



ISSN: 2230-9926

Available online at <http://www.journalijdr.com>

IJDR

International Journal of Development Research

Vol. 12, Issue, 03, pp. 54612-54618, March, 2022

<https://doi.org/10.37118/ijdr.23973.03.2022>



RESEARCH ARTICLE

OPEN ACCESS

A AÇÃO DA OLANZAPINA NO TRATAMENTO DE NÁUSEAS E VÔMITOS INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

^{1,*}Nicole Cavalcante dos Santos, ²Francisca Taciana Sousa Rodrigues Maia, ³Marinna Maria de Andrade Costa and ⁴Aline Mayra Lopes Silva

¹Graduada em Enfermagem pelo Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). Enfermeira Residente em Cancerologia pela Escola de Saúde Pública do Ceará (ESP/CE).

²Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Docente do curso de graduação em enfermagem do Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). Enfermeira do Instituto Doutor José Frota (IJF).

³Mestre em Promoção da Saúde pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Enfermeira técnica-administrativa da Escola Multicampi de Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

⁴Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Estadual do Ceará (UECE). Docente do curso de graduação em enfermagem do Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS). Enfermeira assistencial do setor de Radioterapia do Centro Regional Integrado de Oncologia (CRIO).

ARTICLE INFO

Article History:

Received 10th January, 2022

Received in revised form

29th January, 2022

Accepted 20th February, 2022

Published online 28th March, 2022

Key Words:

Olanzapine;
Nausea and vomiting;
Antiemetic Therapy.

*Corresponding author:

Nicole Cavalcante dos Santos

ABSTRACT

Introdução: Estima-se que as Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia ocorram em até 80% dos pacientes, mesmo com a administração concomitante de antieméticos. A olanzapina, medicamento antipsicótico atípico, tem se mostrado eficaz para o tratamento desse evento adverso, devido ao seu amplo espectro de ação, particularmente nos receptores de dopamina e serotonina. **Objetivo:** Identificar a ação da olanzapina no tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica. **Método:** Revisão integrativa da literatura. Os critérios de inclusão foram: artigos publicados em português, inglês e espanhol nas bases de dados SciELO, LILACS e MEDLINE, através do PubMed; artigos na íntegra, que retratassem o objetivo definido e estudos de revisão, publicados nos últimos cinco anos, resultando no total de 13 artigos. **Resultados:** A adição de olanzapina à terapia tripla padrão exerceu um efeito antiemético satisfatório em comparação com o placebo na fase aguda, tardia e geral nos pacientes submetidos a quimioterapia altamente emetogênica. **Conclusão:** A olanzapina possui eficácia e segurança, e também uma melhor relação custo-benefício para o tratamento dessa condição.

Copyright © 2022, Nicole Cavalcante dos Santos et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Citation: Nicole Cavalcante dos Santos, Francisca Taciana Sousa Rodrigues Maia et al. "A ação da olanzapina no tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica", *International Journal of Development Research*, 12, (03), 54612-54618.

INTRODUÇÃO

A quimioterapia (QT) antineoplásica consiste no uso de drogas citotóxicas que pode ser administrada isolada ou em combinação, a fim de atuarem em fases diferentes da divisão celular, destruindo as células que apresentam uma disfunção no seu processo de crescimento ou divisão. Devido à sua inespecificidade em relação às células-alvo, as drogas antineoplásicas podem atingir células normais, principalmente aquelas que se renovam constantemente, causando reações adversas como náuseas, vômitos, constipação e diarreia (MATOSO et al., 2015).

Estima-se que as Náuseas e Vômitos Induzidos por Quimioterapia (NVIQ) ocorram em até 80% dos pacientes, mesmo com a administração concomitante de antieméticos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2018). Nessa perspectiva, as NVIQ podem causar 6% a 20% de atrasos ou modificações no esquema de tratamento quimioterápico, podendo afetar negativamente a qualidade de vida, o tempo de internação hospitalar, a frequência de visitas ao departamento de emergência e a sobrevida global (CHENG et al., 2018; CLARK-SNOW et al., 2018; NCI, 2018; RUGGIERO et al., 2018). As NVIQ foram relatadas como um dos sintomas mais graves e debilitantes do tratamento do câncer, especificamente da quimioterapia.

