

ASSOCIAÇÃO DO METHIMAZOLE E DO ONDANSETRON À QUIMIOTERAPIA COM CISPLATINA – REVISÃO DE LITERATURA

Association of Methimazole and Ondansetron to Chemotherapy with Cisplatin A review

Cláudia Sampaio Fonseca Repetti¹ Carlos Roberto Daleck² Celso Sanches Braccialli³

RESUMO

Objetivou-se revisar e discutir um novo protocolo de quimioterapia com a cisplatina, na tentativa de se estabelecer o efeito protetor do methimazole sobre a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, assim como do antagonista de receptores 5-HT₃, ondansetron, sobre o controle de episódios eméticos induzido pelo antineoplásico. Breves considerações foram feitas a respeito do mecanismo de ação de cada fármaco, bem como as vantagens da associação entre os mesmos. Em vista dos resultados promissores encontrados na literatura e apresentados nesta revisão, um protocolo de quimioterapia associando o methimazole e o ondansetron à cisplatina poderia ser de relevante importância visto que minimizaria os efeitos colaterais e melhoraria a qualidade de vida dos pacientes submetidos a este tipo de quimioterapia.

Palavras-chave: quimioterapia, cisplatina, ondansetron, methimazole, cães.

ABSTRACT

The aim of this review was to research a new chemotherapy protocol using cisplatin, in the attempt of settling down the protecting effect of the methimazole on the nephrotoxicity induced by cisplatin, as well as the effects of the antagonist of receptors 5-HT₃, ondansetron, on the control of emetic episodes, in dogs, induced by this anti-neoplastic drug. Brief considerations were made regarding the mechanism of action of each drug, as

well as the advantages of the association among themselves. In view of the promising results found in the literature and presented in this revision, a chemotherapy protocol associating the methimazole and the ondansetron to chemotherapy with cisplatin could be of relevant importance considering that it would minimize the side effects and it would improve the quality of life of patients submitted to this chemotherapy type.

Keywords: chemotherapy, cisplatin, methimazole, ondansetron, dogs.

INTRODUÇÃO

A cisplatina é um agente citotóxico inorgânico que contém o metal pesado platina; é efetivo para o tratamento adjuvante de osteossarcoma, carcinoma de células escamosas, melanomas, mesoteliomas, tumores da bexiga, dos testículos, esôfago e pulmão (CARNEIRO et al., 1992; OGILVIE, 1996; HAHN et al., 1997; SOBRAL et al., 2001). A cisplatina é contra-indicada na espécie felina, pois pode causar edema pulmonar fulminante (DELISLE et al., 1996).

Assemelha-se aos agentes alquilantes em seu mecanismo de ação e é um quimioterápico ciclo-celular não específico (COPPOC, 1992; BONASSA, 2000). De acordo com CARNEIRO et al. (1992), a cisplatina atua predominantemente na fase S, pois nessa fase é onde ocorre a síntese de DNA nuclear e os efeitos nas ligações cruzadas são mais evidentes. Quimicamente, a cisplatina é um composto inorgânico formado por um átomo central

¹ Médica Veterinária, Doutora em Cirurgia Veterinária, docente das disciplinas de técnica cirúrgica e patologia cirúrgica de pequenos animais da UNIMAR, Marília. clarepetti@yahoo.com.br

² Médico Veterinário. Professor Assistente Doutor. Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, UNESP, Jaboticabal.

³ Médico Veterinário, Doutor em Cirurgia Veterinária, coordenador do curso de Medicina Veterinária, UNIMAR.

de platina circundado por átomos de amônia e cloro em posição *cis* no plano horizontal (ROZENCWEIG et al., 1977).

A descoberta deste novo agente quimioterápico utilizado e divulgado na prática clínico-oncológica ocorreu quando ROSENBERG e seu grupo de pesquisadores nos Estados Unidos da América em 1965 fizeram passar uma corrente elétrica entre eletrodos de platina e observaram a inibição do crescimento de *Escherichia coli*. Posteriormente, comprovaram a formação de compostos inorgânicos contendo platina na presença de íons cloro e amônia, com efeitos evidentes na inibição da replicação bacteriana, além da atividade antiblástica em tumores experimentais (CARNEIRO et al., 1992).

