

Artigo Original

Open Access

Profilaxia para náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica em pacientes pediátricos em hospital de ensino: avaliação da adesão a protocolos

Safira Ranna ALVES¹ , Iwyson Henrique COSTA² , Camila Santos LIMA¹ , Ronara Camila GROIA-VELOSO² ,
Georgiane de Castro OLIVEIRA² , Clarice CHEMELLO³ 

¹Residência Multiprofissional em Cuidado Humanizado da Criança e do Adolescente do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; ²Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; ³Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais

Autor correspondente: Alves SR, safira.ranna@gmail.com

Submetido em: 28-12-2022 Reapresentado em: 28-03-2023 Aceito em: 05-04-2023

Revisão por pares duplo-cego

Resumo

Objetivos: Descrever as taxas de adesão a protocolos institucionais quanto a profilaxia antiemética em pacientes pediátricos em uso de antineoplásicos e possíveis fatores associados. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal retrospectivo, realizado num hospital de ensino de Belo Horizonte. Foram incluídos pacientes pediátricos, admitidos de janeiro a junho de 2022, para realização de quimioterapia. Os dados demográficos, clínicos e farmacoterapêuticos foram coletados de prescrições médicas e prontuários clínicos. A análise descritiva dos dados foi realizada determinando frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e de dispersão para as numéricas. As associações entre náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia e as variáveis de exposição foram verificadas por meio da análise univariada utilizando-se o teste de qui-quadrado de Pearson, sendo considerada de significância estatística um valor de $p < 0,05$. **Resultados:** Foi identificado que a prática de prescrições na instituição se aproxima mais das recomendações disponibilizadas pelos *guidelines* da *American Society of Clinical Oncology* e da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer | European Society of Medical Oncology* em que foi verificado 62% de conformidades, enquanto o *guideline da Pediatric Oncology Group of Ontario* apresentou 4,6% de conformidade. A subutilização de medicamentos foi a principal causa de discordância às recomendações, sendo a omissão da prescrição de dexametasona o motivo mais frequente de desacordo. Identificou-se associação estatisticamente significativa entre registro de náuseas ou vômitos e uso de vincristina e ciclofosfamida. **Conclusão:** O estudo detectou alta adesão as recomendações dos protocolos *American Society of Clinical Oncology* e da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer | European Society of Medical Oncology*, ainda que o número de náuseas e vômitos relatados aponte para uma falha na profilaxia antiemética. A associação entre registro de náuseas e vômitos e o uso de vincristina e ciclofosfamida foi estatisticamente significativa.

Palavras-chave: protocolos antineoplásicos; antieméticos; quimioterapia; náusea; vômitos; pediatria.

Chemotherapy-induced nausea and vomiting prophylaxis in pediatric patients at a teaching hospital: assessment of adherence to guidelines

Abstract

Aims: Describing the adherence rate of antiemetic prophylaxis in pediatric patients using antineoplastic agents and possible associated factors. **Methods:** It is a retrospective cross-sectional study, which took place in a teaching hospital at Belo Horizonte. There were included pediatric patients that received chemotherapy at the hospital from January to June, 2022. The demographic, clinical and pharmacotherapeutic data were collected from physicians' prescriptions and patients' charts. Descriptive analysis was performed and the results were expressed by absolute and relative frequency for categorical variables and by measures of central tendency and dispersion for numeral variables. Univariate analysis was done in order to assess the association between chemotherapy induced nausea and vomiting and exposure variables. It was calculated through Pearson's chi-square test. It was considered statistically significant a p-value less than 0,05. **Results:** It was observed that the prescription practice was closer to recommendations made by guidelines of American Society of Clinical Oncology and Multinational Association of Supportive Care in Cancer | European Society of Medical Oncology with 62% of adherence, meanwhile Pediatric Oncology Group of Ontario had 4,6% of concordance. Underuse of antiemetics was the principal reason for discordance. In particular the lack of dexamethasone prescription. It was identified statistically significance association between nausea and vomiting registers and vincristine and cyclophosphamide use. **Conclusions:** This study detected high adherence to the American Society of Clinical Oncology and Multinational Association of Supportive Care in Cancer | European Society of Medical Oncology guidelines, even though, the number of observed nausea and vomiting events flag up a potential failure in the antiemetic prophylaxis. The associative analyses between nausea and vomiting registers and vincristine and cyclophosphamide use were statistically significant.

