o, bloqueando assim a atividade osteoclástica, atrasando a reabsorção generalizada do osso e destruição local (Mohler *et al.* 2013).

Esta terapia apresenta como vantagem sobre os bifosfonatos um atraso no surgimento de eventos relacionados com o esqueleto e pode ser administrado em doentes com comprometimento renal, inclusive em hemodiálise (Mohler *et al.* 2013).

Efeitos colaterais

O risco de toxicidade renal dos bifosfonatos requer monitorização da creatinina sérica antes da administração de cada dose e redução de dose ou descontinuação caso a função renal esteja reduzida (Theriault *et al.* 2013).

Os bifosfonatos e denosumabe estão associados à ocorrência de osteonecrose da mandíbula. Uma saúde oral deficitária ou a necessidade de procedimentos odontológicos durante o tratamento são fatores de risco conhecidos para a osteonecrose mandibular. Assim, recomenda-se um exame odontológico com intervenção preventiva, assim como procedimentos odontológicos durante o tratamento deverão ser evitados. A quimioterapia e os corticoides constituem fatores de risco adicionais (Theriault *et al.* 2013).

Metástase óssea

O tratamento das metástases ósseas é por natureza paliativo (Theriault *et al.* 2013).

O tratamento direcionado à atividade osteoclástica é recomendado em doentes com cancro de mama metastático, com o objetivo de evitar fraturas, dor óssea que necessite de radioterapia, compressão da medula espinhal e hipercalcemia (eventos relacionados com o esqueleto) (Theriault *et al.* 2013).

Mulheres com metástases ósseas, especialmente se líticas, podem receber um bifosfonato (por exemplo pamidronato [90mg] ou ácido zoledrónico [4mg], ambos IV)

em combinação com cálcio e vitamina D, se a sobrevida esperada é de pelo menos 3 meses e os níveis de creatinina estejam abaixo de 3,0mg/dL. Os bifosfonatos são administrados em adição à quimioterapia ou à terapia endócrina. O ácido zoledrónico pode ser superior ao pamidronato na metástase óssea lítica do cancro de mama (Theriault *et al.* 2013).

Outra opção de tratamento é o denosumabe (120mg a cada 4 semanas) que demonstrou eficácia semelhante aos bifosfonatos, com aumento do tempo até ocorrência de eventos relacionados com o esqueleto e menor incidência de efeitos adversos renais (Theriault *et al.* 2013).

Em homens com cancro da próstata sujeitos a castração e metástases ósseas, os bifosfonatos previnem ou retardam a progressão de eventos relacionados com o esqueleto sendo recomendado pelo NCCN o uso de ácido zoledrónico (4mg a cada 3-4 semanas) ou denosumabe (120mg a cada 4 semanas). A duração ideal do tratamento permanece incerta (Mohler *et al.* 2013).

As normas de orientação clínica para o mieloma múltiplo da NCCN recomendam bifosfonatos para todos os doentes a realizar tratamento para doença sintomática. De entre os bifosfonatos disponíveis o NCCN recomenda o ácido zoledrónico. Nos doentes com mieloma múltiplo latente, pode-se considerar o uso de bifosfonatos, mas preferencialmente em contexto de estudo clínico. Nestes doentes recomenda-se a realização de estudo radiológico esquelético anual ou conforme indicação clínica (Anderson *et al.* 2013).

Osteoporose secundária à quimioterapia

O tratamento preventivo da perda óssea e a manutenção da saúde óssea é realizado pela administração de cálcio (1200-1500mg/diárias) e vitamina D (400-800UI/diárias), controlo de peso, controlo ou extinção de certos comportamentos, como o tabagismo, ou de terapias ofensivas para o osso. Quando uma intervenção farmacológica está indicada, os bifosfonatos estão indicados (Poznak *et al.* 2012).

Os bifosfonatos nas mulheres pré-menopáusicas com insuficiência ovárica induzida pela quimioterapia e/ou supressão ovárica pelos análogos da hormona libertadora de gonadotrofina demonstraram preservação da densidade mineral óssea, não havendo evidência na diminuição de fraturas. A fase ótima de intervenção farmacológica direcionada ao osso não se encontra definida. Contudo, existe consenso que os bifosfonatos devem ser introduzidos assim que seja detetada diminuição significativa da densidade mineral óssea dados os benefícios de aumento ou manutenção desta

nos vários estudos clínicos realizados com ácido zoledrónico 4mg a cada 6 meses (Poznak *et al.* 2012).

Na perda óssea em mulheres pós-menopáusicas relacionada com terapia inibidora da aromatase, sugere-se a administração de bifosfonatos ou denosumabe. Neste grupo de mulheres o risco de osteoporose é aumentado devido à idade. Como terapia inicial está indicado o risedronato ou alendronato semanal via oral. No entanto, o ácido zoledrónico (4mg /6 meses ou 5mg/ano) é uma opção se a doente não tolerar um bifosfonato oral (Poznak *et al.* 2012, Shapiro *et al.* 2012).

Em doentes intolerantes ou sem resposta aos bifosfonatos orais e intravenosos o denosumab é uma opção terapêutica (Shapiro *et al.* 2012).

Para as mulheres sem osteoporose ou historial de fraturas devido à baixa densidade mineral óssea, sugerem-se modificações nutricionais, físicas e de estilo de vida, não se recorrendo aos bifosfonatos, já que estes não são isentos de riscos e o potencial benefício terapêutico não está comprovado nesta população. (Poznak *et al.* 2012, 23)

O NCCN recomenda a vigilância e tratamento da osteoporose em doentes com cancro da próstata sujeitos a terapia anti androgénica, segundo as recomendações gerais da *National Osteoporosis Foundation*: 1) Suplemento de cálcio (1200mg/diárias) e vitamina D (800-1000UI/diárias) em homens com mais de 50 anos e 2) Tratamento adicional quando a probabilidade em 10 anos de fratura da anca seja $\geq 3\%$ ou de uma fratura relacionada com a osteoporose seja $\geq 20\%$ (Mohler *et al.* 2013).

Assim quando seja indicado tratamento, é recomendada a administração de denosumab (60mg a cada 6 meses), ácido zoledrónico (5mg IV anuais) ou alendronato (70mg via oral semanais) (Mohler *et al.* 2013).

Hipercalcemia maligna

Existem duas abordagens terapêuticas para o tratamento da hipercalcemia: 1) aumentar a excreção urinária de cálcio e 2) inibir a reabsorção óssea osteoclástica, o RANKL ou PTHrP. Em doentes com hipercalcemia a primeira etapa do tratamento é usualmente restaurar a função renal, muitas vezes prejudicada pela desidratação, e administração de um diurético que aumente a excreção de cálcio, como a furosemida. A administração de bifosfonatos é presentemente o principal tratamento visto os restantes possíveis, como a calcitonina ou o nitrato de gálio, apresentarem uma atividade limitada e vários efeitos colaterais. O tratamento com denosumab ou anticorpos anti PTHrP são terapias promissoras, contudo são necessários mais estudos clínicos que comprovem a sua eficácia (Lumachi *et al.* 2009).

Estudos clínicos demonstraram superioridade do pamidronato em relação ao etidronato e clodronato, sendo este bifosfonato capaz de normalizar os níveis de cálcio em 80-100% dos doentes (Lumachi *et al.* 2009).

