
Antieméticos em cuidados paliativos

Introdução

A origem dos antieméticos, como muitos outros fármacos, deve-se muito ao acaso, à mudança de indicações terapêuticas iniciais para outras, na fusão de companhias farmacêuticas e à evolução das necessidades de antieméticos. Os antagonistas dos receptores muscarínicos tiveram origem nos extractos de plantas contendo atropina e escopolamina cujo desenvolvimento foi estimulado pela necessidade de prevenir o enjoo nos soldados durante o desembarque nas praias na segunda guerra mundial [1]. A procura por substitutos para o quinino, fármaco antimalárico, escasso em tempo de guerra pelo bloqueio da navegação, levou à descoberta dos anti-histamínicos e depois, por acaso, descobriu-se a sua actividade antiemética contra a emese do movimento num doente tratado por urticária. A investigação da farmacologia das fenotiazinas e dos antagonistas dos receptores da dopamina como sedativos levou à sua descoberta como antieméticos na quimioterapia e na cirurgia [1]. A metoclopramida foi considerada apenas como antagonista D_2 , mas a sua actividade procinética foi reconhecida como resultante da sua actividade nos receptores $5-HT_4$. Os estudos pré-clínicos mostraram que a actividade antiemética contra a cisplatina recentemente introduzida e altamente emetogénica se devia ao antagonismo dos receptores $5-HT_3$. Mais tarde, levou à identificação dos antagonistas selectivos do receptor $5-HT_3$, como o ondansetron, o que constituiu um avanço muito importante no tratamento da emese induzida pela quimioterapia. Os antagonistas dos receptores da neurocinina₁, antagonistas da acção da substância P, foram desenvolvidos como analgésicos, mas estudos pré-clínicos mostraram efeitos antieméticos de largo espectro e os estudos clínicos revelaram uma eficácia particular na fase retardada da emese induzida pela quimioterapia [1].

Procinéticos

Os antieméticos procinéticos estimulam a motilidade do tracto gastrointestinal (GI) superior: activando os receptores 5-HT₄, libertando acetilcolina dos neurónios entéricos para estimular o sistema colinérgico da parede intestinal; bloqueando os receptores 5-HT₃; activando os receptores da motilina; ou libertando o efeito dopaminérgico de retardar o esvaziamento gástrico [2]. Os efeitos procinéticos são bloqueados pelos agentes anticolinérgicos antimuscarínicos, incluindo os anti-histamínicos. Por isso não tem sentido prescrever um procinético e um antimuscarínico. Os procinéticos estão contraindicados quando a estimulação das contracções musculares podem ter efeitos adversos, como na oclusão intestinal completa, nas hemorragias gastrintestinais, na perfuração intestinal ou logo a seguir a uma cirurgia.

Metoclopramida

A metoclopramida actua no estômago e intestino delgado proximal, com pouco efeito a nível do cólon. Além do seu efeito procinético a metoclopramida é também um antagonista dos receptores D₂ na *chemoreceptor trigger zone* (CTZ). Em doses > 120 mg torna-se num antagonista 5-HT₃ [3].

Por via oral a absorção é rápida, com uma biodisponibilidade de 79 a 85% [3]. Por via oral o início de acção ocorre em 30 a 60 minutos, 1 a 3 minutos após administração EV e 10 a 15 após injeção subcutânea (SC) [4]. A duração de acção é de 1 a 2 horas independentemente da via de administração. A ligação às proteínas é de cerca de 30% [4]. É metabolizada no fígado sobretudo pela CYP2D6, mas também pela CYP1A2 [2]. Cerca de 20% da dose é eliminada por via renal. Por isto, tanto na insuficiência hepática como na renal a depuração da metoclopramida está reduzida.

Como procinético a dose é de 10 mg 3 a 4 vezes por dia, meia hora antes das refeições e ao deitar. O efeito antagonista central D_2 só se atinge com doses altas – 10 mg cada 4 a 6 horas, por via oral ou parentérica, com o máximo de 100 mg por dia [2]. Nos doentes com insuficiência renal a dose deve ser reduzida por 50%, com uma depuração da creatinina (DC) de 15 a 60 mL/min, e de 75% se a $DC \leq 15$ mL/min. Na insuficiência hepática grave a dose deve ser reduzida em 50% [5].

A metoclopramida está contraindicada em [5]:

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes
- Hemorragia GI, obstrução mecânica ou perfuração GI
- Feocromocitoma confirmado ou suspeito, devido a episódios de hipertensão grave
- História de discinesia tardia induzida por neurolépticos ou por metoclopramida
- Epilepsia, porque pode aumentar a frequência e intensidade das crises
- Doença de Parkinson
- Em combinação com levodopa ou agonistas dopaminérgicos
- História conhecida de meta-hemoglobinemia com a metoclopramida ou deficiência de NADH do citocromo – b5
- As formulações rectais não devem ser usadas na história recente de proctite ou hemorragia rectal

Reacções indesejáveis

Podem ocorrer reacções extrapiramidais, sobretudo em crianças e adultos jovens, ou quando são usadas doses altas. Estas reacções ocorrem geralmente no início do tratamento, por vezes após uma só dose. Se tais reacções ocorrerem a metoclopramida deve ser imediatamente interrompida. As reacções são completamente reversíveis com a interrupção do tratamento, mas

podem necessitar de tratamento sintomático com benzodiazepinas e/ou medicação anticolinérgica anti-parkinsoniana [5].