A entrada do quimioterápico na célula se dá por simples difusão sem necessidade de um sistema específico de transporte. Dentro da célula, os íons cloreto dissociam-se e são substituídos por moléculas de água, resultando em uma forma aquosa, que se liga de forma covalente à hélice do DNA e inibe sua replicação (OGILVIE et al., 1991). Segundo Carneiro et al. (1992), a formação de espécies ativadas deste agente citotóxico pode ser resultante da hidrólise do cloro, cujos átomos podem deslocar-se de modo direto pela reação com os nucleófilos, como, por exemplo, os tióis.

Rosenberg et al. (1969) comprovaram que certos compostos de platina tinham capacidade de causar retardo no crescimento de tumores experimentalmente induzidos em ratos e também aumento marcante no tempo de sobrevivência de ratos portadores de leucemia. Neste período, alguns ensaios com roedores sugeriam toxicidade associada ao uso deste fármaco, sendo que altas doses do composto de platina eram capazes de lesionar as criptas das células intestinais tornando a mucosa deste órgão com aparência gelatinosa. Não se conhecia, até o momento, o mecanismo exato de ação contra as células tumorais, embora dados iniciais indicassem distorções morfológicas dos cromossomos.

Em 1985, oncologistas veterinários começaram a avaliar a cisplatina no tratamento de neoplasias em cães. Sua utilização na Medicina Veterinária é relativamente recente, e tem sido indicada na prevenção de metástases de osteossarcoma após amputação, no tratamento de mesoteliomas pleurais ou peritoniais e nos carcinomas ovarianos com metástases abdominais (DELISLE et al., 1996).

Os principais efeitos tóxicos causados pela cisplatina são nefrotoxicidade, náusea, vômito, ototoxicidade com perda de audição, alopecia,

reações semelhantes à anafilaxia e raramente neurotoxicidade. A mielossupressão é discreta, porém trombocitopenia e granulocitopenia podem ser observadas do sétimo ao nono dias e do 17° ao 19°, respectivamente, após a injeção (PAGE et al., 1985; COPPOC, 1992; OGILVIE, 1996). Cães de pequeno porte são mais susceptíveis de desenvolver toxicidade que aqueles de grande porte (OGILVIE, 1996).

Cisplatina é o antineoplásico mais nefrotóxico usado no tratamento de neoplasias em cães. Cerca de 80 a 90% é eliminada na urina em 48 horas, sendo livremente filtrada pelo glomérulo devido ao seu baixo peso molecular (SAFIRSTEIN et al., 1984; KISSEBERTH e MacEWEN, 1996). A nefrotoxicidade está relacionada à dose, e constitui o mais importante efeito adverso do quimioterápico, resultando em elevação transitória na concentração de uréia e creatinina, e subsequente insuficiência renal, sendo cumulativa e, aparentemente irreversível, afetando principalmente os túbulos proximais (LARUE et al., 1989; CAMPOS et al., 1992; OGILVIE et al., 1993). A evidência histopatológica inclui degeneração tubular, perda da borda em escova, necrose e mineralização das células epiteliais tubulares (COPPOC, 1992).

Estudos em animais de laboratórios sugeriram que os sinais clínicos de nefrotoxicidade já podem ser observados poucos dias após a administração da cisplatina. Assim como na necrose tubular induzida pelo mercúrio, há o aparecimento precoce de cristais, proteinúria e aumento da excreção de células tubulares renais observados na urinalise. O pico de azotemia se dá entre os dias oito e 12 após a quimioterapia (MADIAS e HARRINGTON, 1978).

As atividades antitumorais e nefrotóxicas dos complexos inorgânicos de platina usados na clínica estão relacionadas às suas configurações moleculares, especificamente a seu isomerismo geométrico; somente os complexos de *cis*-platina possuem propriedades antitumorais e nefrotóxicas, já os compostos correspondentes à *trans*-platina são isentos de tais características. A maioria das informações disponíveis sobre a nefrotoxicidade da platina é derivada de estudos com cis-diclorodiaminoplatinum, o mais potente e mais amplamente testado dos complexos de platina com atividade antitumoral (MADIAS e HARRINGTON, 1978).

Metais pesados são conhecidos por causar nefrotoxicidade em humanos há vários anos. As síndromes clínicas incluem insuficiência renal aguda com lesão tubular, nefrite intersticial crônica e síndrome nefrótica. A introdução dos compostos de

platina como agentes antitumorais tem revivido o problema de nefrotoxicidade dos metais pesados como alteração clínica significativa. A nefrotoxicidade é esperada já que o tecido renal é o maior sítio de concentração da cisplatina e os rins constituem a principal via de eliminação da droga (MADIAS e HARRINGTON, 1978).