O ácido zoledrónico, pode ser administrado numa dose 10 vezes inferior que a do pamidronato. Demonstrou ser superior ao pamidronato na taxa de normocalcémia, duração do controlo de hipercalcemia e tempo de recaída, por isso o ácido zoledrónico 4mg é o tratamento de referência para a abordagem inicial de hipercalcemia, enquanto doses mais elevadas podem ser utilizadas em recaídas ou em doentes refratários à dose inicial. O seu uso está contra indicado na presença de $ClCr < 30 \text{ mL/min}$ e/ou administração concomitante de fármacos nefrotóxicos (Lumachi *et al.* 2009).

O ibandronato é especialmente útil em doentes com cancro de mama ou hematológicos. Um estudo clínico que comparou o ibandronato e o pamidronato demonstrou uma atividade comparável entre os dois fármacos na redução dos níveis de cálcio, enquanto a duração média de resposta parece ser maior para o ibandronato. Este fármaco apresenta uma taxa extremamente baixa de nefrotoxicidade e representa o composto de escolha para doentes com insuficiência renal moderada ou tratados com terapias concomitantes nefrotóxicas, não sendo necessária redução de dose (Lumachi *et al.* 2009).

f. CONTROLO E TRATAMENTO DA DOR

A dor é um dos mais comuns e temidos sintomas de cancro. Foi determinado que cerca de metade dos doentes terminais sofreram de dores nas últimas 48 horas de vida e a WHO estima que 25% dos doentes com cancro morrem sem alívio da dor (Robert *et al.* 2007).

FISIOPATOLOGIA

Ocorrem diferentes tipos de dor no doente com cancro. A classificação da dor diferencia entre dor associada ao tumor, dor associada ao tratamento e dor não relacionada com os anteriores. A dor aguda e crónica deverá também ser distinguida quando se decide a terapia a adotar. A estratégia terapêutica depende da fisiopatologia da dor, que é determinada pela examinação e avaliação do doente. Existem dois mecanismos fisiopatológicos predominantes de dor: nociceptiva e neuropática (Swarm *et al.* 2013).

A dor nociceptiva resulta de danos em estruturas somáticas e viscerais e da resultante ativação dos nociceptores. Os nociceptores estão presentes na pele, vísceras, músculos e tecido conjuntivo. A dor nociceptiva pode depois ser dividida em dor

somática ou dor visceral. A dor descrita como forte, bem localizada, latejante e do tipo pressão é provável que se trate de dor nociceptiva somática. Esta ocorre frequentemente após intervenções cirúrgicas ou de metástases ósseas. A dor nociceptiva visceral é frequentemente descrita como mais difusa, dolorosa, do tipo cólica. Esta é secundária à compressão, infiltração ou distensão das vísceras abdominais (Swarm *et al.* 2013).

A dor neuropática resulta de danos ao nível do sistema nervoso periférico ou central. Este tipo de dor pode ser descrita como uma queimadura, aguda ou penetrante. Exemplos deste tipo de dor incluem dor decorrente de estenose medular ou neuropatia diabética, ou como efeito adverso de quimioterapia (vincristina p.ex.) ou radioterapia (Swarm *et al.* 2013).

AVALIAÇÃO DA DOR

A avaliação completa do doente é essencial para assegurar uma adequada gestão da dor. É por isso importante determinar a causa da dor e identificar a terapia ótima. O algoritmo de avaliação da dor inicia-se sob a premissa de que todos os doentes com cancro deverão ser rastreados quanto à dor na sua avaliação inicial, a intervalos regulares e sempre que uma nova terapia seja iniciada (Swarm *et al.* 2013).

Quando se identifica dor num doente, esta deve ser avaliada quanto à sua intensidade (quando for possível). Dado que a dor é subjetiva, a autoavaliação da dor é o procedimento padrão. A intensidade da dor deve ser quantificada recorrendo a uma escala de classificação numérica de 0-10 (correspondendo 0 a nenhuma dor e 10 à pior), por uma escala de categorias ou através de uma escala de imagem (figura 7). O doente deverá também ser questionado quanto às características da dor (queimadura ou cólica p.ex.) (Swarm *et al.* 2013).

Escala numérica:

- Verbal: “Que número descreve a sua dor de 0 (nenhuma dor) a 10 (pior dor que pode imaginar)?”
- Escrita: “Faça um círculo em torno do número que descreve a sua dor”

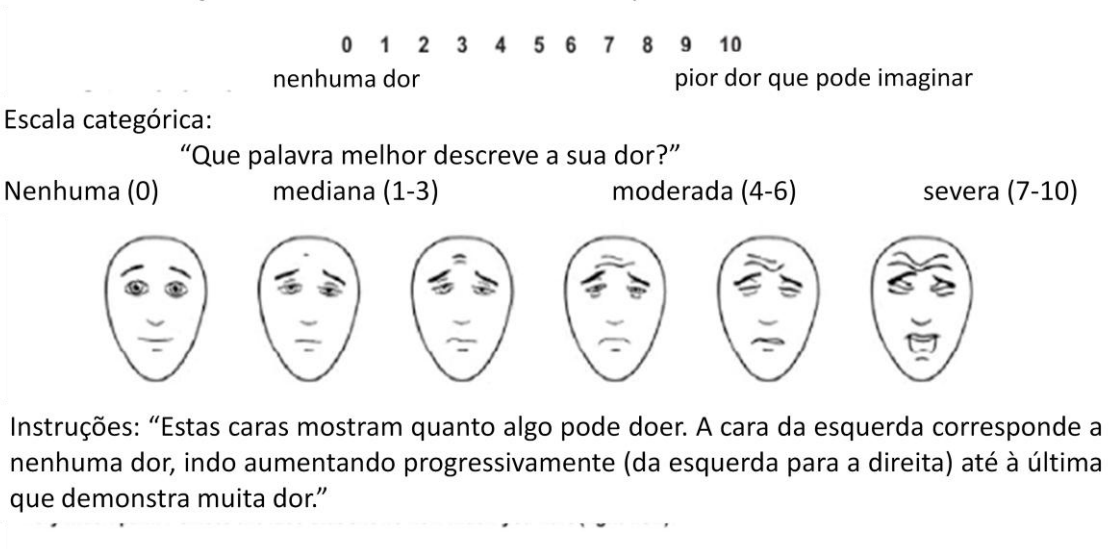


FIGURA 7 – ESCALA NUMÉRICA, CATEGÓRICA E DE IMAGEM PARA CLASSIFICAÇÃO DA INTENSIDADE DA DOR (ADAPTADO DE SWARM ET AL. 2013)

A incapacidade do doente comunicar verbalmente devido a causa cognitiva ou fisiológica representa uma enorme barreira na avaliação da dor. Na ausência de autoavaliação a observação do comportamento é uma abordagem válida na avaliação da dor tendo em consideração que o comportamento pode também indicar outras causas de angústia, como o stress emocional ou o delírio. Uma abordagem multifacetada deve combinar a observação direta, a perceção da família ou cuidador e avaliação da resposta à intervenção farmacológica e não farmacológica para a dor (Swarm *et al.* 2013).