O tratamento prolongado com metoclopramida pode causar discinesia tardia, potencialmente irreversível, sobretudo em idosos. O tratamento não deve exceder 3 meses. Se surgirem sinais de discinesia tardia o tratamento deve interromper-se.

A síndrome maligna dos neurolépticos foi registada com a metoclopramida combinada com neurolépticos, mas também em monoterapia [5]. O tratamento com metoclopramida deve ser imediatamente interrompido e deve iniciar-se o tratamento apropriado.

A meta-hemoglobinemia pode estar relacionada com a deficiência da NADH do citocromo – b5. A metoclopramida deve ser imediatamente e permanentemente interrompida e iniciadas as medidas apropriadas (azul de metileno).

Há relatos de efeitos cardiovasculares graves incluindo casos de colapso circulatório, bradicardia grave, prolongamento do intervalo QT e paragem cardíaca a seguir à administração de metoclopramida, sobretudo pela via EV. Há que ter cuidado em particular quando se administra por via EV em pessoas idosas, a doentes com alterações da condução cardíaca, a doentes com alterações eletrolíticas não corrigidas, bradicardia e nos que tomam fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT.

As doses EV devem ser administradas como bólus lentos (pelo menos 3 minutos) para reduzir o risco de efeitos indesejados.

A metoclopramida pode provocar sonolência, tonturas, discinesia e distonias que podem afectar a visão e interferir na capacidade de conduzir e de operar máquinas [6].

Interacções medicamentosas [5]

- A levodopa ou agonistas dopaminérgicos e a metoclopramida têm antagonismo mútuo.

- O álcool, os derivados da morfina, os ansiolíticos, os anti-histamínicos H₁ sedativos os antidepressivos sedativos, os barbitúricos e a clonidina potenciam os efeitos sedativos e depressores do SNC da metoclopramida.
- O efeito procinético da metoclopramida pode modificar a absorção de alguns fármacos.
- Os anticolinérgicos e os derivados da morfina podem ter antagonismo mútuo com a metoclopramida na motilidade do tracto GI.
- A metoclopramida pode ter efeito aditivo com neurolépticos na ocorrência de efeitos extrapiramidais.
- Os agentes serotoninérgicos, como antidepressivos inibidores da recaptção da serotonina, com a metoclopramida podem aumentar o risco de síndrome da serotonina.
- A metoclopramida pode diminuir a biodisponibilidade da digoxina.
- Os inibidores fortes da CYP2D6 podem aumentar os níveis da metoclopramida, mas o seu significado é incerto.
- A associação da metoclopramida EV com o ondansetron EV pode causar toxicidade cardíaca (ver Ligações perigosas neste blog).

Uso da metoclopramida

A metoclopramida pode usar-se por via oral, SC, IM e EV.

A Agência Europeia do Medicamento (AEM) recomenda que nos adultos a dose por qualquer via se limite a 10 mg (0,5 mg/kg) até 3 vezes por dia e que o período em que se toma metoclopramida se limite a 5 dias, com o intuito principal de reduzir o risco de efeitos neurológicos indesejáveis [6]. No entanto, em cuidados paliativos é muitas vezes necessário ultrapassar largamente aquela dose e o período indicado.

Domperidona

A domperidona é um composto benzimidazol estruturalmente relacionado com o haloperidol e outros neurolépticos butirofenonas e não com as benzamidas como a metoclopramida [7].

A domperidona é antagonista periférico dos receptores D_2 da dopamina com propriedades gastrocinéticas e antieméticas e tem sido comercializada desde 1978 [8].

É rapidamente absorvida por via oral, intramuscular e rectal. Embora a absorção do tracto GI seja quase completa, a biodisponibilidade oral absoluta é apenas de 15% devido ao metabolismo extenso de primeira passagem e na parede intestinal [7]. A biodisponibilidade oral pode ainda diminuir pelo aumento do pH do estômago pelos antiácidos. Se tomada 90 minutos depois de uma refeição o tempo médio para o pico de concentração é retardado em relação ao jejum, mas a biodisponibilidade aumenta quase para o dobro [9].

A domperidona é metabolizada sobretudo via isoenzima 3A4 do citocromo P450. Os seus metabolitos são inactivos. São excretados na urina e nas fezes. A semivida plasmática aumenta cerca de 50% na insuficiência renal, mas a concentração plasmática não aumenta porque a depuração renal é uma via de eliminação menor, pelo que a acumulação não é preocupante. Quando usada dentro das doses clínicas habituais tem uma farmacocinética linear [7].

A domperidona actua como um antagonista do receptor D_2 . Estes receptores no tracto GI, através da interacção com o sistema colinérgico, mediam o efeito predominantemente inibitório da dopamina no músculo liso [9]. Exerce também o seu efeito antiemético através dos receptores D_2 na CTZ (ver náuseas e vômitos neste blog). Não atravessa a barreira hematoencefálica, mas a CTZ está fora dessa barreira.