Esse evento adverso foi associado ao aumento da morbidade da insuficiência renal aguda, da pneumonia por aspiração, do desequilíbrio hidroeletrólítico e, também, a anorexia e os déficits nutricionais (SO *et al.*, 2013; ROSENBERG *et al.*, 2016; CLARK-SNOW *et al.*, 2018). Contudo, apesar dos recentes avanços e desenvolvimento de antieméticos, apenas 17% dos pacientes relatam reconhecimento e manejo adequados dessa sintomatologia referida (CLARK-SNOW *et al.*, 2018). Em decorrência disso, estudos foram analisados com embasamento para as terapias antieméticas no que concerne a profilaxia e o tratamento de NVIQ. Desse modo, as diretrizes internacionais recomendam combinações de uma terapia antiemética profilática com os antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT₃), a dexametasona e os antagonistas dos receptores de neurocinina 1 (NK-1) (IIHARA *et al.*, 2019). Entretanto, uma vez que essas medicações não são isentas de efeitos colaterais e muitas delas possuem custo elevado, é necessário o uso racional e com fundamentação teórica (FRANÇA *et al.*, 2015). Ademais, esses medicamentos para náusea e vômito não têm efeitos curativos suficientes e podem causar outros efeitos colaterais, como cefaleia, vertigem e constipação, após o aumento da dosagem (HSIEH *et al.*, 2015; OSAKI *et al.*, 2019). A olanzapina, um medicamento antipsicótico atípico, foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos (EUA) em 1996. Na região supraespinal, a olanzapina inibe múltiplos receptores de neurotransmissores que incluem os receptores dopaminérgicos (D₁, D₂, D₃, D₄), os receptores serotoninérgicos (5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆), as catecolaminas nos receptores alfa-1 adrenérgicos, os receptores muscarínicos de acetilcolina e os receptores de histamina H₁. Seu envolvimento em uma variedade de mecanismos caracterizados como neuromoduladores, que afetam os receptores 5-HT₂, 5-HT₃ e D₂, fornece racionalidade farmacológica por sua eficácia na prevenção de NVIQ (DeREMER *et al.*, 2016). Com propriedades antieméticas clinicamente significativas (NAVARI *et al.*, 2016). Sendo assim, o objetivo deste estudo é identificar a ação da olanzapina no tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica.

MÉTODOS

Trata-se de estudo de revisão integrativa da literatura, desenvolvida nas seis etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão, a qual: 1ª etapa - identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; 2ª etapa - estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; 3ª etapa - definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; 4ª etapa - avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5ª etapa - interpretação dos resultados; e 6ª etapa - apresentação da revisão/síntese do conhecimento (MENDES *et al.*, 2008). Buscou-se responder à seguinte questão norteadora: Qual a ação da olanzapina no tratamento de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia antineoplásica?

Para a coleta de dados, estes foram estabelecidos com base no guia eletrônico dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do *Medical Subject Headings* (MeSH) utilizando os seguintes descritores e operador booleano: *olanzapine AND nausea and vomiting AND antiemetic therapy*. O levantamento ocorreu no mês de julho de 2020. Os critérios de inclusão para seleção dos artigos decorreram da seguinte análise: artigos publicados em português, inglês e espanhol nas bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line* (MEDLINE), através do PubMed; artigos na íntegra, que retratassem o objetivo definido e estudos de revisão, publicados nos últimos cinco anos. Tendo como critérios de exclusão os editoriais, manuais, resenhas e artigos repetidos em duas ou mais bases de dados. Assim, procedeu-se à leitura inicial, analisando os artigos por título e resumo e os critérios de inclusão previamente definidos, obtendo a amostra final, constituída por 13 artigos. Na coleta das informações dos estudos, foi utilizado um instrumento previamente elaborado, adaptado de Ursi, de maneira a ressaltar os seguintes aspectos: título

do artigo, autores, periódico, ano, objetivo, métodos, público-alvo, resultados (URSI, 2005).

A Figura 1 demonstra o processo de inclusão dos artigos encontrados.

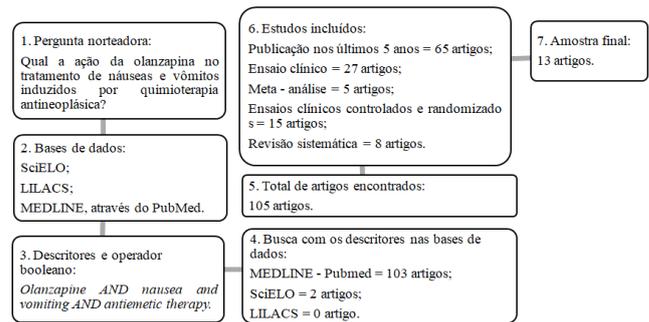


Figura 1. Processo de seleção dos estudos

RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 13 artigos, os quais são apresentados no Quadro 1 e 2 conforme título, autor, revista, ano, objetivo, método, amostra estudada, nível de evidência e principais resultados. Estavam disponíveis 13 artigos no idioma inglês. Em relação ao estudo desempenhado de acordo com o rigor metodológico, seis utilizaram a ação de comparar a eficácia do esquema antiemético contendo olanzapina e a terapia combinada padrão para a prevenção de NVIQ (artigos 6, 7, 9, 10, 11 e 12), além de três desses incluírem uma comparação da olanzapina ou o placebo, em combinação ao regime antiemético padrão (artigos 1, 3 e 13) e três avaliaram a comparação da resposta e da segurança das duas doses distintas de olanzapina (5 e 10 mg) em consonância ao tratamento antiemético padrão (artigos 2, 5 e 8). Ademais, um estudo envolveu a avaliar os esquemas antieméticos instituídos na realidade vivenciada (artigo 4). Nos estudos que foram vistos ao substituir o antagonista dos receptores de neurocinina 1 (NK-1) da terapia antiemética padrão por olanzapina (olanzapina, antagonistas dos receptores de 5-hidroxitriptamina e dexametasona), este regime mostrou um efeito antiemético superior significativo na fase geral e na fase tardia no que se refere a ausência de náusea, quando comparado com regimes triplos à base de NK-1 nos pacientes tratados com quimioterapia altamente emetogênica (CHIU *et al.*, 2016; MUKHOPADHYAY *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2018).