Existem protocolos e ferramentas específicas para avaliação de doentes com demência avançada e de doentes intubados e/ou inconscientes, a que os profissionais de saúde deverão recorrer para uma correta avaliação da dor (Swarm *et al.* 2013).

Adicionalmente, um exame físico completo e revisão dos exames complementares de diagnóstico é essencial. Esta deve permitir ao clínico determinar se a dor está relacionada com outras causas que necessitem de terapia específica. Por exemplo, é inadequado administrar apenas opiáceos a um doente com compressão de medula óssea, visto que sem a administração de glucocorticóides e radioterapia local a dor não será adequadamente controlada e o doente permanece em elevado risco de lesão da medula (Swarm *et al.* 2013).

Assim é necessário determinar a etiologia e fisiopatologia da dor, de forma a obter-se um tratamento individualizado baseado nos achados clínicos e metas de conforto e funcionalidade para o doente (Swarm *et al.* 2013).

A todos os doentes que sintam dor deve ser proporcionado apoio psicossocial e devem ser sujeitos a atividades educacionais de forma a otimizar o seu tratamento, podendo estas ser englobadas no plano de cuidados farmacêuticos (Swarm *et al.* 2013).

CONTROLO DA DOR NO ADULTO

Quando avaliada a dor pelo algoritmo da dor, esta pode ser subdividida em três níveis: dor ligeira (1-3), dor moderada (4-6) e dor severa (7-10) (Swarm *et al.* 2013).

É importante distinguir a dor relacionada com emergência oncológica da dor não relacionada com emergência oncológica, sendo a primeira p. ex. a dor relacionada com fratura óssea ou infeção, em que o tratamento da dor deve ser efetuado em simultâneo com o tratamento específico da patologia subjacente (Swarm *et al.* 2013).

Analgésicos opiáceos

Os opiáceos podem ser classificados como agonistas, agonistas-antagonistas mistos ou agonistas parciais de acordo com a sua atividade nos recetores opiáceos. Estão descritas 3 categorias principais de recetores opiáceos: mu (μ), kappa (κ) e delta (δ). Os recetores mu medeiam a analgesia supraespinal e espinal, a sedação, a depressão respiratória, a inibição da motilidade intestinal e a modulação da libertação de vários neurotransmissores e hormonas, os recetores delta medeiam também a analgesia supraespinal e espinal bem como a modulação da libertação de vários neurotransmissores e hormonas, os recetores kappa, para além do seu envolvimento na analgesia supraespinal e espinal e na inibição da motilidade intestinal, parecem estar envolvidos nos efeitos psicomiméticos (p.ex. alucinações) (INFARMED 2011).

As ações dos analgésicos opiáceos atualmente disponíveis podem ser definidas em função da combinação da sua atividade sobre esses recetores. Os opiáceos agonistas têm atividade nos recetores mu e possivelmente nos kappa. Os agonistas incluem os alcalóides naturais do ópio (morfina e codeína), os análogos semissintéticos (hidromorfona, oximorfona, oxicodona) e os compostos sintéticos (meperidina, levorfanol, fentanilo, metadona). Os agonistas-antagonistas mistos (nalbufina, pentazocina) têm atividade agonista nuns recetores e antagonista noutros. Por outro lado também existem os agonistas parciais (butorfanol, buprenorfina). O tramadol, também considerado neste grupo, é um agonista fraco sobre os recetores mu e deve

sobretudo o seu efeito analgésico à sua interferência noutros sistemas, nomeadamente a uma potenciação da transmissão serotoninérgica e inibição da recaptação de noradrenalina (INFARMED 2011).

Por forma a prever-se a resposta aos opiáceos, os doentes são classificados em doentes naïve ou tolerantes, com base na administração anterior de opiáceos. O NCCN define como doentes tolerantes aos opiáceos aqueles que tomaram, durante uma semana ou mais 60mg/dia morfina oral, 25µg/hora fentanilo TD, 30mg/dia oxicodona oral, 8mg/dia hidromorfona oral, 25mg/dia oximorfona oral ou outra dose equianalgésica de um outro opióide (Swarm *et al.* 2013).

Existe um variado número de efeitos adversos associada à administração de analgésicos opiáceos como a obstipação, náuseas, prurido, delírio, distúrbio motor e cognitivo, depressão respiratória e sedação. O controlo destes efeitos, nomeadamente a obstipação, deve ser iniciado simultaneamente com o início da terapia com opiáceos (Swarm *et al.* 2013).

Seleção do opiáceo

A seleção do analgésico ideal dependerá da intensidade da dor do doente, da terapia analgésica atual e de doenças concomitantes. Uma abordagem individual deve ser utilizada a fim de se determinar a dose inicial de opiáceo, frequência e titulação da dose correta a fim de se conseguir um equilíbrio entre o alívio da dor e os possíveis efeitos colaterais (Swarm *et al.* 2013).

Os agonistas puros são os fármacos mais usados no controlo da dor oncológica. Os opiáceos agonistas com curta semivida (morfina, hidromorfona, fentanilo e oxicodona) são preferidos visto serem mais facilmente titulados do que os analgésicos com longo tempo de semivida (metadona e levorfanol) (Swarm *et al.* 2013).

Em doentes que não tenham sido nunca tratados com opiáceos no passado, a morfina por via oral é geralmente o fármaco e a via de administração inicialmente escolhidas. A dose inicial recomendada para doentes naïve para opiáceos será de 5-15 mg de sulfato de morfina de curta ação. Os doentes com dor severa a necessitar de alívio urgente deverão ser tratados com opiáceos via parentérica, via IV ou SC. Se administrado por via parentérica, a dose equivalente é um terço da dose oral (2-5mg sulfato de morfina) (Swarm *et al.* 2013).

A titulação individual da dose de opiáceos, ou seja, o ajuste progressivo da dose ideal para o doente que permita alcançar um estado de analgesia adequada com reações

adversas aceitáveis, é a chave para alcançar uma dosagem ótima nas formulações à base de opiáceos (Laboratórios Vitória 2010).

O ajuste crescente de dose deve continuar até que os doentes atinjam a sua dose ideal, passando a ser a dose utilizada para controlar a dor, ou até que os doentes apresentem efeitos adversos inaceitáveis, sendo necessário reduzir a dose ou alterar o opiáceo (Laboratórios Vitória 2010).

O NCCN recomenda a rotação de opiáceos na dor inadequadamente controlada ou quando surjam efeitos adversos persistentes com a terapia instituída (Swarm *et al.* 2013).

Para a rotação entre opiáceos dever-se-á determinar a quantidade de opiáceo atualmente administrada em 24 horas capaz de controlar efetivamente a dor, e depois calcular a dose equianalgésica do novo opiáceo (tabela 18) (Swarm *et al.* 2013).