A incidência de efeitos indesejáveis da domperidona é $< 7\%$, inferior à da metoclopramida. Os mais comuns são cefaleias, diarreia, sonolência e dor abdominal e a maioria desaparece com a

continuação da terapêutica ou são bem tolerados [9]. Dentro das doses recomendadas os efeitos extrapiramidais são raros e passam com a interrupção do tratamento.

Como a absorção da domperidona requer um ambiente ácido, os antagonistas da histamina H₂, os inibidores da bomba de prótons e os antiácidos reduzem-na [9]. O uso concomitante de anticolinérgicos pode interferir com o efeito GI da domperidona. Fármacos que sejam inibidores fortes da CYP3A4 podem aumentar o nível plasmático da domperidona e, embora em monoterapia não tenha efeito no intervalo QT, quando em combinação com o cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A4, ocorre esse prolongamento [8]. A domperidona melhora os sintomas GI da levodopa, incluindo náuseas, vômitos e anorexia, mas os efeitos benéficos centrais dos antiparkinsonianos não são por ela inibidos, nem foram registados efeitos extrapiramidais em nenhum estudo [7]. Por isso, actualmente, é considerada o fármaco de eleição para tratar os sintomas GI nos doentes com Doença de Parkinson [7].

A domperidona injectável foi retirada do mercado devido aos efeitos a nível cardíaco [10]. Os resultados de uma revisão sistemática e meta-análise recente sugerem que a domperidona está associada a um aumento de 60% do risco de morte súbita e arritmias ventriculares em comparação com o não uso [11]. Este risco foi especialmente evidente com doses mais altas e em indivíduos mais velhos. Há, no entanto, uma falta de dados nos indivíduos com menos de 60 anos devido ao pequeno número destes doentes incluídos nos estudos.

A AEM, em face das comunicações de casos de problemas cardíacos que continuam a existir, foi instada a pronunciar-se sobre se os benefícios do uso da domperidona continuam a superar os riscos. A AEM concluiu que sim, mas recomendou que a dose se limitasse a 10 mg até 3 vezes por dia em adultos e adolescentes com um peso de 35 Kg ou mais [10].

A EMA recomenda que a domperidona seja usada apenas para o tratamento das náuseas e vômitos e não de outros sintomas digestivos como a azia. Não deve ser administrada a doentes

com alterações da função hepática moderadas a intensas nem a quem tenha anormalidades da actividade eléctrica cardíaca ou do ritmo cardíaco ou a quem esteja em risco de tais efeitos. Não deve, também, ser usada com outros medicamentos que prolonguem o intervalo QT ou que sejam inibidores da CYP3A4 [10]. Quando usada com diuréticos espoliadores de potássio o risco pode aumentar.

Eritromicina

A eritromicina é um agonista potente da motilina. É um procinético potente que aumenta o esvaziamento gástrico em várias situações, nomeadamente na gastroparesia provocada pela diabetes ou pela vagotomia [12]. A eritromicina é eficaz tanto por via oral como por via EV, mas a taquiflaxia pode limitar a sua eficácia a longo prazo. A administração de eritromicina por via oral ou EV melhora o esvaziamento gástrico em 30 a 60%, o que é substancialmente melhor do que a metoclopramida e em geral melhor do que a domperidona, o que a torna provavelmente no mais potente procinético gástrico disponível [12].

No entanto, a melhoria do esvaziamento gástrico não se correlaciona muito com a melhoria dos sintomas dispépticos. Embora a perturbação do esvaziamento gástrico esteja associada a sintomas de enfartamento pós-prandial, náuseas e vómitos, mas a relação entre o atraso do esvaziamento gástrico e a magnitude dos sintomas é fraca.

A eritromicina é absorvida mais rapidamente como suspensão e, esta apresentação, permite a manipulação mais fácil da dose. Não há dados científicos de orientação quanto às doses, mas uma forma considerada razoável é a seguinte: começar com doses baixas – 50 mg, 30 minutos antes das refeições e antes de deitar e, dependendo da resposta, ir aumentando a dose de 25 a 50 mg por dose com alguns dias de intervalo até à dose máxima de 250 mg por dose [13]. Os efeitos indesejáveis da eritromicina mais frequentes são erupções cutâneas, náuseas, cólicas e

dor abdominal. No tratamento a longo prazo há receio de outras complicações especialmente torsade des pointes.

Antagonistas dos receptores da dopamina

As fenotiazinas e outros antipsicóticos bloqueiam os receptores D_2 na CTZ. Todos, excepto o haloperidol, têm um largo espectro de actividade, bloqueando também os receptores histamínicos, muscarínicos, serotoninérgicos e/ou α -adrenérgicos [2]. Também podem causar bloqueio vagal no tracto GI, o que lhe dá alguma actividade procinéctica. Dada o seu largo espectro de actividade, provocam muitos efeitos indesejáveis: podem prolongar o intervalo QT, baixam o número de leucócitos e o limiar de convulsões. Nos doentes com demência podem precipitar psicose. Há, também, um aumento do risco de morte comparado com o placebo, a maioria de causa cardiovascular ou infecciosa, não especificamente relacionadas com o fármaco [2].