Page et al. (1985) postularam algumas teorias sobre o mecanismo de nefrotoxicidade da cisplatina. A secreção tubular da cisplatina envolve acúmulo da platina nas células epiteliais tubulares com transporte passivo para o lúmen. Este acúmulo intracelular induz a disfunção tubular por não ligação ao processo de oxidação fosforilativa, promovendo depleção de energia e conseqüentemente morte celular. Outro mecanismo proposto para nefrotoxicose é semelhante àquele visto na insuficiência renal aguda causada por outros metais pesados, como o mercúrio, que ativam o sistema renina-angiotensina, resultando em diminuição na taxa de filtração glomerular e fluxo sanguíneo renal, induzindo ao aparecimento de necrose tubular.

Madias e Harrington (1978) evidenciaram profundo decréscimo na taxa de filtração glomerular e no fluxo sanguíneo renal, especialmente no córtex e na camada externa da porção medular, provavelmente mediado pela ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, essencial para o desenvolvimento da insuficiência renal aguda.

De acordo com Campos et al. (1992), a incapacidade renal de concentrar urina induzida pela cisplatina, parece ser devida a efeitos diretos, principalmente no túbulo proximal e na porção espessa da alça de Henle, e não a inibição sobre a ação do hormônio antidiurético no túbulo coletor.

A lesão renal geralmente não é problema em cães clinicamente saudáveis se for mantida hidratação adequada com solução salina por seis a 24 horas (LARUE et al., 1989; OGILVIE et al., 1993). Segundo Madias e Harrington (1978), Hardie et al. (1991) e Campos et al. (1992), algumas medidas podem ser úteis para minimizar a nefrotoxicidade da cisplatina, incluindo uso de doses menores do quimioterápico, administração intravenosa de fluidos antes e após a quimioterapia, infusão lenta de duração superior a seis horas, administração conjunta de diuréticos osmóticos, assim como os compostos tióis que inativam a platina biologicamente ativa.

Ogilvie et al. (1992) realizaram um estudo, em cães, para determinar os efeitos tóxicos da cisplatina quando administrada imediatamente após uma hora de diurese salina e concluíram que este protocolo é seguro naqueles animais sem doença

renal pré-existente ou sem qualquer outra desordem que comprometa a função renal.

A diurese induzida com manitol com ou sem furosemida, associada à pré-hidratação com solução salina demonstraram melhora do quadro de azotemia em cães tratados com doses nefrotóxicas da cisplatina (ROZENCWEIG et al., 1977). Em todos os protocolos de quimioterapia com a cisplatina indica-se a diurese forçada com o objetivo de evitar possíveis lesões renais.

Hardie et al. (1991) administraram 90mg/m² de cisplatina a cães, em bolus intravenoso lento, resultando em insuficiência renal aguda poliúrica moderada, com aumento da excreção renal de magnésio e fósforo. Segundo o supracitado autor, a toxicose renal da cisplatina é atribuída à necrose tubular aguda após aumento da concentração de platina no segmento S3 do túbulo proximal.

Os resultados obtidos por Dobyan et al. (1980) demonstraram que a cisplatina tem efeito nefrotóxico sítio-específico no túbulo proximal do rato. Segundo estes autores, três segmentos S1, S2 e S3 são descritos no túbulo proximal. Os segmentos S1 e S2 situam-se no córtex renal, enquanto S3 (*pars recta*) encontra-se na porção mais externa da região medular. Neste estudo, S3 foi a região do néfron mais acometida pela quimioterapia com cisplatina. As alterações patológicas foram mais evidentes nos três primeiros dias após administração da cisplatina e consistiu em perda da borda em escova, edema celular, condensação nuclear e áreas de necrose tubular.

Uma possível explicação para o envolvimento da região S3 do túbulo proximal, segundo Dobyan et al. (1980), é que a cisplatina se acumula preferencialmente neste segmento. O túbulo proximal é conhecido como o sítio de secreção de ácidos orgânicos. Se a cisplatina é secretada ativamente de maneira semelhante a certos compostos orgânicos mercuriais na *pars recta*, isto pode levar ao acúmulo seletivo de cisplatina em S3 e a um efeito tóxico direto nas células epiteliais que delimitam este segmento do túbulo proximal.