TABELA 18 – DOSES EQUIANALGÉSICAS DE OPIÁCEOS PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL E PARENTÉRICA (ADAPTADO DE SWARM ET AL. 2013)

Agonistas opiáceos	Dose parentérica	Dose oral	Duração da ação
Morfina	10 mg	30 mg	3-4 h
Hidromorfona	1,5 mg	7,5 mg	2-3 h
Fentanilo	-	-	-
Levorfanol	2 mg	4mg	3-6 h
Metadona	-	-	-
Oxicodona	-	15-20 mg	3-5 h
Hidrocodona	-	30-45 mg	3-5 h
Oximorfona	1 mg	10 mg	3-6 h
Codeína	-	200 mg	3-4 h

Se a dor estava efetivamente controlada, dever-se-á reduzir a dose em 25%-50% para possibilitar a tolerância cruzada incompleta entre diferentes opióides. Se a dose era inefetiva dever-se-á administrar 100%-125% da dose equianalgésica (Swarm *et al.* 2013).

Na rotação de um opiáceo para fentanilo TD é necessário determinar a dose de morfina necessária num período de 24 horas e selecionar com base nessa dosagem (mg/dia) a dosagem de fentanilo (µg/hora) (tabela 19) (Swarm *et al.* 2013).

TABELA 19 – DOSES EQUIANALGÉSICAS DE FENTANILO TD (ADAPTADO DE SWARM ET AL. 2013)

Fentanilo TD	Morfina	
TD	IV/SC	Oral
12 µg/hora	10 mg/dia	30 mg/dia
25 µg/hora	20 mg/dia	60 mg/dia
50 µg/hora	40 mg/dia	120 mg/dia
75 µg/hora	60 mg/dia	180 mg/dia
100 µg/hora	80 mg/dia	240 mg/dia

A transição para fentanilo TD deve ser realizada apenas quando a dor esteja relativamente bem controlada com um opiáceo de curta duração de ação (Swarm *et al.* 2013).

Para efetuar a conversão de morfina oral para metadona oral é necessário calcular a dose diária de morfina (ou a dose equivalente de morfina no caso de se tratar de outro opiáceo) administrada ao doente. Baseada nesta é possível determinar o ratio de conversão de dose e assim calcular a dose de metadona (tabela 20) (Swarm *et al.* 2013).

TABELA 20 – DOSES EQUIANALGÉSICAS DE METADONA ORAL (ADAPTADO DE SWARM ET AL. 2013)

Morfina oral	Metadona oral
30-90mg	4:1
91-300mg	8:1
>300mg	12:1

A dose deverá ser reduzida 25%-50% por forma a se contabilizar a possível tolerância cruzada, a variabilidade do ratio da dosagem e do doente. Por fim dever-se-á dividir a dose diária em 3-4 doses diárias (Swarm *et al.* 2013).

Seleção da via de administração

A via de administração menos invasiva, fácil e segura deve ser escolhida para uma adequada analgesia para o doente (Swarm *et al.* 2013).

A via preferida para a administração crónica de opiáceos será a via oral. Esta deverá ser a via primeiramente escolhida exceto quando se deseje uma rápida analgesia ou o doente apresente reação adversa associada à administração por via oral (Swarm *et al.* 2013).

A administração por via parentérica é considerada nos doentes que não consigam engolir ou que sejam incapazes de absorver os opiáceos por via entérica. Esta via

apresenta como vantagem a rápida e eficaz concentração plasmática de opiáceos comparativamente com a via oral ou TD (Swarm *et al.* 2013).

Início de administração de opiáceos de curta-ação em doentes naïve

Aos doentes naïve para os opiáceos com dor severa deverão ser prescritos opiáceos de curta duração de ação com titulação/ajuste rápido. As formulações de opiáceos de curta duração de ação possuem a vantagem de apresentarem um início rápido de ação (Swarm *et al.* 2013).

Os doentes naïve para os opiáceos com dor ligeira (intensidade inferior a 4) deverão ser tratados com analgésicos não opiáceos, como AINEs ou paracetamol, ou excecionalmente com opiáceos de curta duração de ação (Swarm *et al.* 2013).

Em doentes com uma intensidade de dor superior a 4 é recomendada a administração de uma dose de 5-15mg de sulfato de morfina oral, 2-5mg sulfato de morfina IV ou equivalente (Swarm *et al.* 2013).

A avaliação da eficácia e efeitos adversos deve ser realizada 60 minutos após administração por via oral e 15 minutos após administração por via IV por forma a determinar-se a dose subsequente de opiáceo. Se se mantém igual ou aumenta a intensidade de dor, deve ser aumentada a dose em 50%-100%. Se diminui a intensidade de dor para 4-6, a mesma dose deve ser administrada. Se a dor diminui para um nível 0-3, a dose efetiva de opiáceo deve ser administrada sempre que necessário nas 24 horas seguintes, antes de prosseguir para estratégias de controlo subsequentes (Swarm *et al.* 2013).

Quando a reavaliação ao fim de 2-3 ciclos de opiáceo revela um inadequado controlo da dor, a alteração de via oral para via IV ou outras estratégias de controlo da dor deverão ser consideradas (Swarm *et al.* 2013).

Na dor crónica persistente, quando controlada com doses fixas de opiáceos de curta duração de ação, deve ser adotada uma formulação de efeito prolongado e deve ser facultado ao doente uma dose de resgate no caso de exacerbação da dor, o equivalente a 10%-20% da dose diária. As formulações de opiáceos com curta duração de ação são preferidas para a dose de resgate. A necessidade de recurso repetido da dose de resgate indica uma necessária revisão do tratamento (Swarm *et al.* 2013).

Para doentes com dor intermitente com intervalos sem dor, os opiáceos são administrados com base na necessidade. Este método de controlo da analgesia pelo

doente é também usado quando se requer uma titulação rápida da dose, através de um aparelho que administra bólus de analgésicos consoante a demanda (Swarm *et al.* 2013).

Em doentes tolerantes aos opiáceos com dor irruptiva, uma exacerbação transitória da dor com intensidade igual ou superior a 4, a dose administrada de opiáceos nas últimas 24 horas deverá ser calculada por forma a determinar-se o aumento de dose, que será 10%-20% da dose total de opiáceo calculada (Swarm *et al.* 2013).

CUIDADOS CONTINUADOS

O tratamento subsequente é baseado no nível de dor apresentado pelo doente. Todas as abordagens, para todos os níveis de dor, deverão contemplar doses regulares de opiáceos com doses de resgate se necessário, controlo da obstipação e suporte psicossocial e educacional do doente e da família (Swarm *et al.* 2013).

Se a dor nesta altura, é severa, mantenha-se inalterada ou tenha aumentado, o diagnóstico deverá ser revisto e reavaliado o plano de controlo da dor. Nos doentes que não seja possível um aumento de dose pelos efeitos colaterais, deve ser considerado outro opiáceo. A adição de analgésicos adjuvantes deverá ser considerada por forma a aumentar o efeito analgésico dos opiáceos e em alguns casos contrariar os efeitos adversos associados aos opiáceos. Dada a natureza multifactorial da dor oncológica, intervenções adicionais e consultas de especialidade podem ser consideradas para síndromes específicas de dor oncológica (Swarm *et al.* 2013).

Se o doente apresenta dor moderada e uma adequada analgesia com o corrente opiáceo, a titulação atual deverá ser mantida ou aumentada (Swarm *et al.* 2013).

Nos doentes com dor ligeira com adequada analgesia, mas efeitos adversos intoleráveis, a dose de opiáceo poderá ser reduzida em 25% (Swarm *et al.* 2013).