Haloperidol

O haloperidol é um antipsicótico da classe das butirofenonas que actua primariamente como antagonista dos receptores D_2 . Liga-se a estes receptores na CTZ e aos receptores periféricos. Foi usado pela primeira vez em 1957 [14].

O metabolismo do haloperidol é complexo, sendo aqui apresentado de forma simplificada. É extensamente metabolizado no fígado principalmente pela CYP2D6 em doses inferiores a 20 mg, como é geralmente usado em cuidados paliativos, mas em doses mais altas outras enzimas do citocromo P450 como a CYP3A4 também desempenham um papel [14]. Apenas 1% é excretado sem alterações. O metabolismo do haloperidol consiste na glucuronidação para um metabolito inactivo (50 a 60%), redução (e reoxidação) para haloperidol-reduzido (metabolito activo) (23%) e N-desalquilação para um metabolito pyridium (metabolito tóxico) (20 a 30%) [4]. Como o seu metabolismo é variável, a semivida varia de 12 a 35 horas [14], podendo assim ser

administrado uma ou duas vezes por dia [15]. Por via oral, sofre metabolismo de primeira passagem, com uma conversão de oral para parentérica de 2:1. O haloperidol-reduzido por via parentérica não é detectável durante mais tempo do que após a administração oral o que sugere que o metabolismo de primeira passagem é responsável pelo aumento do haloperidol-reduzido [4].

Além de actuar nos receptores indicados no início desta secção, actua também nos receptores opióides sigma, o que pode acrescentar ao bloqueio da dopamina na produção de reacções distónicas [14].

Tem menos probabilidade de causar sedação ou hipotensão do que a fenotiazinas, mas pode produzir sintomas extrapiramidais [15]. Pode causar, raramente, a síndrome maligna dos neurolépticos e por via EV prolongar o intervalo QT.

A sua acção na CTZ torna-o, pelo menos teoricamente, eficaz no controlo das náuseas secundárias a fármacos, como opióides, antibióticos e citotóxicos [15]. Os seus efeitos periféricos também resultam no relaxamento do músculo do esfíncter gástrico [4].

O haloperidol tem sido extensamente usado em cuidados paliativos para o controlo das náuseas e vómitos, mas não há dados científicos seguros a provar a sua eficácia [16].

O haloperidol tem sido usado isoladamente ou em combinação com outros antieméticos por via oral, SC, EV ou IM. A dose de haloperidol como antiemético é referida como de 1,5 a 3 mg por via oral ou o equivalente por via parentérica em 24 horas. Pode ser administrado numa dose única à noite, devido à sua longa semivida [14]. Doses mais altas não parecem ter vantagens terapêuticas significativas [14].

Os efeitos indesejáveis do haloperidol incluem os extrapiramidais, a discinesia tardia e o prolongamento do intervalo QT.

Levomepromazina

A levomepromazina é uma fenotiazina disponível desde 1956 [17]. É um bloqueador dos receptores da dopamina, mas actua em múltiplos receptores: H_1 , D_1 e D_2 , $5-HT_2$ e α_1 e muscarínicos [17,18]. O bloqueio dos receptores $5-HT_2$ pela levomepromazina diferenciam-na de outros fármacos [3].

Além do controlo das náuseas e vômitos, a levomepromazina tem sido usada como antipsicótico, sedativo, anti-histamínico, no alívio da broncoconstrição e como analgésico; como outras fenotiazinas tem algumas propriedades antimicobacterianas [19].

A levomepromazina quando administrada por via oral sofre metabolismo de primeira passagem, de modo que só 50% chega à circulação sistémica. A concentração plasmática atinge o seu pico 30 a 90 minutos após a administração IM e 1 a 3 horas após administração oral. Tem uma semivida de 15 a 30 horas, mas há variações maiores que podem ir de 16,5 a 77,8 horas, o que pode contribuir para a variação nas doses requeridas por diferentes indivíduos [19].

O metabolismo da levomepromazina, 5-sulfoxidação, faz-se pela isoenzima CYP3A4, especialmente em concentrações terapêuticas. Portanto, as interacções farmacocinéticas podem envolver os substratos da CYP3A4 (ex., antidepressivos tricíclicos, antagonistas do canal do cálcio, macrólidos, testosterona), inibidores (ex., cetoconazol, eritromicina, inibidores da recaptção da serotonina) e indutores (ex., rifampicina, carbamazepina) [20]. É também inibidora da CYP2D6, embora esta não esteja envolvida no seu metabolismo [18], mas pode influenciar o metabolismo dos fármacos que usam esta via. Os dois metabolitos principais são a N-monodesmetil levomepromazina, que é quase tão potente com a levomepromazina e o sulfóxido de levomepromazina, que é menos potente [19].

Em cuidados paliativos, usa-se sobretudo por via oral ou por via SC em bólus ou em infusão contínua. Dado o metabolismo de primeira passagem, a dose por SC é duas vezes mais potente

do que dose oral, pelo que quando se altera a via de administração deve-se ter essa diferença em conta [18]. Para o controlo das náuseas e dos vómitos é preferível começar pela via SC na dose de 6,25 a 12,5 mg em bólus ou em infusão contínua (dada a sua longa semivida pode usar-se em bólus à noite) e aumentar até 25 mg por dia. Dada a multiplicidade de receptores que bloqueia, pode usar-se nos vómitos resistentes a outros antieméticos. Embora o seu uso seja extenso em cuidados paliativos como antiemético, continuam a faltar provas científicas da sua eficácia [21].