Outra hipótese sobre o envolvimento de S3 é que a cisplatina exerce seu efeito indiretamente por alterações na hemodinâmica renal. Sabe-se que a *pars recta* do túbulo proximal é a região do néfron mais susceptível à lesão isquêmica. Como a cisplatina modifica o fluxo sanguíneo renal, assim como outros metais pesados, a porção mais externa da medula será mais sensível a estas alterações, devido à sua relativa pobre vascularização (DOBYAN et al., 1980).

Estudos em ratos e em seres humanos têm demonstrado que a administração da cisplatina

diluída em solução salina hipertônica está associada à diminuição da ocorrência e severidade da nefrotoxicose (BORCH e MARKMAN, 1989). Seres humanos toleram altas doses da cisplatina (200mg/m²) sem o desenvolvimento de alterações evidentes na função renal, quando o quimioterápico é preparado em solução salina 3% (OZOLS, 1984). Em ratos, a administração da cisplatina preparada em solução salina 4,5% resultou em mortalidade de 0%, enquanto que a mesma dose administrada em solução salina 0,9% estava associada à mortalidade de 66 a 100% (LITTERST, 1981).

Apesar de existirem vários protocolos de diurese salina, o esquema de quatro horas de hidratação ainda é o relativamente mais seguro. Neste protocolo, solução fisiológica 0,9% é administrada, ao cão, por via intravenosa (IV) a 25ml/Kg/hora por quatro horas. Cisplatina é administrada na dosagem máxima de 70mg/m² IV por aproximadamente 20 minutos usando esquema de infusão intravenosa lenta, seguido por administração de solução fisiológica 0,9% a 25ml/Kg/hora por mais uma hora. Este protocolo deve ser repetido a cada três semanas (OGILVIE et al., 1993). A função renal deve ser monitorizada com cuidado. Náuseas e vômitos, quando graves, podem ser responsáveis pela suspensão do tratamento (COPPOC, 1992).

A mielossupressão decorrente da quimioterapia com cisplatina é considerada moderada quando comparada a outros agentes antineoplásicos. Sua ação mielotóxica manifesta-se de forma transitória com depressão de plaquetas e leucócitos, respectivamente, entre 9 a 11 dias e 17 a 18 dias (ROZENCWEIG et al., 1977).

Para evitar problemas maiores é importante respeitar a posologia (60 a 70 mg/m²), reavaliar o peso do animal antes de cada aplicação do quimioterápico, manter constantes os intervalos de administração e, no caso de hipoplasia medular (leucócitos < 4.000/mm³, granulócitos < 2.500/mm³, plaquetas < 100.000/mm³), suspender o tratamento (DELISLE et al., 1996).

A toxicidade gastrointestinal é freqüente e muitas vezes náuseas, anorexia e emese tornam-se fatores limitantes da quimioterapia. Nos animais, náuseas podem ser expressas como nervosismo, agitação e por vezes agressividade; os vômitos usualmente iniciam-se dentro de uma a 24 horas após a quimioterapia e são freqüentemente acompanhados por anorexia. O mecanismo parece ser estimulação do SNC e também efeito direto sobre o trato gastrointestinal. Sendo assim, vários antieméticos são utilizados no controle do vômito, embora a náusea possa persistir por vários dias. Raramente ocorrem diarreias sanguinolentas (DELISLE et al., 1996).

A cisplatina apresenta elevado potencial emético no cão, especialmente durante as primeiras 24 horas após administração. Butorfanol (0,4 mg/Kg, IM) e metoclopramida (0,2 a 0,5 mg/Kg, IV) são fármacos comumente utilizados na tentativa de controlar a emese induzida pela cisplatina. Estudos preliminares com antagonistas de receptores de serotonina (5-HT₃), ondansetron (0,1 mg/Kg, IV) sugerem que este pode ser um agente útil no controle da emese aguda induzida pela cisplatina no cão (KISSEBERTH e MacEWEN, 1996).

Neuropatia periférica, às vezes irreversível, pode ser observada no homem, e se caracteriza pela perda de sensibilidade das extremidades dos dedos. Raros casos de neuropatia periférica e crises epiléticas foram descritos em cães (DELISLE et al., 1996).