Keywords: antineoplastic guidelines; antiemetics; chemotherapy; nausea; vomiting; pediatrics.



Introdução

A incidência e mortalidade das neoplasias malignas têm crescido rapidamente, em escala mundial, superando as doenças coronarianas e o acidente vascular encefálico como maior causa de morte em muitos países. Tal fato reflete, sobretudo, o desenvolvimento socioeconômico dos países no último século, o que garantiu as condições necessárias para o crescimento populacional e seu envelhecimento, assim como mudanças na distribuição de fatores de risco associados ao câncer¹.

Diante desse cenário, observa-se um aumento significativo do uso de quimioterápicos para o tratamento de neoplasias cujos efeitos adversos são vários e comuns. Dentre eles destacam-se as náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica (NVIQ), que afetam fortemente a qualidade de vida dos pacientes e podem acarretar prejuízo ao tratamento devido a reduções de doses e descontinuidade da terapia².

As náuseas e vômitos estão entre os efeitos adversos mais incômodos associados à quimioterapia de acordo com os pacientes acarretando importantes consequências físicas, como desidratação, anorexia e perda de peso, bem como prejuízos psicológicos, uma vez que impedem a realização de atividades cotidianas comuns³.

Tendo em vista as especificidades da população pediátrica, que demandam esquemas terapêuticos oncológicos com doses mais altas por vezes administradas por longos períodos e maior propensão a reações adversas, em comparação à população adulta, as NVIQ tornam-se ainda mais preocupantes para as crianças, adolescentes e seus cuidadores, sendo comumente relatadas como o principal desconforto relacionado a tratamento antineoplásico, com profundo impacto no seu cotidiano⁴⁻⁶. Estima-se que 70% da população pediátrica em tratamento com antineoplásico irá experienciar NVIQ com incidência de 30% a 90% nas primeiras 24 horas, quando não realizada profilaxia adequada^{4,7}.

Êmeses podem ser classificadas como agudas, tardias, antecipatórias, refratárias e de escape. A ênese aguda ocorre nas primeiras 24 horas após o estímulo, enquanto a tardia tem seu início 24 horas após o estímulo. Já as êmeses antecipatória, refrataria e de escape não se relacionam temporalmente ao estímulo, a primeira é desencadeada por memória de eventos anteriores em situações similares, a segunda ocorre de forma recorrente sempre que na presença de estímulo e a última acontece mesmo em face de medidas profiláticas adequadas⁸.

A classificação contemporânea, definida na Conferência de Perugia de Consenso Antiemético em 2004, se dá em quatro categorias de risco com a categorização dos antineoplásicos conforme seu potencial emetogênico em alto, moderado, baixo e mínimo. Antes, as categorias de classificação de risco divergiam consideravelmente entre as organizações, o que dificultava a implementação de *guidelines*. Não obstante pequenas diferenças, os diversos protocolos atuais são convergentes, tanto em relação a categorização dos antineoplásicos, quanto em recomendações de profilaxia⁹.

O potencial emetogênico do esquema antineoplásico utilizado é notoriamente o fator dominante para a ocorrência de NVIQ, todavia é compreensível que outros fatores, principalmente associados ao paciente, contribuam para a ocorrência destas reações. Pesquisas têm sido conduzidas no intuito de avaliar possíveis fatores de risco, especialmente para a população adulta. As publicações incluindo pacientes pediátricos e adolescentes sobre o tema são mais escassas e seus resultados pouco elucidativos. Os estudos encontrados demonstraram que a ocorrência de náuseas foi maior dentre os adolescentes e crianças do sexo feminino^{6,10-12}.

Embora se encontre na literatura científica da área protocolos que apresentam recomendações robustas para a garantia da efetividade e segurança na profilaxia de NVIQ para população adulta, protocolos especificamente estudados para a população pediátrica ainda são poucos e limitados. O objetivo deste estudo foi descrever as taxas de adesão a protocolos institucionais para a profilaxia antiemética em pacientes pediátricos em uso de antineoplásicos e os fatores de risco associados a relatos de náuseas e vômitos agudos.

Métodos

Desenho e local do estudo

Foi realizado um estudo transversal retrospectivo, em um hospital universitário federal, público e geral de grande porte, que atende pelo Sistema Único de Saúde pacientes adultos e pediátricos portadores de doenças de média e alta complexidade, com capacidade total instalada de 507 leitos, localizado em Belo Horizonte, Minas Gerais.