Um estudo comparou a eficácia de um regime contendo olanzapina (Olanzapina, Palonosetrona e Dexametasona, OPD) versus um regime contendo NK-1 (Aprepitanto, Palonosetrona e Dexametasona, APD) para a prevenção de NVIQ em pacientes que recebem quimioterapia altamente emetogênica. Neste ensaio, a OPD foi tão eficaz quanto a APD no controle de êmese aguda (resposta completa: 97% vs. 87%), na fase tardia (resposta completa: 77% vs. 73%) e na fase geral (resposta completa: 77% vs. 73%) e no controle de náuseas agudas (resposta completa: 87% em ambos os grupos). Além disso, a OPD foi mais eficaz no controle de náuseas na fase tardia (resposta completa: 69% vs. 38%) e geral (resposta completa: 69% vs. 38%) (MEHRA *et al.*, 2017; OSMAN *et al.*, 2018). A olanzapina foi utilizada combinada ou como alternativa ao antagonista do receptor NK-1 (aprepitanto ou fosaprepitanto) na análise. Na fase aguda, a incidência de resposta completa do regime contendo olanzapina como alternativa do antagonista do receptor NK-1 não foi significativo em comparação ao regime sem olanzapina, mas alcançou significância estatística quando a olanzapina era usada combinada com o antagonista do receptor NK-1. Sendo assim, os percentuais de ausência de náusea foram de 82,7%, 64,3%, 61,6% no grupo da olanzapina, contra 71,3%, 41,8%, e 40,6% no grupo de não olanzapina na fase aguda, tardia e geral, respectivamente. A incidência de ausência de êmese no grupo da olanzapina versus não olanzapina foram de 87,5% versus 76,2%, 73,6% versus 61,8%, e 73,6% versus 56,4% na fase aguda, tardia e geral, respectivamente (CHELKEBA *et al.*, 2017).

Quadro 1. Caracterização da amostra segundo título, autor, revista e ano

Nº	Título do artigo	Autores	Revista	Ano
1	Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial	Hashimoto et al.	Lancet Oncology	2020
2	Olanzapine combined with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist (5-HT3 RA) plus dexamethasone for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in high and moderate emetogenic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Zhou et al.	ESMO Open	2020
3	The efficacy and safety of the addition of olanzapine to ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy	Vimolchalao et al.	International Journal of Clinical Oncology	2020
4	Effectiveness of Antiemetic Regimens for Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Yokoe et al.	The Oncologist	2019
5	A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy	Yanai et al.	International Journal of Clinical Oncology	2018
6	Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis	Zhang et al.	The Oncologist	2018
7	Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Comparative Study From Sudan	Osman et al.	Journal of Global Oncology	2018
8	Efficacy of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A meta-analysis	Yang et al.	British Journal of Clinical Pharmacology	2017
9	Effectiveness of olanzapine in patients who fail therapy with aprepitant while receiving highly emetogenic chemotherapy	Mehra et al.	Medical Oncology	2017
10	Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis	Chelkeba et al.	Pharmacy Practice	2017
11	Role of olanzapine in chemotherapy-induced nausea and vomiting on platinum-based chemotherapy patients: a randomized controlled study	Mukhopadhyay et al.	Support Care Cancer	2017
12	Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis	Chiu et al.	Support Care Cancer	2016
13	Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting	Navari et al.	New England Journal of Medicine	2016

Quadro 2. Caracterização da amostra segundo objetivo, método, amostra estudada, nível de evidência e principais resultados