Foram relatados poucos casos de reação anafilática em humanos tratados com cisplatina. Experimentalmente o quimioterápico é capaz de causar atrofia testicular, prostática e de glândulas salivares (ROZENCWEIG et al., 1977). A cisplatina não possui toxicidade cutânea, portanto não se observa alopecia após sua administração (DELISLE et al., 1996).

Ondansetron na Terapia Antiemética em Pacientes Oncológicos

Apesar do progresso significativo no controle de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, estes ainda são considerados problemas graves nos pacientes oncológicos (RICHARDSON et al., 1988). Isto pode prolongar o período de hospitalização, além de diminuir a qualidade de vida dos mesmos (KÖSEOGLU et al., 1998).

A fisiologia da náusea e do vômito ainda não é totalmente conhecida (BONASSA, 2000). Atribui-se sua ocorrência à estimulação do centro do vômito ou centro emético, localizado no cérebro. Esta estimulação provém da zona quimiorreceptora, de impulsos viscerais vagais e simpáticos, de receptores da zona vestibular, do córtex cerebral e do sistema límbico. Acredita-se que o estímulo maior provenha da zona quimiorreceptora do vômito, localizada no assoalho do quarto ventrículo, ativada por agentes quimioterápicos presentes na circulação. Os impulsos viscerais vagais carregam estímulos provenientes do trato gastrointestinal em resposta à distensão gástrica e a fenômenos irritativos, inflamatórios e isquêmicos do aparelho digestivo. Os impulsos viscerais simpáticos também provêm do trato gastrointestinal e de órgãos como o coração, os pulmões e o útero em resposta a fenômenos de inflamação, obstrução, distensão,

irritação e isquemia. Os receptores da zona vestibular captam estímulos provenientes do ouvido interno ativados pela movimentação corporal rápida. Estímulos sensoriais diversos, provenientes de odores e sabores desagradáveis, ansiedade, dor e aumento da pressão intracraniana chegam ao córtex e sistema límbico desencadeando a liberação de neurotransmissores, também estimulantes do centro emético (GRUNBERG e HESKETH, 1993; MALATESTA et al., 1995; BONASSA, 2000).

Por muitos anos a zona quimiorreceptora localizada na área postrema do assoalho do quarto ventrículo, no cérebro, foi considerada o sítio de iniciação de emese. Este conceito baseou-se em observações de que ablação ou lesões na área postrema abolia a emese induzida por variedade de estímulos. Resultados obtidos por Lindley e Blower (2000) a partir de vagotomia, ativação neural e irradiação suportam a presença de sítios periféricos adicionais para iniciação da emese.

O papel da serotonina (5-HT) é de considerável interesse no processo emético, sendo identificado três receptores de 5-HT, sendo que o tipo 3 (5-HT₃) apresenta papel primordial no processo de emese. Receptores 5-HT₃ são abundantes nos neurônios vagais aferentes e outros neurônios no trato gastrointestinal, tendo também sido identificados na área postrema, no núcleo trato solitário e nas terminações vagais aferentes pré-sinápticas na medula (GRUNBERG e HESKETH, 1993; WOOD, 1993; LICHTER, 1996).

A liberação de 5-HT das células enterocromafins do intestino delgado é de considerável importância na fisiopatologia da náusea e vômito, mas não pode explicar todos os tipos de emese. Somente 50-60% dos pacientes que recebem quimioterapia altamente emetogênica estão protegidos da ocorrência de náuseas e vômitos por antagonistas de serotonina, sugerindo que outros receptores além da 5-HT₃ podem estar envolvidos (HERRSDEDT, 1995).

Os agentes quimioterápicos e a radioterapia podem causar liberação de 5-HT nas terminações aferentes do nervo vago e na mucosa do trato gastrointestinal, principalmente no intestino delgado, iniciando reflexo de vômito pela ativação dos receptores 5-HT₃ (ROILA et al., 1993; WOOD, 1993; KÖSEOGLU et al., 1998).

A metoclopramida foi a terapia de escolha na prevenção da emese induzida pela cisplatina até a descoberta de antagonistas de receptores 5-HT₃ (CUNNINGHAM, 1997). Segundo Bonassa (2000), este antiemético possui ação central, através da inibição da zona quimiorreceptora, e ação periférica, estimulando a mobilidade do estômago e do intestino

delgado, prevenindo a estase e a dilatação gástrica, responsáveis pelo reflexo do vômito.