Se se alcançaram níveis aceitáveis de funcionalidade e conforto pela ação terapêutica de opiáceos por 24 horas, o NCCN recomenda a alteração para formulações de libertação prolongada (oral ou TD) ou de ação prolongada (p. ex. metadona). O tratamento posterior é baseado na pontuação de dor continuada dada pelo doente (Swarm *et al.* 2013).

TERAPIAS ADICIONAIS

Os opiáceos por si só poderão não proporcionar uma terapia ótima, mas quando usados em conjunto com analgésicos não opiáceos, como os AINEs ou o paracetamol,

ou adjuvantes analgésicos (antidepressivos, anti convulsivantes, agentes tópicos e corticosteroides) juntamente com abordagens psicológicas e físicas, poderão ajudar na melhoria da evolução dos doentes (Swarm *et al.* 2013).

O termo adjuvante refere-se a medicação que é coadministrada para gerir os efeitos adversos dos opiáceos ou para aumentar a analgesia. Estes fármacos podem ser uteis em doentes parcialmente responsivos aos opiáceos (Swarm *et al.* 2013).

Clinicamente, os adjuvantes analgésicos consistem em várias classes, incluindo anti convulsivantes (p. ex. gabapentina), antidepressivos (p. ex. antidepressivos tricíclicos), corticosteroides e analgésicos tópicos (p. ex. lidocaína) (Swarm *et al.* 2013).

Os adjuvantes analgésicos são comumente usados na dor óssea, dor neuropática, dor visceral e para reduzir a necessidade de opiáceos sistémicos sendo particularmente importantes na dor neuropática resistente aos opiáceos (Swarm *et al.* 2013).

3. CUIDADOS FARMACÊUTICOS EM ONCOLOGIA

Atualmente os efeitos adversos aos fármacos são as consequências mais temidas pelos doentes submetidos a terapia antineoplásica. Por exemplo, as náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia são um importante fator de stress para os doentes, devendo haver intervenção por parte dos serviços de cuidados oncológicos, através da implementação de protocolos específicos resultantes do trabalho multidisciplinar entre os diferentes serviços, do hospital de dia de oncologia aos serviços farmacêuticos.

Os cuidados farmacêuticos são uma filosofia de exercício profissional do farmacêutico que pode contribuir para esta abordagem. São definidos como a dispensa responsável do tratamento farmacológico com a finalidade de se obterem resultados terapêuticos concretos, que melhorem a qualidade de vida dos doentes. Incluem-se a dispensa ativa, a consulta de indicação terapêutica, a farmacovigilância, a manipulação magistral, a educação para a saúde e o seguimento farmacoterapêutico, ou seja, todas as atividades dirigidas para um doente concreto. A inclusão de um farmacêutico na equipe de cuidados oncológicos pode desta forma assegurar o uso adequado da terapêutica e maximizar a adesão terapêutica (Santos *et al.* 2007, Liekweg *et al.* 2012).

O processo de seguimento farmacoterapêutico de um doente é a principal atividade nos cuidados farmacêuticos. O seguimento farmacoterapêutico assume-se como a prática profissional em que o farmacêutico se responsabiliza pelas necessidades do doente relacionadas com o medicamento através da deteção de PRM e da prevenção e resolução dos RNM, com o objetivo de alcançar resultados concretos que melhorem a qualidade de vida do doente (Santos *et al.* 2007).

Os RNM são definidos como resultados na saúde do doente não adequados ao objetivo da farmacoterapia associados ao uso ou falha no processo de utilização dos medicamentos. É definida como suspeita de RNM a situação em que o doente está em risco de sofrer de um problema de saúde associado ao uso de medicamentos, geralmente devido à existência de um ou mais PRM, os quais podemos considerar como fatores de risco destes RNM. Assume-se que os PRM são todas aquelas situações que, durante o processo de utilização dos medicamentos, podem causar o aparecimento de um RNM (Santos *et al.* 2007).

Os RNM referidos são de três tipos, relacionados com a necessidade do medicamento por parte do doente, com a efetividade ou com a sua segurança (tabela 21) (Santos *et al.* 2007).

TABELA 21 – CLASSIFICAÇÃO DE RNM (ADAPTADO DE SANTOS *ET AL.* 2007)

Necessidade
Problema de saúde não tratado. O doente sofre de um problema de saúde associado ao facto de não receber a medicação de que necessita.
Efeito de medicamento não necessário. O doente sofre de um problema de saúde associado ao facto de receber um medicamento de que não necessita.
Efetividade
Inefetividade não quantitativa. O doente sofre de um problema de saúde associado a uma inefetividade não quantitativa da medicação.
Inefetividade quantitativa. O doente sofre de um problema de saúde associado a uma inefetividade quantitativa da medicação.
Segurança
Insegurança não quantitativa. O doente sofre de um problema de saúde associado a uma insegurança não quantitativa de um medicamento.
Insegurança quantitativa. O doente sofre de um problema de saúde associado a uma insegurança quantitativa de um medicamento.

Entende-se que (Santos *et al.* 2007):

- Um medicamento é necessário quando foi prescrito (médico) ou indicado (farmacêutico) para um problema de saúde concreto que o doente apresenta;
- Um medicamento não é efetivo quando não atinge de forma suficiente os objetivos terapêuticos esperados;
- Um medicamento não é seguro quando produz ou agrava algum problema de saúde.

Quanto mais complexos os regimes de quimioterapia maior o risco de surgirem PRM. Os PRM em quimioterapia podem ter consequências severas para os doentes pela elevada toxicidade dos fármacos empregues. Estes podem resultar pela falta de adesão aos protocolos, associados à própria quimioterapia ou à inadequada terapia de suporte. As reações adversas a fármacos representam um grupo particular de PRM (Liekweg *et al.* 2004).

De um modo geral, o método de seguimento farmacoterapêutico baseia-se na obtenção da história farmacoterapêutica do doente, isto é, nos problemas de saúde que este apresenta, nos medicamentos que utiliza e na avaliação do seu estado numa determinada data, de forma a identificar e resolver os possíveis RNM que o doente apresenta. Após esta identificação, realizam-se as intervenções farmacêuticas

necessárias para resolver os RNM e posteriormente avaliam-se os resultados obtidos (Santos *et al.* 2007).

O Método Dáder de seguimento farmacoterapêutico, desenvolvido pelo “Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada” no ano de 1999, é um método simples que permite ao farmacêutico aplicar os seus conhecimentos sobre problemas de saúde e medicamentos, com o objetivo de atingir resultados concretos que melhorem a qualidade de vida dos seus doentes, resolvendo os RNM (Santos *et al.* 2007).

Para poder realizar um método correto de seguimento farmacoterapêutico, o farmacêutico necessita de ter conhecimentos em várias áreas científicas, ser detentor de uma boa capacidade de comunicação (tanto com o doente, como com os restantes profissionais de saúde), tomar decisões com base na evidência e em fontes de informação fiáveis e possuir uma formação específica contínua e atualizada em seguimento farmacoterapêutico (Santos *et al.* 2007).

O regime de quimioterapia deve ser precedido de adequado aconselhamento ao doente, fornecendo-se todas as informações necessárias para garantir a adesão ao tratamento, além de desenvolver a confiança entre o doente e o farmacêutico. Essas informações devem ser transmitidas preferencialmente através de material informativo, de carácter educativo e através de orientação direta ao doente e ao cuidador (Andrade 2009).