Amostra e critérios de seleção

Foram incluídos no estudo, crianças e adolescentes de 0 a 17 anos, admitidos em unidade de internação pediátrica da instituição, para realização de ciclos de quimioterapia antineoplásica durante o período de janeiro a junho de 2022. Os pacientes ambulatoriais não foram incluídos no estudo, somente os admitidos na instituição de realização do estudo que são pacientes de alta complexidade justificando a necessidade de internação para realização de quimioterapia.

A inclusão se fez por busca ativa das prescrições de antineoplásicos no sistema de prescrição eletrônica do hospital. Os critérios de exclusão definidos para este estudo foram prontuários com informações incompletas e pacientes internados em uso de antineoplásicos administrados por via diversa à endovenosa.

Coleta de dados

A coleta dos dados demográficos, clínicos e farmacoterapêuticos foi realizada no período de fevereiro a agosto de 2022, por uma única pesquisadora, tendo-se como fonte de pesquisa as prescrições médicas e as evoluções multiprofissionais realizadas em prontuário eletrônico institucional.

Variáveis do estudo

Os dados demográficos coletados foram idade, sexo e cor autodeclarada. As informações clínicas coletadas foram o diagnóstico onco-hematológico, bem como o desfecho emetogênico das primeiras 24 horas após utilização de quimioterapia antineoplásica, isto é, registros de náuseas, de vômitos ou de redução de apetite, este último foi considerado somente quando excluída qualquer outra possível causa para a inapetência, como por exemplo mucosite.

As variáveis farmacoterapêuticas analisadas foram os antineoplásicos e antieméticos utilizados em suas devidas doses e posologias prescritas com confirmação de administração pela equipe de enfermagem. Estes dados foram obtidos através das prescrições médicas e dos documentos de enfermagem. Os dados antropométricos – peso, estatura e superfície corporal – foram utilizados para a averiguação das doses em mg/kg ou mg/m².



As terapias antineoplásicas foram classificadas quanto ao seu grau de emetogenicidade em alto, moderado, baixo e mínimo; e os esquemas antieméticos profiláticos, em conforme, parcialmente conforme e não conforme, de acordo com os protocolos definidos para esta pesquisa, considerando os fármacos disponibilizados pela padronização da instituição. Os protocolos utilizados neste estudo foram, o *Pediatric Oncology Group of Ontario (POGO)*^{13,14}, a *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*¹⁵ e a *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) | European Society of Medical Oncology (ESMO)*^{16,17}.

Foram considerados como conforme os esquemas profiláticos que seguiram todas as recomendações incluindo medicamentos e posologia, como parcialmente conforme as profilaxias realizadas com os fármacos indicados pelas referências, desconsiderando a posologia e como não conforme quando não foram utilizados os fármacos preconizados, excetuando-se os casos em que os fármacos não estavam disponíveis na instituição.

Análise dos dados

A análise descritiva dos dados foi realizada determinando frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas. As associações entre NVIQ e as variáveis de exposição foram verificadas por meio da análise univariada utilizando-se o teste de qui-quadrado de Pearson. A associação entre as variáveis foi considerada de significância estatística quando apresentou valor de $p < 0,05$. Para análise univariada as variáveis independentes selecionadas foram: sexo, idade ≥ 12 anos e < 12 anos, diagnóstico, antineoplásico utilizado (ciclofosfamida, citarabina, metotrexato e vincristina) e a conformidade da profilaxia às recomendações de acordo com cada protocolo utilizado.

Os testes estatísticos foram realizados empregando o programa estatístico *Statistical Package for Social Sciences® (SPSS®)*, versão 25.0.

Considerações éticas

Este estudo é parte do projeto de pesquisa intitulado “Segurança no processo de utilização de medicamentos com foco em Farmácia Clínica no contexto hospitalar”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-MG) número 80169717.4.0000.5149.

Resultados

No período de coleta dos dados foram selecionados, de acordo com os critérios de inclusão, 39 pacientes, totalizando 416 esquemas de quimioterapia prescritos, para cada período de 24 horas. Destes, um paciente foi excluído devido a ter apresentado via de administração diversa à endovenosa, resultando em 415 esquemas de quimioterapia para análise.