Ondansetron é um antagonista seletivo de receptores 5-HT₃, inicialmente desenvolvido para o tratamento de enxaqueca, sendo subsequentemente aprovado na prevenção da emese induzida por agentes antineoplásicos, pela via oral ou intravenosa, (TYERS, 1992; ROILA et al., 1993; MORROW et al., 1995). A potência e tempo de ação deste fármaco são inferiores a dos outros antagonistas de 5-HT₃; o que não significa a necessidade de várias doses do medicamento. Estudos demonstram que o controle da emese provocada por única dose intravenosa é tão eficaz quanto a administração de doses intravenosas repetidas ou, até mesmo, infusão contínua. (TSAVARIS et al., 1995; ROILA et al., 1997). Deste modo, o efeito do ondansetron no controle da náusea e vômito, induzidos por quimioterapia citotóxica é devido ao antagonismo dos receptores 5-HT₃ no trato gastrointestinal, e ação direta nos neurônios localizados no sistema nervoso periférico e no sistema nervoso central (ROILA et al., 1993; KÖSEOGLU et al., 1998).

Em pacientes submetidos à quimioterapia, ondansetron tem demonstrado eficácia superior e menor toxicidade que a metoclopramida (MILNE e HEEL, 1991; ROILA et al., 1993). Alguns efeitos indesejáveis observados com seu uso são dores de cabeça, diarreia, constipação, e elevação transitória de enzimas hepáticas (ROILA et al., 1993; MORROW et al., 1995).

A quimioterapia com cisplatina induz a um padrão bifásico de emese, que é caracterizado por uma fase aguda e outra tardia. Seguindo o pico inicial de emese intensa, que ocorre dentro das primeiras oito horas após a quimioterapia, há um pico secundário de emese tardia, que é definida como náuseas e vômitos que ocorrem após 24 horas da administração da cisplatina (KRIS et al., 1985).

Em estudo realizado por Köseoglu et al. (1998), comparando a eficácia e efeitos adversos do ondansetron em relação a metoclopramida no controle de náuseas e vômitos em crianças tratadas com cisplatina, eles concluíram que este último foi mais efetivo no controle do vômito agudo, ou seja, nas primeiras 24 horas. Após este período, observou-se náuseas e vômitos em quatro dos cinco pacientes tratados. Ainda assim, ondansetron foi mais eficaz e apresentou menos efeitos colaterais que a metoclopramida, sendo o antiemético de escolha para pacientes oncológicos recebendo quimioterapia com cisplatina, segundo os referidos autores.

A emese em longo prazo tem sido considerada como o maior problema clínico para pacientes recebendo quimioterapia. É uma síndrome

distinta da emese aguda sendo que os episódios eméticos ocorrem após 24 horas da administração da cisplatina (KRIS et al., 1985). Segundo Kris et al. (1992), a patofisiologia desta condição é desconhecida sendo talvez causada por ação da cisplatina ou seus metabólitos no sistema nervoso central, periférico ou entérico.

Apesar de a intensidade da emese em longo prazo não ser tão severa quanto a emese aguda após a administração da cisplatina, ela é observada em todos os pacientes que não recebem terapia antiemética específica. Deste modo, esforços têm sido feitos para controlar este tipo de emese (KRIS et al., 1992; RUDD e NAYLOR, 1997). Kris et al. (1992) demonstraram que o ondansetron administrado três vezes ao dia preveniu o aparecimento de vômitos em longo prazo somente em 15% dos pacientes. Demulder et al. (1990) não observaram melhora significativa no controle do vômito em longo prazo comparando a metoclopramida e placebo.

De acordo com Rudd e Naylor (1996), drogas como ondansetron e granisetron são as mais efetivas (>98%) na inibição da emese aguda, no período de 4-6 horas após realização da quimioterapia, e possuem mais de 60% de efetividade na prevenção da resposta emética nas primeiras 24 horas após terapia com cisplatina.

Berry et al. (1992) administraram ondansetron a pacientes na dose de 0,15 mg/kg a cada 4 horas por 3 dias, iniciando 30 minutos antes da quimioterapia com cisplatina e observaram que a terapia com ondansetron resultou em controle de náusea e vômito, com poucos efeitos colaterais, e proporcionou melhor qualidade de vida comparado à terapia anti-emética padrão.