Pode causar efeitos extrapiramidais como distonias agudas, acatisia, síndrome tipo Parkinson, mas o seu potencial para causar estes efeitos é menor do que o do haloperidol e é semelhante ao da respiridona. Pode provocar efeitos anticolinérgicos como xerostomia, obstrução nasal, dificuldade em urinar, obstipação e visão turva [19]. Pode causar também taquicardia, hipotensão, aumento de peso, impotência, galactorreia, hipotermia (sobretudo em idosos), ginecomastia, amenorreia, icterícia obstrutiva benigna, dermatites, irregularidades no ECG, sonolência, fadiga e convulsões. Podem ainda ocorrer discrasias sanguíneas como agranulocitose e pancitopenia.

Olanzapina

A olanzapina bloqueia múltiplos neurotransmissores, incluindo os receptores dopaminérgicos (D_1 , D_2 , D_3 e D_4), serotoninérgicos (5-hidroxitriptamina 2A [$5-HT_{2A}$], $5-HT_{2C}$, $5-HT_3$ e $5-HT_1$), adrenérgicos (α_1), histamínicos (H_1) e muscarínicos (M_1 , M_2 , M_3 e M_4) [18].

A olanzapina sofre metabolismo de primeira passagem, com 40% da dose metabolizada antes de atingir a circulação sistémica [22]. É extensamente glucuronizada para 10-N e 14-N glucuronídeos, ambos inactivos. É eliminada na urina (60%) e nas fezes (30%). Liga-se à albumina e à glicoproteína ácida α_1 . As isoenzimas CYP1A2 e 2D6 estão envolvidas na oxidação da olanzapina.

Por via oral a biodisponibilidade da olanzapina é de 80%, atingindo um pico de concentração cerca das 6 horas. Não há diferença de bioequivalência entre os comprimidos orais e as formulações orodispersíveis [22]. A semivida de eliminação é de 33 horas.

Os efeitos indesejáveis da olanzapina não foram estudados sistematicamente em cuidados paliativos, pelo que os dados provêm do seu uso psiquiátrico. Esses efeitos no curto prazo (6 semanas) incluem, hipotensão postural, obstipação, tonturas e xerostomia [22]. Como agente antimuscarínico, pode causar os efeitos anticolinérgicos respectivos, nomeadamente delirium. Os efeitos extrapiramidais são pouco frequentes, assim como a discinesia tardia e acatisia. Pode ocorrer leucopenia/neutropenia, aumento de peso com potencial benefício nos doentes em cuidados paliativos e intolerância à glicose. Há casos descritos de síndrome maligna dos neurolépticos, que pode ser precedida de ansiedade inexplicada [22].

Como antiemético a olanzapina tem sido usada em vários contextos como na quimioterapia, incluindo em combinação na quimioterapia altamente emetogénica (ver Náuseas e vômitos neste blog), nas náuseas associados aos opióides e em cuidados paliativos. Em cuidados paliativos tem sido usada com sucesso [23,24], nomeadamente em doentes que não responderam a outros antieméticos, nomeadamente metoclopramida e haloperidol [24]. Pode usar-se em combinação com outros antieméticos. Dada a extensa variedade de receptores que bloqueia pode considerar-se para as náuseas e vômitos resistentes.

As doses variam entre os 2,5 e os 10 mg por via oral ou sublingual à noite.

Anti-histamínicos

Os antieméticos anti-histamínicos são eficazes por bloquearem os receptores H₁ no sistema vestibular e no centro do vômito. No entanto, alguns compostos têm actividade antiemética adicional pela antagonização dos receptores muscarínicos [1].

Prometazina

A prometazina é um derivado fenotiazínico que é também um antagonista potente dos receptores H_1 da histamina. Os seus mecanismos de acção incluem: bloqueio dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos no cérebro; forte bloqueio dos efeitos α -adrenérgicos reduzindo a libertação de hormonas hipotalâmicas e hipofisárias, competição com a histamina para o receptor H_1 . Efeitos bloqueadores muscarínicos e reduzindo os estímulos para o sistema reticular do tronco cerebral [25].

A via oral é a via de preferência, mas quando esta não está disponível a via IM é a melhor. Por via intramuscular deve ser administrada profundamente [25]. Por via EV pode provocar dano tecidual grave. Por via EV a concentração máxima deve ser de 25 mg/mL, mas recomendam-se diluições maiores. Não deve ser administrada na mão ou no pulso. A velocidade máxima deve ser de 25 mg por minuto e deve ser interrompida se ocorrer queimor ou dor. Injectável pode provocar, independentemente da via, gangrena, necrose tecidual, abscessos, queimadura, dor, eritema, edema, paralisia, espasmo grave dos vasos distais, flebite, tromboflebite, trombose venosa, perda sensorial e paralisia que em alguns casos podem necessitar de intervenção cirúrgica [25]. Por via SC está contraindicada, embora se encontrem na literatura referências ao seu uso por esta via.