Nº	Objetivo	Método	Amostra estudada	Nível de evidência	Principais resultados
1	Testar a superioridade da olanzapina (5 mg) em comparação com o placebo mais a terapia tripla para a prevenção de NVIQ causados pelo quimioterápico cisplatina na fase tardia	Ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego de fase 3	Olanzapina oral 5 mg ou placebo uma vez por dia nos dias 1-4 combinados com aprepitanto, palonosetrona e dexametasona	1A	A adição de olanzapina à terapia de combinação padrão exerceu um efeito antiemético satisfatório durante todo o período de observação, inclusive na fase aguda do tratamento de quimioterapia altamente emetogênica
2	Avaliar a eficácia e os eventos adversos da olanzapina combinada com o antagonista de 5-HT3 mais dexametasona em comparação com o antagonista de 5-HT3 mais dexametasona para a prevenção e tratamento de NVIQ em quimioterapia alta e moderadamente emetogênica	Revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos controlados e randomizados	Intervenção - olanzapina combinada com antagonista de 5-HT3 mais dexametasona para a prevenção e tratamento de NVIQ; Comparação - dexametasona mais antagonista de 5-HT3 para a prevenção e tratamento de NVIQ; 11 estudos com 1107 pacientes oncológicos: 561 pacientes no grupo da olanzapina; 546 pacientes no grupo de controle	1A	A olanzapina combinada com antagonista de 5-HT3 mais dexametasona é mais eficaz e induz menos insônia em comparação com antagonista de 5-HT3 mais dexametasona para a prevenção e tratamento de NVIQ em quimioterapia alta e moderadamente emetogênica
3	Avaliar a eficácia e segurança da adição da olanzapina à ondansetrona e dexametasona para prevenção de NVIQ em pacientes recebendo quimioterapia altamente emetogênica	Ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego	Pacientes que realizam tratamento com quimioterapia altamente emetogênica, onde receberam olanzapina ou placebo, além de ondansetrona e dexametasona; 64 pacientes foram elegíveis para o estudo, sendo que 32 pacientes foram designados aleatoriamente para o grupo olanzapina ou placebo	1A	A adição de olanzapina à ondansetrona e dexametasona melhorou a prevenção de NVIQ nas fases geral, aguda e tardia em pacientes recebendo quimioterapia altamente emetogênica

.....Continue

4	Avaliar a eficácia dos regimes antieméticos para NVIQ diante de quimioterapia altamente emetogênica	Revisão sistemática e meta-análise	27 estudos incluídos nessa análise, com 13.356 pacientes; Comparações diretas e indiretas de múltiplos ensaios clínicos randomizados	2A	A comparação indireta: OLZ + NK1+ 5HT3 + dexametasona em particular, foram os mais eficazes de todos os regimes antieméticos
5	Avaliar a eficácia e segurança de duas doses (10 e 5 mg) de olanzapina em combinação com tratamento antiemético padrão (aprepitanto, palonosetrona e dexametasona) para pacientes que recebem quimioterapia altamente emetogênica	Ensaio clínico randomizado e duplo-cego de fase 2	152 pacientes (75 no grupo de 10 mg e 77 no grupo de 5 mg) foram avaliados quanto à segurança; Os pacientes foram designados aleatoriamente para olanzapina 10 ou 5 mg por via oral nos dias 1-4, combinados com o tratamento antiemético padrão	1B	Ambas as doses de 10 e 5 mg de olanzapina atingiram o desfecho primário, indicando que a adição de 10 ou 5 mg de olanzapina ao esquema antiemético padrão pode reduzir o retardo da êmese
6	Avaliar o melhor efeito antiemético entre Regimes Triplos à Base de Olanzapina versus Regimes Triplos à Base de Antagonista do Receptor Neurocinina-1 na prevenção de NVIQ associados à quimioterapia altamente emetogênica	Meta-análise	Revisão sistemática de 43 ensaios, envolvendo 16.609 pacientes com uso de quimioterapia altamente emetogênica, que comparou os seguintes antieméticos na faixa de dose terapêutica para o tratamento de NVIQ: olanzapina, aprepitanto, casopitane, fosaprepitane, netupitane e rolapitane	2A	Os regimes triplos à base de olanzapina mostraram uma taxa sem náusea significativamente melhor na fase geral e na fase tardia quando comparados com os vários regimes triplos baseados em antagonistas do receptor de neurocinina-1
7	Comparar a eficácia de um regime contendo olanzapina com o regime antiemético ondansetrona/dexametasona para a profilaxia de NVIQ em pacientes em uso de quimioterapia altamente ou moderadamente emetogênica	Ensaio clínico controlado e randomizado	Intervenção: fase aguda: olanzapina, ondansetrona, dexametasona; fase tardia: olanzapina, ondansetrona com um regime ondansetrona/dexametasona; Comparação: fase aguda: ondansetrona, dexametasona; fase tardia: ondansetrona em pacientes adultos com câncer recebendo quimioterapia altamente ou moderadamente emetogênica; O estudo incluiu 131 pacientes (olanzapina: 50 pacientes; ondansetrona/dexametasona: 81 pacientes)	1B	A resposta completa (sem vômitos e sem medicamentos de resgate) e controle de náusea foram maiores no regime contendo olanzapina do que no regime de ondansetrona / dexametasona
8	Avaliar a eficácia da olanzapina na prevenção de NVIQ	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados	Seis estudos compararam 5 mg ou 10 mg de olanzapina e quatro ensaios compararam 10 mg de olanzapina com outros medicamentos antieméticos, incluindo aprepitanto e dexametasona	1A	Em comparação aos agentes ativos, a taxa de resposta completa foi significativamente maior no grupo tratado com olanzapina nas fases tardia e geral
9	Apresentar dados sobre a efetividade da olanzapina após falha de apreensão em pacientes que recebem quimioterapia altamente emetogênica	Ensaio clínico controlado e randomizado	Estudo prospectivo, onde pacientes ≥ 18 anos que "falharam" com o uso da terapia contendo Aprepitanto, Palonosetrona, Dexametasona (APD), receberam Olanzapina, Palonosetrona, Dexametasona (OPD) no ciclo subsequente de quimioterapia altamente emetogênica	1B	A mudança para o regime de OPD nos ciclos subsequentes melhora o controle do vômito, aumenta as taxas de "ausência de náusea" e reduz significativamente os escores de gravidade dos sintomas
10	Avaliar a eficácia do regime contendo olanzapina na prevenção das fases aguda, tardia e geral de NVIQ	Revisão sistemática e meta-análise	Incluídos 13 ensaios clínicos randomizados contendo 1.686 participantes. 852 pacientes foram designados para olanzapina e 834 pacientes foram designados para o regime antiemético padrão	1A	O regime contendo olanzapina alcançou superioridade estatística em relação ao regime sem olanzapina no desfecho sem vômito na fase aguda, tardia e geral
11	Avaliar o papel da olanzapina no controle de NVIQ em pacientes que recebem quimioterapia à base de platina	Ensaio clínico controlado e randomizado	100 pacientes que receberam cisplatina, carboplatina ou oxaliplatina pela primeira vez; O grupo de controle (n = 50) recebeu palonosetrona e dexametasona a partir do primeiro dia de quimioterapia. O grupo de teste (n = 50) recebeu olanzapina adicional 10 mg/dia a partir do primeiro dia durante cinco dias consecutivos	1B	A incidência e a gravidade de náusea e vômito foram significativamente menores entre os pacientes tratados com olanzapina. O controle da êmese tardia foi melhor neste grupo
12	Investigar a eficácia da olanzapina em relação a outros antieméticos na profilaxia e no resgate de NVIQ	Revisão sistemática e meta-análise	Identificar ensaios clínicos randomizados comparando a olanzapina a outros antieméticos padrão para prevenção ou resgate. Os desfechos primários foram a porcentagem de pacientes que não obtiveram êmese ou náusea nas fases aguda, tardia e geral	1A	No cenário de profilaxia, a olanzapina foi estatisticamente superior a outros antieméticos profiláticos em cinco dos seis desfechos e clinicamente superior em quatro dos seis desfechos
13	Examinar a eficácia da olanzapina para a prevenção de náuseas e vômitos em pacientes que recebem quimioterapia altamente emetogênica	Ensaio clínico randomizado e duplo-cego de fase 3	380 pacientes avaliados (192 designados para olanzapina e 188 para placebo); Comparação da olanzapina com o placebo, em combinação com dexametasona, aprepitanto ou fosaprepitanto e um antagonista de 5-HT3, em pacientes sem quimioterapia anterior que estavam recebendo cisplatina ou ciclofosfamida-doxorrubicina	1B	A proporção de pacientes sem náusea induzida por quimioterapia foi significativamente maior com olanzapina do que com placebo nas primeiras 24 horas, no período de 25 a 120 horas e no período geral de 120 horas após a quimioterapia