A maioria dos pacientes incluídos no estudo eram do sexo masculino, com idade menor de 12 anos, autodeclarados pardos e com diagnósticos de neoplasias hematológicas, como descrito na Tabela 1. De acordo com as características observadas nos pacientes e o número de esquemas de quimioterapias, verifica-se as seguintes frequências; dos 415 esquemas quimioterápicos analisados, 39,5% são de pacientes do sexo feminino, 29,6% com idade acima de 12 anos e 16,9%, com diagnóstico de tumores sólidos.

Tabela 1: Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes pediátricos (n = 38) em uso de antineoplásicos internados em um hospital de ensino do sudeste do Brasil

Característica	n (%)
Sexo	
Feminino	13 (34,2)
Masculino	25 (65,8)
Idade	
< 12 anos	25 (65,8)
≥ 12 anos	13 (34,2)
Cor autodeclarada	
Parda	29 (76,3)
Branca	5 (13,2)
Preta	3 (7,9)
Não declarado	1 (2,6)
Diagnóstico	
Neoplasias hematológicas malignas	29 (76,3)
Tumores sólidos malignos	9 (23,7)

Fonte: dados da pesquisa, 2022.

O antineoplásico mais utilizado foi a citarabina, seguido pela vincristina, ciclofosfamida e etoposídeo. Os menos utilizados foram a bleomicina, dacarbazina, vimblastina e cisplatina. Em relação aos antieméticos, apenas ondansetrona e dexametasona foram prescritos. A impossibilidade de uso do antiemético apreitado foi ocasionada por sua não padronização na instituição (Tabela 2).

Tabela 2. Fármacos antineoplásicos e antieméticos utilizados por pacientes pediátricos internados em um hospital de ensino do sudeste do Brasil

Fármacos	n (%)
Antineoplásicos	
Asparaginase	7 (1,1)
Bleomicina	2 (0,3)
Carboplatina	15 (2,5)
Ciclofosfamida	75 (12,3)
Cisplatina	4 (0,7)
Citarabina	131 (21,4)
Dacarbazina	2 (0,3)
Daunorubicina	38 (6,2)
Doxorubicina	33 (5,4)
Etoposídeo	73 (11,9)
Ifosfamida	43 (7,0)
Metotrexato	43 (7,0)
Mitoxantrona	18 (2,9)
Peg-asparaginase	28 (4,6)
Topotecana	5 (0,8)
Vimblastina	2 (0,3)
Vincristina	93 (15,2)
Profilaxia antiemética	
Ondansetrona	380 (66,5)
Dexametasona	191 (33,5)

Fonte: dados da pesquisa, 2022.

As distribuições encontradas na classificação emetogênica dos antineoplásicos, segundo cada referência bem como a conformidade às suas recomendações estão demonstradas na Tabela 3. Observou-se que, para todas as referências, a maioria dos esquemas antineoplásicos foi de risco moderado, enquanto os esquemas classificados como risco alto foram a minoria, com exceção da POGO em que tal classificação foi a segunda mais recorrente.

Tabela 3. Análise descritiva da classificação de risco emetogênico, conformidade das profilaxias às recomendações e causas de discordância observadas, por protocolo selecionado, da farmacoterapia de pacientes pediátricos em uso de antineoplásicos internados em um hospital de ensino do sudeste do Brasil.

Variável	Protocolos institucionais selecionados n (%)		
	POGO	ASCO	MASCC/ESMO
Potencial emetogênico			
Alto	112 (28,4)	21 (5,4)	21 (5,4)
Moderado	162 (41,0)	204 (52,4)	204 (52,4)
Baixo	95 (24,1)	144 (37,0)	144 (37,0)
Mínimo	26 (6,6)	20 (5,1)	20 (5,1)
Conformidade da profilaxia			
Conforme	18 (4,6)	241 (62,0)	241 (62,0)
Parcialmente conforme	209 (52,9)	42 (10,8)	42 (10,8)
Não conforme	168 (42,5)	106 (27,2)	106 (27,2)
Causa da discordância			
Subutilização	225 (60,2)	100 (67,6)	100 (67,6)
Uso excessivo	132 (35,3)	37 (25,0)	37 (25,0)
Uso não recomendada	17 (4,5)	11 (7,4)	11 (7,4)

Fonte: dados da pesquisa, 2022.