A prometazina tem um início de acção em cerca de 20 minutos por via oral ou IM e em 5 minutos por via EV. A duração de acção é geralmente de 4 a 6 horas, mas pode ir até mais de 12 horas [25]. Por via oral a absorção é rápida e completa, com metabolismo de primeira passagem extenso de que resulta uma biodisponibilidade de cerca de 25%. O metabolismo hepático faz-se predominantemente por hidroxilação pela CYP2D6 e por N-desmetilação pela CYP2B6.

A dose antiemética da prometazina é de 12,5 a 25 mg a cada 4 a 6 horas de acordo com a necessidade [25].

As contraindicações ao uso da prometazina incluem a alergia ou hipersensibilidade a qualquer anti-histamínico H₁ ou fenotiazinas (pode ocorrer reactividade cruzada entre as fenotiazinas) e a administração intra-arterial ou SC. Os efeitos indesejáveis incluem: alterações da condução cardíaca, sintomas extrapiramidais, síndrome maligna dos neurolépticos, hipotensão ortostática, fotossensibilidade, sedação, alteração da regulação da temperatura, diminuição do limiar das convulsões, icterícia colestática, discinesia tardia (especialmente em doentes com Doença de Parkinson) e dano cutâneo na administração parentérica [25].

Cinarizina

A cinarizina é um anti-histamínico H₁. Além de se ligar aos receptores H₁, liga-se também aos receptores muscarínicos e aos D₂ [26]. Está indicada nas náuseas e vômitos de causa vestibular.

O pico da cinarizina ocorre entre a 1 e as 3 horas e 91% liga-se às proteínas plasmáticas. É extensamente metabolizada pela CYP2A6. A semivida de eliminação varia entre 4 e 24 horas, 33% dos metabolitos são excretados na urina e 66% nas fezes.

Usa-se geralmente na dose de 25 mg 3 vezes por dia ou 75 mg 1 vez por dia. A dose máxima recomendada é de 225 mg por dia [26]. Existem combinações fixas de cinarizina e dimenidrato que pode ter vantagens porque a cinarizina tem uma acção predominantemente periférica no labirinto, aumentando a perfusão cerebral e coclear, assim como supressão vestibular pela inibição dos canais do cálcio (Ca⁺⁺) nas células sensoriais vestibulares; melhora assim a circulação no ouvido interno [26]. O dimenidrato actua centralmente no núcleo vestibular e centros associados no tronco cerebral. A associação tem vantagens por actuar central e periféricamente.

Não há estudos sobre o uso da cinarizina em doentes com disfunção renal ou hepática.

Recomenda-se que seja usada com cuidado nessas situações.

A cinarizina e as suas combinações são geralmente bem toleradas. Pode ocorrer sonolência em alguns doentes, sobretudo no início do tratamento, pelo que é preciso cautela com o uso simultâneo de outros depressores do SNC e com actividades como conduzir ou operar maquinaria [26]. São muito raros os efeitos extrapiramidais, mas nos doentes com Parkinson deve-se prescrever a cinarizina só se as vantagens ultrapassarem a possibilidade de agravar a doença

Antagonistas selectivos do receptor 5-HT₃

Os antagonistas selectivos dos receptores 5-HT₃ exercem a sua acção antiemética pelo bloqueio dos receptores centrais e periféricos destes [2]. O ondansetron é o mais antigo fármaco deste tipo, desenvolvidos no início dos anos 90 do século XX, logo seguido do granisetron mas foram depois desenvolvidos vários outros como o tropisetron, dolasetron e palonosetron, muitas vezes designados em conjunto como "setrons". Estes fármacos tiveram um grande impacto no tratamento das náuseas e vômitos provocados pela quimioterapia.

A serotonina, 5-HT, existe através do intestino e no SNC. Cerca de 80% da serotonina total do corpo existe no tracto GI, sendo o restante dividido entre as plaquetas, que captam avidamente a serotonina livre, e o SNC. Da 5-HT intestinal, 95% encontra-se nos grânulos das células secretoras enteroendócrinas localizadas principalmente nas criptas [27]. Factores que podem levar à exocitose da 5-HT incluem os estímulos mecânicos como a pressão luminal, toxinas bacterianas (ex., toxina da cólera) e fármacos citotóxicos que danificam inespecificamente as células (ex., cisplatina).

Os antagonistas 5-HT₃ inibem a resposta dos nervos aferentes esplâncnicos à distensão dolorosa e inibem as respostas vagais a libertação de 5-HT induzida pela quimioterapia. Inibem também a descarga dos nervos secreto-motores, que actuam via peptídeo vasoactivo intestinal e óxido nítrico [27]. Certos agentes quimioterápicos libertam serotonina das células

enterocromafins no intestino delgado estimulando os nervos aferentes vagais, via receptores 5-HT₃, iniciando o reflexo do vômito. Os antagonistas do receptor 5-HT₃ suprimem as náuseas e os vômitos ligando-se ao receptor 5-HT₃.

A sua indicação primária é a emese induzida pela quimioterapia. Nos cuidados paliativos têm um papel limitado, onde é geralmente usado como agente de 3ª linha para os casos refractários [2]. Pode ser usada por via SC. A dose inicial é de 4 a 8 mg SC uma a duas vezes por dia ou em infusão contínua. A dose pode ser aumentada até um máximo de 32 mg por dia [28]. Na insuficiência hepática grave a dose não deve exceder 8 mg por dia. Na insuficiência renal não é necessário ajustar a dose.