A adição de olanzapina à terapia tripla padrão (aprepitanto, palonosetrona e dexametasona) exerceu um efeito antiemético satisfatório durante todo o período de observação, inclusive na fase aguda nos pacientes submetidos a quimioterapia altamente emetogênica (HASHIMOTO *et al.*, 2020). Demonstrou o benefício da adição de olanzapina à dexametasona e ondansetrona para prevenção de NVIQ em comparação com o placebo nas fases geral, aguda e tardia em pacientes recebendo quimioterapia altamente emetogênica (VIMOLCHALAO *et al.*, 2020).

Em outro ensaio ao comparar a olanzapina com o placebo, em combinação com dexametasona, aprepitanto ou fosaprepitanto e um antagonista dos receptores de 5-hidroxitriptamina em pacientes sem quimioterapia prévia que estavam recebendo cisplatina, a proporção de pacientes sem náusea induzida pela quimioterapia foi significativamente maior no grupo contendo olanzapina do que o placebo nas primeiras 24 horas após a quimioterapia (74% vs. 45%), no período de 25 a 120 horas após a quimioterapia (42% vs. 25%) e no período total de 120 horas (37% vs. 22%) (NAVARI *et al.*, 2016). Também foi evidenciado um efeito antiemético satisfatório quando a olanzapina foi administrada em combinação com um regime antiemético padrão de três medicamentos. Ao comparar as diferentes doses, a resposta completa na fase aguda foi de 100% e 98,7% nos grupos de 10 mg e 5 mg de olanzapina, respectivamente. A resposta completa na fase tardia foi de 77,6% no grupo de 10 mg e 85,7% no grupo de 5 mg. Ademais, a resposta completa da fase geral foi de 77,6% e 85,7%, respectivamente (YANAI *et al.*, 2018).