Com relação à conformidade das profilaxias antieméticas às recomendações fornecidas pelos guidelines selecionados, notou-se perfil idêntico para os protocolos ASCO e MASCC/ESMO, com predominância de profilaxias em conformidade às recomendações (62,0%). Com relação ao POGO o predomínio foi de parcial conformidades (52,9%) e um perfil reduzido de conformes (4,6%).

As causas de discordância às recomendações são apresentadas na Tabela 3. A subutilização de antieméticos – casos de subdoses, aprazamentos inferiores aos recomendados e não prescrição de

fármacos preconizados para a profilaxia – mostrou-se como a principal causa de discordância para todas as referências. O protocolo POGO apresentou 65,2% de subutilização de antieméticos preconizados enquanto a ASCO e MASCC/ESMO 67,6%. Profilaxias realizadas com mais fármacos que os preconizados ou em doses e aprazamentos superiores às recomendadas, foram classificadas como uso excessivo. A dexametasona foi o principal fármaco envolvido na subutilização de medicamentos nas profilaxias avaliadas. A ondansetrona o mais frequentemente envolvido nos casos de uso excessivo ou não recomendado, para todas as referências.

Observou-se que 35% dos pacientes avaliados relataram algum evento relacionado a NVIQ. Verificou-se que não houve significância nas associações entre NVIQ e as variáveis de sexo, idade e diagnóstico, entretanto constatou-se que entre a população masculina ocorreram, proporcionalmente, mais eventos (37,5%) do que dentre a população feminina (30,5%). Em relação a idade, notou-se que dentre a população com 12 anos ou mais a ocorrência de eventos foi, também, proporcionalmente maior (37,4%), enquanto 33,6% da população com idade inferior a 12 anos relataram algum evento. No que concerne a variável diagnóstico, observou-se maior relato proporcional de eventos no grupo diagnosticado com tumores sólidos (41,4%), já no grupo com neoplasias hematológicas apenas 33,3% apresentaram algum evento. Associando-se os fármacos antineoplásicos e a ocorrência de eventos, observou-se significância para a ciclofosfamida e a vincristina, sendo que o *odds ratio (OR)* encontrado para a primeira evidencia maior chance de eventos com seu uso, enquanto para a segunda a chance de ocorrência de eventos foi menor com seu uso. Considerando-se a associação da conformidade das profilaxias propostas às recomendações selecionadas, não foi verificado valor significativo, como apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Análise univariada dos fatores associados com registro de eventos em pacientes pediátricos em uso de antineoplásicos internados em um hospital de ensino do sudeste do Brasil.

Variáveis	Registro de eventos* N (%)		Total	OR (IC 95%)	Valor de p
	Sim	Não			
Sexo					
Masculino	94 (37,5)	157 (62,5)	251	1,37 (0,90 - 2,08)	0,145
Feminino	50 (30,5)	114 (69,5)	164		
Idade					
≥ 12 anos	46 (37,4)	77 (62,6)	123	1,18 (0,76 - 1,83)	0,453
< 12 anos	98 (33,6)	194 (66,4)	292		
Diagnóstico					
Tumores sólidos	29 (41,4)	41 (58,6)	70	1,41 (0,84 - 2,39)	0,195
Neoplasias hematológicas	115(33,3)	230 (66,7)	345		
Antineoplásico					
Ciclofosfamida	34 (45,3)	41 (54,7)	75	1,73 (1,04 - 2,88)	0,033
Citarabina	49 (37,4)	82 (62,6)	131	1,19 (0,77 - 1,83)	0,432
Metotrexato	33 (76,7)	10 (23,3)	43	0,54 (0,26 - 1,13)	0,011
Vincristina	22 (23,7)	71 (76,3)	93	0,51 (0,30 - 0,86)	0,096
Conformidade da profilaxia					
POGO					
Conforme	4 (22,2)	14 (77,8)	18	1,98 (0,64 - 6,12)	0,230
Parcial + Não conforme	136 (36,1)	241 (63,9)	377		
ASCO					
Conforme	86 (35,7)	155 (64,3)	241	0,98 (0,64 - 1,50)	0,912
Parcial + Não conforme	52 (35,1)	96 (64,9)	148		
MASCC/ESMO					
Conforme	86 (35,7)	155 (64,3)	241	0,98 (0,64 - 1,50)	0,912
Parcial + Não conforme	52 (35,1)	96 (64,9)	148		

Fonte: dados da pesquisa, 2022. *Foram considerados como eventos registros de náuseas, vômitos ou redução de apetite. OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; POGO: Pediatric Oncology Group of Ontario; ASCO: American Society of Clinical Oncology; MASCC/ESMO: Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society of Medical Oncology.