O farmacêutico deve auxiliar o doente quanto ao modo de usar e quanto ao armazenamento correto do medicamento, alertando sobre os prováveis efeitos adversos e interações medicamentosas ou alimentares e salientar a importância de seguir as orientações médicas acerca do esquema de administração (Andrade 2009).

O farmacêutico deve também, informar o doente quanto à possível dependência física ou psíquica da medicação, informar quanto aos perigos da automedicação e de tratamento alternativos não comprovados cientificamente, entre outras orientações que possam ser necessárias. O farmacêutico deve ser capaz de fornecer recomendações por forma a minimizar os efeitos colaterais, bem como determinar os medicamentos que podem interferir na eficácia do tratamento. Assim deve ser definido um plano de cuidados farmacêuticos que contemple os seguintes aspetos (Andrade 2009):

- O farmacêutico deve estar atento para que, ao longo do tratamento as reações adversas aos medicamentos sejam as mínimas possíveis;

- Estabelecer uma boa relação farmacêutico-doente é fundamental para o sucesso do tratamento;
- Coletar, sintetizar e analisar as informações relevantes sobre o doente;
- Listar e classificar os problemas relatados pelo doente e identificados na anamnese;
- Estabelecer o resultado farmacoterapêutico desejado para cada PRM;
- Disponibilizar informações sobre as alternativas terapêuticas disponíveis;
- Eleger, juntamente com o médico, a melhor solução farmacoterapêutica e individualizar o regime posológico;
- Desenvolver um plano sistemático de monitorização terapêutica;
- Realizar seguimento do doente para avaliar os resultados.

A terapia farmacológica deverá ser adequada ao estilo de vida de cada doente, respeitando as suas limitações, hábitos, a sua motivação para cumprir o plano terapêutico, tendo como principal objetivo garantir a adesão ao tratamento e melhorar a qualidade de vida do doente (Andrade 2009).

Assim o plano de cuidados farmacêuticos é o conjunto de intervenções que o doente e o farmacêutico concordam em realizar, para resolver os PRM e os RNM detetados por este (Santos *et al.* 2007).

Como a terapia antineoplásica segue protocolos estabelecidos, modelos de cuidados farmacêuticos em oncologia teriam como finalidade minimizar a toxicidade relacionada com o tratamento, otimizando a terapia de suporte (Liekweg 2012).

O plano de cuidados farmacêuticos em oncologia deve assim incidir no uso de terapia de suporte, de acordo com normas de orientação clínica baseadas na evidência, e aconselhamento aos doentes acerca dos efeitos adversos associados ao tratamento (Liekweg 2012).

A prática standard em Portugal é de que os doentes submetidos a tratamentos oncológicos não tenham consultas regulares com o farmacêutico, não beneficiando de um plano adequado de cuidados farmacêuticos. Estudos demonstram que a inclusão do seguimento farmacoterapêutico na prática clínica poderia melhorar a qualidade do tratamento oncológico com benefícios claros para o doente (Liekweg 2012).

Na prestação de cuidados de saúde demonstra-se ser essencial a atuação do farmacêutico junto dos doentes na gestão das reações adversas ao tratamento, na toxicidade dos fármacos, com terapias de suporte, para além das terapias

direcionadas ao cancro. Busca encontrar e resolver de forma sistematizada e documentada todos os PRM que surjam no transcorrer do tratamento do doente com cancro (Andrade 2009).

a. CASO CLINICO

A aplicabilidade e importância de um plano de cuidados farmacêuticos para o doente oncológico é demonstrada pelos seguintes casos clínicos.

CASO CLINICO 1

A uma doente com um diagnóstico de tumor maligno do estômago foi prescrito o esquema EOX como tratamento antineoplásico a realizar em hospital de dia de oncologia (figura 8).

FOLHA DE PREPARAÇÃO DE TRATAMENTOS (Antineoplásicos/T.Suporte)

Peso: 43 Kg	Altura: 150 cm	SC: 1,34 m ²	Idade: 72 anos	
Serviço: PNEUMOLOGIA	UH: H DIA ONCO	Cama/Localização: /EXTERNO		
Data: 30-07-2012	Esquema: EOX (com Epirrubicina)	Ciclo Actual: 3	Dia Actual: 1	
Diagnóstico: Tumor maligno do estômago	Indicação:	Última Adm.: 23-08-2012		
Alergias: Não se conhecem alergias				

PREPARAÇÕES 13-09-2012					
Or	P.Active/Composto	Dose Total Vol. Total	Dose	Forma de Preparação	Unid. Apresentação
1	CAPECITABINA	800,00 mg 0,00 ml	500,00 mg		1 Capecitabina 500 mg Comp Xeloda
			300,00 mg		2 Capecitabina 150 mg Comp Xeloda
				Total: 0,00 ml	Enferm/Téc. _____
4	CLORETO DE SÓDIO 0,9%		50,00 ml	50,00 ml	1 Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr 50 ml IV Soro Fisiológico B.Braun
	EPIRRUBICINA	67,00 mg 33,50 ml	67,00 mg	33,50 ml	2 Epirrubicina 2 mg/ml Sol inj Fr 25 ml IV IVesical
				Total: 83,50 ml	Enferm/Téc. _____
6	GLUCOSE 5%		500,00 ml	500,00 ml	1 Glucose 55 mg/ml Sol inj Fr 500 ml IV Soro Glucosado Isotónico
	OXALIPLATINA	170,00 mg 34,00 ml	170,00 mg	34,00 ml	2 Oxaliplatina 5 mg/ml Sol inj Fr 20 ml IV Hospira
Para dose de oxaliplatina > 200mg- D5W 5				Total: 534,00 ml	Enferm/Téc. _____
8	Colutorio Nistatina+Lidocaina+Bi carbonat	1,00 u 0,00 ml	1,00 u	0,00 ml	1 Colutorio Nistatina+Lidocaina+Bicarbonato 500ml Colutorio Nistatina+Lidocaina+Bicarbonato 500ml
				Total: 0,00 ml	Enferm/Téc. _____
11	DEXAMETASONA	8,00 mg 0,00 ml	8,00 mg	0,00 ml	1 Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
			8,00 mg	0,00 ml	1 Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
			8,00 mg	0,00 ml	1 Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
			8,00 mg	0,00 ml	1 Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
				Total: 0,00 ml	Enferm/Téc. _____

FIGURA 8 – PRESCRIÇÃO ANTINEOPLÁSICA E DE SUPORTE DO DOENTE DO CASO CLINICO 1

CASO CLINICO 2

A uma doente com um diagnóstico de tumor maligno do pâncreas foi prescrito o esquema FOLFIRINOX como tratamento antineoplásico a realizar em hospital de dia de oncologia (figura 9).