Em comparação com o placebo, o tratamento com a olanzapina 5 mg alcançou superioridade estatística de resposta completa na fase tardia e geral, mas não na fase aguda. À medida que a dose aumentou para 10 mg, a vantagem significativa da olanzapina foi demonstrada na fase aguda, tardia e geral (YANG *et al.*, 2017; ZHOU *et al.*, 2020). A literatura ao avaliar a eficácia dos regimes antieméticos utilizados convencionalmente, confirma-se que NK-1 + palonosetrona + dexametasona é o mais eficaz dos regimes estipulados. Substituir a olanzapina por um antagonista do receptor NK-1 pode oferecer uma alternativa mais acessível e eficaz para os pacientes (YOKOE *et al.*, 2019).

DISCUSSÃO

Os avanços na pesquisa científica antiemética nas últimas décadas conduziram a melhorias significativas no controle de NVIQ, no que concerne a adoção de terapias farmacológicas, principalmente voltado ao redirecionamento de medicamento diante do evento adverso citado. Nessa perspectiva, os estudos selecionados investigaram, sobretudo, a eficácia do uso da olanzapina como meio profilático diante das NVIQ. Desse modo, em comparação aos agentes ativos, aqueles usados comumente para o tratamento desse evento adverso, no controle da náusea, os regimes triplos à base de olanzapina foram superiores na fase geral e tardia, quando comparados com outros regimes triplos baseados em NK-1. Assim, os regimes triplos baseados em olanzapina, em paralelo com os regimes triplos baseados em NK-1, podem ser outra escolha para pacientes que recebem quimioterapia altamente emetogênica (ZHANG *et al.*, 2018). O artigo 6 confirmou que os pacientes que recebem quimioterapia altamente emetogênica podem obter benefícios significativos com a aplicação de regimes triplos à base de olanzapina. Esse sugeriu a aplicação desse regime para pacientes, especialmente aqueles que experimentam dificuldade para superar as NVIQ de fase tardia (ZHANG *et al.*, 2018).

A possível justificativa evidenciada para a eficácia da olanzapina na prevenção e na terapia antiemética de resgate de NVIQ pode ser o amplo espectro de ação, particularmente nos receptores de dopamina (D2) e serotonina (5-HT_{2c} e 5-HT₃), devido a provável atuação no centro do vômito e na zona de gatilho dos quimiorreceptores (NAVARI, 2013). Outrossim, a dosagem e administração de medicamentos foram representadas de acordo com os ensaios inclusos. De acordo com a dosagem e a administração, os custos

unitários da olanzapina (variaram de \$39 a \$119), no qual foram muito inferiores aos do aprepitanto (variaram de \$256 a \$328), do fosaprepitanto (\$345), do netupitanto (\$768), e do rolapitanto (\$662). Nesse contexto, quanto à relação custo-eficácia, os dados revelaram que os custos do regime baseado na olanzapina eram menores ao regime baseado no antagonismo de NK-1, na faixa de dose terapêutica e no ajuste de administração para o tratamento de NVIQ. Nessa perspectiva, a olanzapina, que mostrou eficácia equivalente, mas custou menos, é uma adequada alternativa para a profilaxia de NVIQ para pacientes com câncer em tratamento com quimioterapia altamente emetogênica (ZHANG *et al.*, 2018). No artigo 7, o regime contendo olanzapina mostrou porcentagens ligeiramente maiores de resposta completa diante do controle de náusea na fase aguda em comparação com o regime não contendo olanzapina. Na fase tardia, o regime que contém olanzapina era superior ao regime que não contém esse medicamento na taxa de resposta completa no controle de náusea. Os agentes 5-HT₃ não são eficazes no controle da êmese tardia, porque esta ocorre através de diferentes mecanismos que não envolvem o neurotransmissor serotonina. Por outro lado, a olanzapina, de acordo com a farmacodinâmica atribuída, tem a propriedade de bloquear múltiplos tipos de receptores envolvidos na êmese aguda e tardia, incluindo os receptores de dopamina e serotonina (OSMAN *et al.*, 2018).

Essa assertiva concorda com estudo que avaliou pacientes em quimioterapia altamente emetogênica e que apresentaram falha na profilaxia NVIQ com APD, na qual a mudança para o regime de OPD nos ciclos subsequentes melhora o controle da êmese, aumenta as taxas de ausência de náusea e reduz significativamente os escores de gravidade dos sintomas apresentados. É possível que a olanzapina, ao contrário do aprepitanto, possa ser útil na redução da ansiedade associada à QT e na redução de NVIQ antecipatórias, consideradas uma resposta condicionada, geralmente ocorrem após uma experiência negativa com a QT (MEHRA *et al.*, 2017). A análise baseada na utilização da olanzapina como alternativa ou em combinação aos antagonistas de NK-1 foi realizada. Os resultados mostraram que a olanzapina em combinação com o antagonista NK-1 era estatisticamente superior ao seu uso como alternativa na prevenção de êmese aguda, mas não na prevenção de êmese na fase tardia e geral. A olanzapina como alternativa ao antagonista de NK-1 mostrou-se estatisticamente superior na prevenção de náuseas nas fases tardia e geral, mas não na fase aguda (CHELKEBA *et al.*, 2017).