Discussão

Este estudo obteve dois achados importantes, referente à concordância das profilaxias antieméticas às recomendações, no qual foram constatados resultados bastante variados entre as referências selecionadas e em relação à causa das discordâncias observadas. Também foi possível verificar tendências relacionadas a fatores de risco, embora as análises associativas não tenham apresentado resultados significativos.

Para as referências ASCO e MASCC/ESMO a conformidade da profilaxia às recomendações foi de mais de 60%. Este achado apresenta resultados mais expressivos do que os obtidos por Bun e col. em um estudo realizado em um hospital universitário japonês em 2019, cuja classificação foi realizada com base no protocolo ASCO demonstrou que somente 21,5% dos pacientes com idade inferior a 18 anos receberam profilaxia antiemética apropriada¹⁸.

Avaliando-se as profilaxias utilizadas através do protocolo POGO, verificou-se um total de conformidade às recomendações de quase 5% e parcialmente conformidades em quase 53%. Comparando-se esses resultados aos achados de McKinnon e col. em um estudo realizado em quatro instituições canadenses em 2018, em que os resultados demonstraram que apenas 2% dos pacientes receberam profilaxia conforme ao protocolo POGO e 29% receberam profilaxia parcialmente conforme⁴. Diante desse cenário, as conformidades encontradas neste estudo foram superiores, apesar de ainda bastante reduzidas frente a conformidade total esperada.

As diferenças observadas dentre as referências selecionadas tanto na classificação emetogênica dos fármacos, quanto na conformidade das profilaxias às suas recomendações podem ser explicadas pela especificidade do POGO em relação à população pediátrica, visto que sua classificação de emetogenicidade dos antineoplásicos e recomendações de profilaxias foram elaboradas considerando as particularidades da população¹⁴.

Constatou-se a partir da análise realizada, que a principal causa de discordância para as referências POGO, ASCO e MASCC/ESMO foi a subutilização de medicamentos, sendo a ausência de prescrição de dexametasona o principal item observado. Outros estudos chegaram ao mesmo resultado, o que evidencia a controversa no uso de corticosteroides como antieméticos em pediatria. Esta classe de medicamentos, embora tenha eficácia comprovada ainda é subutilizada devido ao seu perfil de segurança, altamente associado ao desenvolvimento de reações adversas^{19,20}. Outros fatores que podem levar oncologistas pediátricos a evitar o uso de dexametasona é a possibilidade de interferência com a imunidade antitumoral, o risco de infecções, sobretudo fúngicas e modificação da barreira hematoencefálica o que pode causar alterações na distribuição dos antineoplásicos no tecido nervoso central¹⁸.

Em um estudo realizado por McKinnon e col. foi observado que após a implementação do *guideline POGO*, o qual preconiza doses elevadas de dexametasona associados a outras classes de antieméticos para profilaxia de fármacos de alta e moderada emetogenicidade, notou-se um aumento nas reações adversas associadas à corticosteroides, como hiperglicemia, insônia e dispepsia. Estes achados resultaram na elaboração de um protocolo institucional com a redução das doses e frequências de administração da dexametasona⁴.

Da relação entre NVIQ e as diversas variáveis de exposição, não foram observados resultados significativos em sua maioria, o que impossibilita a inferência de possíveis fatores de riscos associados à NVIQ. Os únicos resultados significativos observados foram para o uso de ciclofosfamida e vincristina. Esses resultados corroboram com as classificações emetogênicas desses fármacos, visto que a ciclofosfamida em altas doses é classificada como de moderado a alto risco emetogênico e a vincristina é um antineoplásico com mínimo risco de emetogenicidade o qual apresentou um índice inexpressivo do evento adverso^{9,14,15,17}.

Para os outros fármacos analisados não houve resultados significativos, o que pode ser explicado pela grande variação de doses em medicamentos como citarabina e metotrexato, e pelas diversas associações de fármacos com diferentes potenciais emetogênicos, como no caso do etoposídeo quando associado a antineoplásicos de maior potencial emetogênico. Nestes casos se faria necessário a avaliação dos esquemas terapêuticos, para a obtenção de resultados, estatisticamente significativo, que apresentem relevância clínica.