FOLHA DE PREPARAÇÃO DE TRATAMENTOS (Antineoplásicos/T.Suporte)

Peso: 64 Kg		Altura: 154 cm		SC: 1,62 m ²		Idade: 58 anos	
Serviço: ONCOLOGIA		UH: H DIA ONCO		Cama/Localização: /EXTERNO			
Data: 11-09-2012		Esquema: FOLFIRINOX		Ciclo Actual: 8		Dia Actual: 1	
Diagnóstico: Tumor maligno do pâncreas		Indicação:		Última Adm.: 29-08-2012			
Alergias: Não se conhecem alergias							

PREPARAÇÕES 12-09-2012							
Or	P. Activo/Composto	Dose Total Vol. Total	Dose	Forma de Preparação	Volume	Unid.	Apresentação
5	GLUCOSE 5%		250,00 ml		250,00 ml	1	Glucose 50 mg/ml Sol inj Fr 250 ml IV
	OXALIPLATINA	140,00 mg 28,00 ml	40,00 mg		8,00 ml	1	Oxaliplatina 5 mg/ml Sol inj Fr 10 ml IV Hospira
			100,00 mg		20,00 ml	1	Oxaliplatina 5 mg/ml Sol inj Fr 20 ml IV Hospira
					Total: 278,00 ml		Enferm/Téc. _____
8	CLORETO DE SÓDIO 0,9%		250,00 ml		250,00 ml	1	Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr 250 ml IV Cloreto de Sódio 0,9% Braun
	IRINOTECANO	290,00 mg 14,50 ml	290,00 mg		14,50 ml	1	Irinotecano 300 mg/15 ml Sol inj Fr 15 ml IV Medac
					Total: 264,50 ml		Enferm/Téc. _____
10	CLORETO DE SÓDIO 0,9%		50,00 ml		50,00 ml	1	Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr 50 ml IV Soro Fisiológico B. Braun
	FLUOROURACILO	650,00 mg 13,00 ml	650,00 mg		13,00 ml	1	Fluorouracilo 50 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV TEVA
					Total: 63,00 ml		Enferm/Téc. _____
11	INFUSOR LT 2ML/H					1	Bomba Infusora 100 ml 2ml/H (48h) LT 100-48
	FLUOROURACILO	3.900,00 mg 78,00 ml	3.900,00 mg		78,00 ml	R	Fluorouracilo 50 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV TEVA
	CLORETO DE SÓDIO 0,9%		22,00 ml		22,00 ml	1	Cloreto de sódio 9 mg/ml Sol inj Fr 50 ml IV Soro Fisiológico B. Braun
					Total: 100,00 ml		Enferm/Téc. _____
12	DEXAMETASONA	8,00 mg 0,00 ml	8,00 mg		0,00 ml	1	Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
			8,00 mg		0,00 ml	1	Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
			8,00 mg		0,00 ml	1	Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
			8,00 mg		0,00 ml	1	Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
			8,00 mg		0,00 ml	1	Dexametasona 8 mg Comp Fortecortin*
					Total: 0,00 ml		Enferm/Téc. _____
13	Colutorio Nistatina+Lidocaina+Bi carbonat	1,00 u 0,00 ml	1,00 u		0,00 ml	1	Colutorio Nistatina+Lidocaina+Bicarbonato 500ml Colutorio Nistatina+Lidocaina+Bicarbonato 500ml
					Total: 0,00 ml		Enferm/Téc. _____

FIGURA 9 – PRESCRIÇÃO ANTINEOPLÁSICA E DE SUPORTE DO DOENTE DO CASO CLINICO 2

CUIDADOS FARMACÊUTICOS

À doente do caso clínico 1 foi prescrito um esquema terapêutico que associa dois fármacos antineoplásicos com potencial emético moderado, epirrubicina e oxaliplatina, e um fármaco com potencial emético baixo, a capecitabina. Também à doente do caso clínico 2 foi prescrito um esquema terapêutico que associa dois fármacos antineoplásicos com potencial emético moderado, oxaliplatina e irinotecano, e um fármaco com potencial emético ligeiro, o fluorouracilo.

Segundo as normas de orientação clínica para o controlo da emese induzida por fármacos com potencial emético moderado é recomendado um esquema antiemético que associe a dexametasona e a um antagonista do recetor 5-HT₃ no dia 1 e nos dias seguintes manter-se a administração de apenas um dos fármacos.

Como se pode constatar pela prescrição, seria administrado às doentes apenas a dexametasona, pelo que o farmacêutico no âmbito de um plano de cuidados farmacêuticos poderá intervir junto da equipa médica no sentido de ajustar a terapia antiemética destas doentes pela inclusão de um antagonista do recetor 5-HT₃. Também a dose de dexametasona administrada no dia 1 poderia ser ajustada de 8mg para 12mg.

Esta intervenção poderá prevenir um PRM associado ao tratamento antineoplásico resultante de um inadequado controlo da emese. As doentes necessitarão de ser acompanhadas regularmente por forma a se avaliar a eficácia do controlo antiemético e em caso negativo sugerir-se um reajuste do esquema prescrito.

Também foi prescrito um colutório para o tratamento da mucosite, pelo que uma vez mais o farmacêutico deverá fornecer às doentes todas as informações relativas à sua utilização e medidas complementares preventivas já anteriormente enunciadas.

É de elevada importância que o controlo dos efeitos secundários seja eficaz de forma a garantir uma maior adesão ao tratamento. Para além das intervenções enunciadas a prevenção de outros efeitos secundários ao tratamento que possam surgir deverão ser acautelados no seguimento farmacoterapêutico, nomeadamente na doente do caso clínico 1 a tomar capecitabina em regime de ambulatório, em risco de sofrer de diarreia.

4. CONCLUSÃO

A terapia de suporte é transversal a qualquer tratamento de cancro, seja pela elevada incidência de efeitos adversos dos variados tratamentos direcionados ao cancro ou pelos efeitos diretos do próprio cancro.

O controlo destes sintomas é primordial no sucesso do tratamento ou para assegurar adequados cuidados paliativos aos doentes num período de grande sofrimento fisiológico e psíquico.

Para muitos dos sintomas abordados neste trabalho existem orientações bem definidas para a prevenção e tratamento, como as náuseas e vômitos, contudo para outros como a mucosite, as orientações são menos consistentes, pelo que se conclui que algumas áreas ainda requerem mais estudos clínicos que comprovem os benefícios ou riscos das várias abordagens possíveis.

O farmacêutico hospitalar ocupa uma posição privilegiada de intervenção junto da equipa de cuidados oncológicos no sentido de implementação de protocolos de terapia de suporte e no acompanhamento dos doentes.

O farmacêutico que lida diretamente com doentes oncológicos deverá ser capaz de informar com o intuito de proporcionar maior segurança e compreensão sobre o tratamento e aconselhar por forma a prevenir e identificar reações adversas, orientando a equipa médica no seu tratamento farmacológico.