No artigo 11 o regime de profilaxia padrão para NVIQ consistia de palonosetrona e dexametasona. O outro grupo recebeu olanzapina como adição a palonosetrona e dexametasona. Observou que um número significativamente maior de pacientes em quimioterapia, que receberam olanzapina como suplemento em seu regime de profilaxia antiemética, obteve resposta completa. A adição desse medicamento leva a um melhor controle da êmese em comparação com o tratamento padrão. Especialmente, esta melhora foi mais proeminente no controle de náuseas e vômitos na fase tardia. Uma longa meia-vida, entre 30 e 60 horas, pode ser responsável pelo benefício adicional da olanzapina durante a fase tardia (DJERADA *et al.*, 2015; MUKHOPADHYAY *et al.*, 2017). Além de melhor proteção contra NVIQ oferecida pela adição de olanzapina, o custo mais barato e acessível, a segurança na dose usada e a sua disponibilidade favorecem o uso mais amplo do medicamento para a profilaxia de NVIQ nos pacientes oncológicos (MUKHOPADHYAY *et al.*, 2017). O artigo 8, desenvolveu a comparação do placebo, de 5 mg ou 10 mg de olanzapina. Os grupos de olanzapina de 5 mg e 10 mg alcançaram uma taxa maior de resposta completa em comparação com o grupo de não olanzapina na fase tardia e geral. Como a eficácia de 5 mg de olanzapina no controle de êmese precedeu significativamente o placebo e levando em consideração o possível aumento do risco de reações adversas aos medicamentos com o aumento da dose, a olanzapina na dose de 5 mg/dia deve ser recomendada para a profilaxia de NVIQ. Entretanto, caso os pacientes não consigam a resposta completa, a dose pode ser aumentada para 10 mg/dia no próximo ciclo de quimioterapia (YANG *et al.*, 2017).

Diante dessa questão, sabendo-se da importância do redirecionamento de fármacos como resposta, em particular, dos efeitos farmacológicos da olanzapina, é necessário maiores estudos do tipo randomizado controlado e de coorte que identifique a utilização da olanzapina como alternativa no manejo de NVIQ.

CONCLUSÃO

A partir desta revisão, conclui-se que a olanzapina possui eficácia e segurança, e também uma melhor relação custo-benefício para o tratamento de NVIQ. Assim, os dados acerca desse medicamento fornecem evidências significativas como uma opção medicamentosa para o público-alvo relatado, na qual a assistência à saúde será integralmente beneficiada juntamente com a equipe de saúde responsável por essa questão.