Os poucos estudos realizados a fim de se identificar fatores de risco associados ao paciente para NVIQ encontraram que adolescentes, crianças de sexo feminino, diagnósticos de tumores sólidos e etnia não branca podem estar associados a risco aumentado para NVIQ^{11,12}. Apesar de não significativos os resultados associativos obtidos nesse estudo, puderam demonstrar que foram verificados mais relatos de eventos no sexo masculino, em pacientes de 12 anos ou mais e com diagnóstico de tumores sólidos. Cabe ressaltar que diversos fatores podem estar associados ao relato de eventos de náuseas e vômitos, tais quais o prognóstico, estadiamento da neoplasia e gravidade da doença fatores não considerados nesta análise.

Com relação à conformidade da profilaxia às referências, além de não serem observados resultados significativos, verificou-se resultados bastante inconsistentes. Apenas para o POGO a ocorrência de eventos foi relativamente menor dentre os pacientes que fizeram uma profilaxia conforme o preconizado. As outras referências mostraram resultados sem diferença entre eventos relatados nas profilaxias conformes e não conformes. Tal fato pode ser explicado pelo número reduzido e heterogeneidade da amostra e limitações do modelo retrospectivo de pesquisa que impossibilita a aquisição de informações sobre a ocorrência de eventos de maneira mais efetiva, como por exemplo por contato direto com paciente para comprovação da ocorrência dos eventos.

Este estudo apresenta algumas limitações, como o fato da padronização de medicamentos da instituição, impossibilitar o cumprimento de todas as recomendações referenciadas, já que fármacos antagonistas de neuroquinina-1, recomendados por todos os protocolos para profilaxia de quimioterapias antineoplásicas de alto potencial emetogênico e por alguns protocolos para de moderada emetogenicidade não são disponibilizados para uso no hospital estudado.

O tamanho da população amostral não foi calculado e foi bastante reduzido em número de pacientes (38) bem como apresentou-se bastante heterogênea, impossibilitando a generalização dos dados. Além disso, foram identificados outros fatores limitantes para o estudo, como os subregistros de êmese em prontuários pelos profissionais de saúde. Outras limitações do estudo foram, não excluir os pacientes em uso de algum tratamento não farmacológico para controle da êmese, não foram diferenciados

pacientes em tratamento inicial versus pacientes em continuação de tratamento ou recidiva. Entretanto, esse estudo é inovador ao identificar as taxas de adesão de recomendações dos protocolos quanto ao uso de antieméticos em pacientes pediátricos em uso de antineoplásicos. Vale destacar a relevância na identificação da necessidade de referências nacionais atualizadas, que considerem as características e a realidade da população pediátrica brasileira. A literatura nacional encontrada foi um artigo de 2004 da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica²¹ e o Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos da Associação Brasileira de Cuidados Paliativos de 2011²², ambos sem recomendação específicas para a população pediátrica. Além disso, os resultados do estudo podem estimular ações institucionais que acarretem a elaboração de um protocolo, padronização das condutas médicas para maior qualidade e segurança no tratamento dos pacientes pediátricos acometidos com doenças onco-hematológicas.

Conclusão

Através deste estudo conseguimos demonstrar que as prescrições de antieméticos para profilaxia dos protocolos de quimioterapia para pacientes pediátricos na instituição se aproximam das recomendações propostas pelos protocolos ASCO e MASCC/ESMO. Concluímos, também, que a elaboração de um protocolo institucional, com a padronização das prescrições, resultaria na melhoria do cuidado, com redução do uso excessivo e desnecessário de medicamentos. Por fim, se torna clara a necessidade de mais estudos para avaliação dos fatores de risco para NVIQ na população pediátrica, bem como um maior detalhamento e avaliação das necessidades profiláticas antieméticas dessa população, a fim de definir o melhor esquema profilático com recomendações adequadas de fármacos antieméticos em suas doses e frequências, para cada categoria de classificação emetogênica.

Fontes de financiamento

Os autores declaram que nenhum tipo de financiamento foi recebido para a realização desta pesquisa.

Colaboradores

SRA, IHC e CSL participaram da concepção e projeto, SRA, IHC, CSL, RCGV e GCO participaram da análise e interpretação dos dados; SRA, IHC, CSL, RCGV, GCO e CC participaram da redação e revisão crítica do conteúdo intelectual. Todos os autores aprovaram a versão final do artigo.