Os antagonistas dos receptores 5-HT₃ têm metabolismos e acções com algumas diferenças, pelo que aqui será abordado apenas o ondansetron. Quando administrados por via EV distribuem-se rapidamente no corpo. O ondansetron bloqueia os canais do sódio, podendo alargar o QRS, e bloqueia os canais do potássio, podendo resultar no prolongamento do intervalo QT. A semivida é de 3 a 5 horas. Liga-se às proteínas plasmáticas em 70 a 75%. É metabolizada extensamente via CYP3A4 no fígado por hidroxilação seguida de conjugação para glucuronídeo ou sulfato [27].

Outros fármacos têm efeito antagonista nos receptores 5-HT₃ como a metoclopramida em altas doses, a mirtazapina e a olanzapina.

Os efeitos adversos do ondansetron são cefaleias, rubor e, raramente, soluços e efeitos extrapiramidais. Causa também obstipação pelo que pode ser usado na síndrome carcinóide, embora o octreotido seja a opção preferida [28].

Mirtazapina

Em 2006 foi publicado um caso clínico que apontava para a eficácia da mirtazapina na gastroparesia que não respondeu a outras medidas, como metoclopramida EV, itoprida (bloqueador do receptor D₂), eritromicina, betanecol, domperidona e injeção de toxina botulínica no piloro [29].

Já se verificou a eficácia da mirtazapina em vários contextos como cuidados paliativos, quimioterapia, nos vômitos da gravidez, pós cirurgia e nas náuseas e vômitos idiopáticos [29,30].

A mirtazapina é um bloqueador específico dos receptores 5HT₃ [29].

A dose usada nas náuseas e vômitos é de 15 mg à noite [29,30].

Os efeitos laterais mais comuns são sonolência e fadiga; menos comuns são obstipação, aumento do apetite e do peso, alterações do humor e fala arrastada [30].

Outros antieméticos

Anticolinérgicos

O bromidrato de escopolamina é uma amina terciária que atravessa a barreira hematoencefálica

A butilscopolamina é uma amina quaternária que não atravessa a barreira hematoencefálica.

A sua actividade anticolinérgica reduz a tonicidade e os movimentos peristálticos do músculo liso, por inibição competitiva dos receptores muscarínicos ao nível do músculo liso e por alteração da transmissão neural ganglionar da parede abdominal. Os receptores muscarínicos também existem nas células da mucosa do lume intestinal e nas glândulas salivares, reduzindo as secreções intestinais [31].

A butilscopolamina, como amina quaternária, tem um efeito errático quando usada por via oral. Usa-se assim sobretudo por via SC em cuidados paliativos, em doses variáveis (60 a 120 mg) no

tratamento da oclusão intestinal. O bromidrato de escopolamina usa-se na dose de 0,8 a 1,2 por vis SC ou EV. Para os vômitos do movimento o bromidrato de escopolamina pode usar-se por via transdérmica 1 a 3 mg, cada 3 dias [2].

Corticosteróides

Os corticosteróides têm sido estudados como antieméticos na emese induzida pela quimioterapia, na oclusão intestinal maligna e na hipertensão intracraniana; têm sido usados também nas náuseas crônicas associadas ao cancro avançado [2]. Excepto na hipertensão intracraniana, não se usam como antiemético de primeira linha, mas associados a outros antieméticos. Os mecanismos possíveis da sua acção como antieméticos incluem a depleção de ácido aminobutírico na medula, redução da permeabilidade da barreira hematoencefálica às toxinas e inibição da libertação de encefalina no tronco cerebral. A dose habitual da dexametasona como antiemético nas náuseas crônicas é de 4 a 8 mg por dia e de até 16 mg por dia na oclusão intestinal e na hipertensão intracraniana. Dada a sua longa semivida pode usar-se numa dose única diária. Após o efeito máximo tenha sido atingido deve reduzir-se a dose para a mínima eficaz. Se não se obtiver o efeito desejado após um período razoável, cerca de 1 semana, ou se aparecerem efeitos indesejáveis graves, deve suspender-se.

Para mais informação sobre os corticosteróides ver Corticosteróides neste blog.

Octreotido

O octreotido usa-se sobretudo na oclusão intestinal. Ver Octreotido em Oclusão intestinal nos doentes com cancro avançado neste blog.

Benzodiazepinas

Embora as benzodiazepinas sejam administradas com alguma frequência a doentes nauseados, têm apenas um efeito mínimo como antieméticos. Os seus efeitos sedativos, ansiolíticos e

amnésicos podem aumentar a eficácia de outros antieméticos [2]. Foi proposto um papel específico das benzodiazepinas nas náuseas antecipatórias, mas os dados que suportam este facto são muito limitados, para além do seu efeito geral [32]. A administrar-se uma benzodiazepina para este efeito deve escolher-se um fármaco como o lorazepam devido à sua acção relativamente curta e porque não tem metabolitos activos.