A participação ativa do farmacêutico no tratamento oncológico através da implementação de um adequado plano de cuidados farmacêuticos agrega confiança e desenvolve uma relação que vem beneficiar o doente quanto à sua adesão e eficácia do tratamento.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alves, D. et al. (2006) *A dualidade osteoblasto/osteoclasto: A intervenção imunológica na sua regulação*, Revista da Faculdade de Ciências da Saúde, Nr. 3
- Anderson K. et al. (2013) *NCCN Guidelines Mieloma múltiplo*. versão 1.2013, acesso a 14 Mar. 2013, disponível em <http://www.NCCN.org>
- Andrade, C. (2009) *Farmacêutico em oncologia: Interfaces administrativas e clínicas*, Revista Pharmacia Brasileira, Nr. 70
- Bensinger, W. et al. (2008) *NCCN Task Force Report: Prevention and Management of Mucositis in Cancer Care*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network; 6(Suppl 1):S1-S21
- Benson et al. (2004) *Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea*, Journal of Clinica Oncology; 22:2918–2926
- Boyle W., Simonet W. and Lacey D. (2003) *Osteoclast differentiation and activation*, Nature; 423:337-342
- Chitapanarux I. et al. (2010) *Randomized controlled trial of live lactobacillus acidophilus plus bifidobacterium bifidum in prophylaxis of diarrhea during radiotherapy in cervical cancer patients*, Radiation Oncology; 5:31
- Delia P. et al. (2007) *Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea*, World Journal Gastroenterology; 13 (6):912-915
- DiPiro J., Wells B., Schwinghammer T. and Hamilton C. (2006) *Manual de Farmacoterapia*, 6ªed. São Paulo: McGraw-Hill
- Ettinger S. et al. (2013) *NCCN Guidelines Antiemesis*, versão 1.2013, acesso a 12 Fev. 2013, disponível em <http://www.NCCN.org>
- Flavio G. (2013) *Drugs for CINV prophylaxis and treatment*. Acesso a 26 Abr. 2013, disponível em <http://pharmacologycorner.com>
- Flowers C. et al. (2013) *Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines*, Journal of Clinical Oncology; 31(6):794-810

Gabriel A. et al. (2005) *Cytoprotection by Amifostine during Autologous Stem Cell Transplantation for Advanced Refractory Hematologic Malignancies*. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*; 11:1022-1030

Gegler A. et al. (2006) *Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos*. *Revista Brasileira de Cancerologia*; 52(1):25-31

Gibson R. and Keefe D. (2006) *Cancer chemotherapy-induced diarrhea and constipation: mechanisms of damage and prevention strategies*. *Support Care Cancer*; 14(9):890-900

Infarmed (2011) *Analgésicos estupefacientes*, *Prontuário terapêutico online*, 10ªed., acesso a 25 Mar. 2013, disponível em <http://www.infarmed.pt/prontuario/index.php>

Laboratórios Vitória (2010) *Abstral – Guia do prescritor*, 1ªed. acesso a 25 Mar. 2013, disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/INFORMACAO_SEGURANCA/MATERIAIS_EDUCACIONAIS

Lee R., Saylor P., Smith M. (2011) *Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer*. *Bone*; 48(1):88-95

Liekweg A. (2012) *Pharmaceutical care for patients with breast and ovarian cancer*, *Support Care Cancer*; 20:2669-2677

Liekweg A., Westfeld M., Jaehde U. (2004) *From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care*, *Support Care Cancer*; 12:73-79

Lumachi F., Brunello A., Roma A., Basso U. (2009) *Cancer-induced Hypercalcemia*. *Anticancer Research*; 29:1551-1556

Mendes A., Sapolnik R., Mendonça N. (2007) *Novas diretrizes na abordagem clínica da neutropenia febril e da sepse em oncologia pediátrica*. *Jornal de Pediatria*; 83(Suppl 2):S54-S63

Mohler J. et al. (2013) *NCCN Guidelines Prostate Cancer*. versão 2.2013, acesso a 14 Mar. 2013, disponível em <http://www.NCCN.org>

Peterson D., Bensadoun R. and Roila F. (2011) *Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines*. Annals of Oncology; 22(Suppl 6):vi78-vi84

Piva J., Silva V., Abreu E. e Nicolau R. (2010) *Ação da terapia com laser de baixa potência nas fases iniciais do reparo tecidual: princípios básicos*. Anais Brasileiros de Dermatologia; 86(5):947-54

Poznak C. et al. (2012) *Overview of the use of osteoclast inhibitors in early breast cancer*, UpToDate online textbook, atualizado em Março 2012, acesso a 18 Out. 2012, disponível em <http://www.uptodate.com>

Razeq H., Awidi A. (2011) *Bone health in breast cancer survivors*, Journal of Cancer Research and Therapeutics; 7(3):256-263

Robert I., Carol V. and Zoe N. (2007) *Mosby's Oncology Drug Reference*, 1ªed. Mosby-Elsevier

Rodgers G. et al. (2013) *NCCN Guidelines Cancer- and Chemotherapy-Induced Anemia*, versão 1.2013, acesso a 19 Mar. 2013, disponível em <http://www.NCCN.org>

Roila F. et al. (2010) *Guidelines update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference*, Annals of Oncology; 21(Suppl 5): v232-v243

Roodman G. et al. (Agosto 2012) *Mechanisms of bone metastases*, UpToDate online textbook, atualizado em Fev. 2012, acesso a 18 Out. 2012, disponível em <http://www.uptodate.com>

Ross J. et al (2004) *A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease*, Health Technology Assessment, 8(4):1-176

Santos H., Iglésias P., Ribeiro L, Cunha I. (2007) *Introdução ao Seguimento Farmacoterapêutico*. 1ª ed. Lisboa: Grupo de Investigação em Cuidados Farmacêuticos da Universidade Lusófona

Sartor A. et al. (Agosto 2012) *Management of bone metastases in advanced prostate cancer*, UpToDate online textbook, atualizado em Agosto 2012, acesso a 18 Out. 2012, disponível em <http://www.uptodate.com>

Sartor A. et al. (Set. 2012) *Bone metastases in advanced prostate cancer: Clinical manifestations and diagnosis*, UpToDate online textbook, atualizado em Abril 2012, acesso a 18 Out. 2012, disponível em <http://www.uptodate.com>

Shapiro, C. et al. (Set. 2012) *Evaluation and management of aromatase inhibitor-induced bone loss*, UpToDate online textbook, atualizado em Agosto 2012, acesso a 30 Out. 2012, disponível em <http://www.uptodate.com>

Shaw C. and Taylor L. (2012) *Treatment-related diarrhea in patients with cancer*. Clinical Journal of Oncology Nursing; 16(4):413-417

Stein A., Voigt W. and Jordan K. (2010) *Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and normas de orientação clinica-based management*, Therapeutic Advances in Medical Oncology; 2(1) 51-63

Swarm R. et al. (2013) *NCCN Guidelines Adult Cancer Pain*. versão 1.2013, acesso a 19 Mar. 2013, disponível em <http://www.NCCN.org>

Theriault R. et al. (2013) *NCCN Guidelines Breast Cancer*, versão 2.2013, acesso a 14 Mar. 2013, disponível em <http://www.NCCN.org>

Vadhan-Raj S. (2009) *Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents*, Seminars in Hematology; 1(Suppl 2):S26-S32

Wingard J. (2013) *Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients)*, UpToDate online textbook, atualizado em Janeiro 2013, acesso a 23 Abr.. 2013, disponível em <http://www.uptodate.com>

Woolery M. et al. (2008) *Putting evidence into practice: evidence-based interventions for the prevention and management of constipation in patients with cancer*, Clinical Journal of Oncology Nursing; 12(2):317-37

Yaccoby et al. (2007) *Advances in myeloma therapy: breaking the cycle*, Blood; 109: 1798