Agradecimento

Os autores agradecem aos funcionários e pacientes do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais pelo apoio a esta pesquisa, especialmente a equipe de Onco-hematologia pediátrica e Farmacotécnica.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram inexistência de conflitos de interesses em relação a este artigo.

Referências

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Simino GPR, Reis IA, Acurcio FA, et al. Risk factors associated with antineoplastic chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Rev Saude Publica.* 2020;54(106):1-13. doi:10.11606/s1518-8787.2020054002178
3. Phillips RS, Gopaul S, Gibson F, et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010;(9). doi:10.1002/14651858.cd007786.pub2
4. McKinnon K, Jupp J, Ghosh S, et al. Adherence to pediatric acute chemotherapy-induced nausea and vomiting guidelines in Canadian hospitals. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(1):e27488. doi:10.1002/pbc.27488
5. Patel P, Robinson PD, Orsey A, et al. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Prophylaxis: Practice Within the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2016;63(5):887-892. doi:10.1002/pbc.25915
6. Sherani F, Boston C, Mba N. Latest Update on Prevention of Acute Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Pediatric Cancer Patients. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(10):89. doi:10.1007/s11912-019-0840-0
7. Jordan K, Roila F, Molassiotis A, et al. Antiemetics in children receiving chemotherapy. *MASCC/ESMO guideline update 2009. Supportive Care in Cancer.* 2011;19(SUPPL. 1):S37-42. doi:10.1007/s00520-010-0994-7
8. Navari RM. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(2):14. doi:10.1007/s11864-020-0704-8
9. Roila F, Aapro M, Ballatori E, et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: Results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Annals of Oncology.* 2006;17(1):20-28. doi:10.1093/annonc/mdj078
10. LeBaron S, Zeltzer LK, LeBaron C, et al. Chemotherapy Side Effects in Pediatric Oncology Patients: Drugs, Age, and Sex as Risk Factors. 1988;16(4):263-268. doi: 10.1002/mpo.2950160408
11. Holdsworth MT, Raisch DW, Frost J. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer.* 2006;106(4):931-940. doi:10.1002/cncr.21631
12. Albuquerque AS, Okumura LM, Betin-de-Moraes NR, et al. Pediatric related risk factors in acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: multivariate analysis. *Brazilian Journal of Oncology.* 2022;18:e-20200292. doi:10.5935/2526-8732.20220292
13. Patel P, Robinson PD, Thackray J, et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(10):e26542. doi:10.1002/pbc.26542
14. Paw Cho Sing E, Robinson PD, Flank J, et al. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric pa-



- tients: A clinical practice guideline. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(5):e27646. doi:10.1002/pbc.27646
15. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, *et al.* Antiemetics: ASCO Guideline Update. 2020; *J. Clin. Oncol.* 38(24):2782-2797. doi: 10.1200/JCO.20.01296
 16. Dupuis LL, Sung L, Molassiotis A, *et al.* 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *Supportive Care in Cancer.* 2017;25(1):323-331. doi:10.1007/s00520-016-3384-y
 17. Jordan K, Chan A, Gralla RJ, *et al.* 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Emetic risk classification and evaluation of the emetogenicity of antineoplastic agents. *Supportive Care in Cancer.* 2017;25(1):271-275. doi:10.1007/s00520-016-3332-x
 18. Bun S, Kunisawa S, Sasaki N, *et al.* Analysis of concordance with antiemetic guidelines in pediatric, adolescent, and young adult patients with cancer using a large-scale administrative database. *Cancer Med.* 2019;8(14):6243-6249. doi:10.1002/cam4.2486
 19. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, *et al.* Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016;(2). doi:10.1002/14651858.CD007786.pub3
 20. Beauchemin M, Sung L, Hershman DL, *et al.* Guideline concordant care for prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children, adolescents, and young adults. *Supportive Care in Cancer.* 2020;28(10):4761-4769. doi:10.1007/s00520-020-05310-6
 21. Pulido JZ, Aleixo SB. Antieméticos em oncologia. *Rev. Bras. Oncologia Clínica.* 2004;1(3):35-40.
 22. Consenso Brasileiro de Náuseas e Vômitos. *Rev. Bras. Cuidados Paliativos.* 2011;3(3 – suplemento 2).