Canabinóides

Ver o artigo Canabinóides em cuidados paliativos neste blog.

Seleção dos antieméticos

Na selecção dos antieméticos deve-se ter em conta a sua causa provável, os receptores envolvidos no mecanismo das náuseas e vómitos e o mecanismo de acção dos antieméticos. No entanto, esta abordagem tem algumas limitações porque nas doenças avançadas as causas são muitas vezes inidentificáveis ou são multifactoriais. Por isso, pode justificar-se uma abordagem mais empírica e, porque muitos casos são devidos a gastroparesia ou mediados pela CTZ, a metoclopramida sendo procinético e antagonista da dopamina pode ser, nestes casos, uma boa escolha inicial. Se não for suficiente pode-se adicionar um segundo agente com um mecanismo de acção diferente. Nos doentes com náuseas e vómitos refractários, um agente de largo espectro que bloqueie múltiplos neurotransmissores pode ser usado como a levomepromazina ou a olanzapina; o ondansetron pode também ser uma boa opção nestes casos.

Referências

1. Sanger GJ and Andrews PLR. A history of drug discovery for treatment of nausea and vomiting and the implications for future research. *Front. Pharmacol.* 2018;9:913.
2. Glare P, Miller J, Nikolova, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging* 2011;6 243–259.

3. Davis MP, Walsh D. Treatment of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2000;8:444–452.
4. Smith HS, Cox LR, Smith BR. Dopamine receptor antagonists. *Ann Palliat Med* 2012;1:137-142.
5. European Medicines Agency. Metoclopramide-containing products.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/metoclopramide-article-31-referral-annex-iii_en.pdf (acedido em 17/01/2021).
6. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. 26 July 2013. EMA/443003/2013.
7. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluze A, García M, Ruiz-Osante B, Aguirre C. Domperidone in Parkinson's Disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? *Curr Drug Saf* 2013; 8:63-68.
8. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MCJM. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf* 2010;33: 1003-1014.
9. Barone JA. Domperidone: A peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. *Ann Pharmacother* 1999;33:429-440.
10. European Medicines Agency. CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines. 25 April 2014. EMA/236452/2014.
11. Ou LB, Moriello C, Douros A, Filion KB. Domperidone and the risks of sudden cardiac death and ventricular arrhythmia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 Jan 13. doi: 10.1111/bcp.14737. Online ahead of print.
12. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003;98:259 –263.

13. Patrick A, Epstein O. Review article: gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:724–740.
14. Vella-Brincat J, Macleod AD. Haloperidol in palliative care. *Palliat Med* 2004;18:195:201.
15. Hardy JR, O’Shea A, WhiteC, Gilshenan K, Welch L, Douglas C. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:111-116.
16. Murray-Brown F, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: D006271.
17. Lal S, Nair NPV, Cecyre D, Quirion R. Levomepromazine receptor binding profile in human brain - implications for treatment-resistant schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:380-383.
18. Dickman A, Schneider J. Levomepromazine (Methotrimeprazine). The syringe driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care. 3^a ed. Oxford University Press, 2011.
19. Green B, Pettit T, Faith L, Seaton K. Focus on levomepromazine. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1877–81.
20. Wójcikowski J, Basińska A, Daniel WA. The cytochrome P450-catalyzed metabolism of levomepromazine: a phenothiazine neuroleptic with a wide spectrum of clinical application. *Biochem Pharm* 2014;90:188–195.
21. Cox L, Darvill E, Dorman S. Levomepromazine for nausea and vomiting in palliative care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 11. Art. No.: CD009420.
22. Prommer E. Olanzapine: palliative medicine update. *Am J Hosp Palliat Med* 2012;30:75-82.
23. MacKintosh D. Olanzapine in the management of difficult to control nausea and vomiting in a palliative care population: a case series. *J Palliat Med* 2016;19:87-90.

-
24. Lal S, Nair NPV, Cecyre D, Quirion R. Levomepromazine receptor binding profile in human brain - implications for treatment-resistant schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1993;87:380-383.
 25. Smith HS, Cox LR, Smith BR. Dopamine receptor antagonists. *Ann Palliat Med* 2012;1:137-142.
 26. Kirtane MV, Bhandari A, Narang P, Santani R. Cinnarizine: a contemporary review. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2019;71(Suppl 2):S1060–S1068.
 27. Smith HS, Cox LR, Smith EJ. 5-HT₃ receptor antagonists for the treatment of nausea/vomiting. *Ann Palliat Med* 2012;1:115-120.
 28. Dickman A, Schneider J. Ondansetron. The syringe driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care. 3^a ed. Oxford University Press, 2011.
 29. Sung-wan Kim 1, Il-seon Shin, Jae-min Kim, Ho-cheol Kang, Ji-ung Mun, Su-jin Yang, Jin-sang Yoon. Mirtazapine for severe gastroparesis unresponsive to conventional prokinetic treatment. *Psychosomatics* 2006; 47:440–442.
 30. Malamood M, Roberts A, Kataria R, Parkman HP, Schey R. Mirtazapine for symptom control in refractory gastroparesis. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1035-1041.
 31. Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, Zecca E, De Conno F, Casuccio A. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:23–34.
 32. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Benzodiazepines. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:955-964.