REFERÊNCIAS

- CHELKEBA, L.; GIDEY, K.; MAMO, A.; YOHANNES, B.; MATSO, T.; MELAKU, T. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis. *PharmPract (Granada)*, v.15, n.1, p.877, 2017.
- CHENG, L.; WANG, L.; HE, M.; FENG, S.; ZHU, Y.; RODGERS, C *et al.* Perspectives of children, family caregivers, and health professionals about pediatric oncology symptoms: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, v.26, n.9, p.2957-2971, 2018.
- CHIU, L.; CHOW, R.; POPOVIC, M.; NAVARI, R.M.; SHUMWAY, N.M.; CHIU, N *et al.* Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care Cancer*, v.24, n.5, p.2381-2392, 2016.
- CLARK-SNOW, R.; AFFRONTI, M.; RITTENBERG, C. Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) and adherence to antiemetic guidelines: results of a survey of oncology nurses. *Supportive Care in Cancer*, v. 26, n. 2, p. 557-564, 2018.
- DEREMER, D.L.; CLEMMONS, A.B.; ORR, J.; CLARK, S.M.; GANDHI, A.S. Emerging role of olanzapine for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Pharmacotherapy*, v. 36, p. 218-29, 2016.
- DJERADA, Z.; BROUSSE, G.; NIEL, P.; LLORCA, P.M.; ESCHALIER, A.; FERRER, D.B *et al.* Therapeutic drug monitoring of olanzapine. *Therapie*. 2015.
- FRANÇA, A.C.; RODRIGUES, A.B.; AGUIAR, M.I.F.; SILVA, R.A.; FREITAS, F.M.C.; MELO, G.A.A. Telenfermagem para controle de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia: ensaio clínico randomizado. *Texto Contexto Enferm*, v. 28, 2019.
- HASHIMOTO, H.; ABE, M.; TOKUYAMA, O. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, v.21, n.2, p.242-249, 2020.
- HSIEH, R.K.; CHAN, A.; KIM, H.K.; YU, S.; KIM, J.G.; LEE, M.A *et al.* Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Supportive Care Cancer*, v.23, n.1, p.263-72, 2015.
- IIHARA, H.; SHIMOKAWA, M.; HAYASHI, T.; KAWAZOE, H.; SAEKI, T.; AIBA, K *et al.* A Nationwide, Multicenter Registry Study of Antiemesis for Carboplatin-Based Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Japan. *The Oncologist*, v.25, n.2, 2019.
- MATOSO, L.M.L.; ROSÁRIO, S.S.D.; MATOSO, M.B.L. As estratégias de cuidados para o alívio dos efeitos colaterais da quimioterapia em mulheres. *Saúde (Santa Maria)*, v.41, n.2, p.251-60, 2015.
- MEHRA, N.; GANESAN, P.; GANESAN, T.S.; Veeriah, S.; Boopathy, A.; Radhakrishnan, V *et al.* Effectiveness of olanzapine in patients who fail therapy with aprepitant while receiving highly emetogenic chemotherapy. *Medical Oncology*, v.35, n.1, p.12, 2017.
- MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVÃO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm*, v.17, n.4, p.758-64, 2008.
- MUKHOPADHYAY, S.; KWATRA, G.; ALICE, P.K.; BADIYAL, D. Role of olanzapine in chemotherapy-induced nausea and vomiting on platinum-based chemotherapy patients: a randomized controlled study. *Support Care Cancer*, v.25, n.1, p.145-154, 2017.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. Treatment-Related Nausea and Vomiting (PDQ®) - Health Professional Version. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/nausea/nausea-hp-pdq>. Acesso em: 05 fev. 2020.
- NAVARI, R.M. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on newer agents and new uses for older agents. *Drugs*, n.73, p.249-62, 2013.
- NAVARI, R.M.; AAPRO, M. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.*, v.374, n.14, p.1356-1367, 2016.
- NAVARI, R.M.; QIN, R.; RUDDY, K.J.; LIU, H.; POWELL, S.F.; BAJAJ, M *et al.* Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med*, v.375, n.2, p.134-142, 2016.
- OSAKI, A.; INOUE, K.; SAKAI, H.; YAMADA, K.; MINATO, K.; OHYANAGI, F *et al.* A dose-finding randomized Phase II study of oral netupitant in combination with palonosetron. 75mg intravenous for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japanese patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, v. 49, n. 2, p. 121-9, 2019.
- OSMAN, A.A.M.; ELHASSAN, M.M.A.; ABDELRAHIM, B.A.H.; AHMED, F.H.A.; YOUSIF, J.B.H.; AHMED, M.A.M *et al.* Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Comparative Study From Sudan. *J Glob Oncol*, n.4, p.1-9, 2018.
- ROSENBERG, A.; ORELLANA, L.; ULLRICH, C.; KANG, T.; GEYER, J.; FEUDTNER, C *et al.* Quality of life in children with advanced cancer: a report from the pediQUEST study. *Journal of Pain and Symptom Management*, v.52, n.2, p.243-253, 2016.
- RUGGIERO, A.; RIZZO, D.; CATALANO, M.; COCCIA, P.; TRIARICO, S.; ATTINÀ, G *et al.* Acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in children with cancer: Still waiting for a common consensus on treatment. *Journal of International Medical Research*, v.46, n.6, p.2149-2156, 2018.
- SO, W.; CHANG, D.; CHAN, H.; KRISHNASAMY, M.; CHAN, T.; LING, W *et al.* Knowledge and practice among Hong Kong oncology nurses in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *European Journal of Oncology Nursing*, v.17, n.3, p.370-374, 2013.
- URSI, E.S. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. 2005. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Enfermagem) - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, 2005.
- VIMOLCHALAO, V.; SAKDEJAYONT, S.; WONGCHANAPAI, P.; SUKPRAKUN, S.; ANGSPATT, P.; THAWINWISAN, W *et al.* The efficacy and safety of the addition of olanzapine to ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *International Journal of Clinical Oncology*, v.25, n.2, p.396-402, 2020.
- YANAI, T.; IWASA, S.; HASHIMOTO, H.; OHYANAGI, F.; TAKIGUCHI, T.; TAKEDA, K *et al.* A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, v. 23, n.2, p.382-388, 2018.
- YANG, T.; LIU, Q.; LU, M.; MA, L.; ZHOU, Y.; CUI, Y. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced

- nausea and vomiting: a meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, v.83, n.7, p.1369-1379, 2017.
- YOKOE, T.; HAYASHIDA, T.; NAGAYAMA, A.; NAKASHOJI A.; MAEDA, H.; SEKI T *et al.* Effectiveness of Antiemetic Regimens for Highly Emetogenic Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Oncologist*, v. 24, n.6, p. 347-357, 2019.
- ZHANG, Z.; ZHANG, Y.; CHEN, G.; HONG S.; YANG Y.; FANG, W *et al.* Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. *Oncologist*, v.23, n.5, p.603-616, 2018.
- ZHOU, J.G.; HUANG, L.; JIN, S.H.; XU, C.; FREY, B.; MA, H *et al.* Olanzapine combined with 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonist (5-HT₃ RA) plus dexamethasone for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in high and moderate emetogenic chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *ESMO Open*, v.5, n.1, 2020.