Tsavaris et al. (1995) selecionaram pacientes oncológicos em dois grupos, nos quais um grupo recebeu metoclopramida como antiemético e o outro recebeu ondansetron. Eles concluíram que o ondansetron foi mais eficiente que a metoclopramida, além de proporcionar menos efeitos adversos como diarreia, vertigens, sintomas extrapiramidais e desequilíbrio eletrolítico de sódio, potássio, magnésio, fósforo durante as primeiras 24 horas seguidas da administração da cisplatina.

Os agentes antieméticos antagonistas de receptores 5-HT₃ têm demonstrado maior eficácia no controle de náuseas e vômitos que outros fármacos. Este controle parece ser maior nos protocolos quimioterápicos utilizando a cisplatina (MORROW et al., 1995). A efetividade dos antagonistas de receptores 5-HT₃ parece ser menor para vômitos que ocorrem em longo prazo quando comparados a episódios eméticos agudos. A

eficácias destes agentes parece diminuir quando o mesmo é usado por vários dias, e em ciclos repetidos de quimioterapia (MORROW et al., 1995; RUDD e NAYLOR, 1997).

Os dados obtidos por Bryson (1992) indicaram que o ondansetron é seguro e bem tolerado nos pacientes oncológicos, não apresentando efeitos colaterais importantes. Segundo o autor, a administração intravenosa de ondansetron resultou em baixa incidência de diarreia e discreta constipação.

Methimazole contra a Nefrotoxicidade Induzida pela Cisplatina

Methimazole (2-mercapto-1-metilimidazole), fármaco comumente utilizado no tratamento de hipertireoidismo, vem sendo usado na redução da toxicidade renal induzida pelos agentes antineoplásico e nefrotoxinas em cães e animais de laboratório (VAIL et al., 1993).

Para Zelman et al. (1984) os fármacos antitireoidianos, como o methimazole, inibem a produção de prostaglandina tanto na glândula tireóide quanto nos rins. Eles observaram que o methimazole inibiu a produção de prostaglandina E₂ tanto na medula quanto nas papilas renais, sendo que sua atuação é sobre a enzima prostaglandina H sintetase.

O mecanismo pelo qual o methimazole reduz ou elimina a doença renal causada pela cisplatina, apesar de não ser totalmente conhecido, é provavelmente atribuído ao seu efeito antioxidante, resultando na redução de radicais livres no rim (SAUSEN et al., 1992; OSMAN et al., 2000). Segundo VAIL et al. (1993) e OSMAN et al. (2000), o efeito antioxidante do methimazole resulta em diminuição do stress oxidativo induzido pela cisplatina, nos rins. De acordo com Vail et al. (1993), este efeito do methimazole está relacionado à sua estrutura de nucleófilo contendo enxofre.

Dados relatados por Osman et al. (2000) revelaram que quimioterapia com cisplatina promove aumento significativo nos níveis renais de peróxidos lipídicos totais. O papel da peroxidação lipídica e sua posição na seqüência de eventos que induzem a nefrotoxicidade permanecem controversos. Muitos investigadores tentam discutir o mecanismo da peroxidação lipídica induzida pela cisplatina. hannemann e baumann (1988) sugeriram que a geração de radicais livres e a subsequente peroxidação lipídica são a causa da nefrotoxicidade. Entretanto, segundo Osman et al. (2000), o aumento de peróxidos lipídicos pode não ser o principal fator responsável pela nefrotoxicidade induzida pela cisplatina.

Lieberthal et al. (1996) mostraram em seu experimento, que a cisplatina induz à fragmentação do DNA celular. Neste estudo, os mecanismos de morte celular (necrose ou apoptose) induzidos pela cisplatina em culturas primárias de células do túbulo proximal de camundongos foram investigados através do estudo das características das células e eletroforese em gel do DNA. Eles propuseram que ambas as formas de morte celular podem contribuir para a nefrotoxicidade associada à cisplatina. Em adição, estes pesquisadores relataram que vários antioxidantes minimizaram a apoptose, e não a necrose induzida pela cisplatina. Isto indica importante papel da geração dos radicais livres na apoptose induzida pela cisplatina.

Outros nucleófilos contendo enxofre têm sido reportados em conferir proteção contra a nefrotoxicidade da cisplatina, incluindo dietilditiocarbamato, tiouréia e metionina. Porém estes compostos possuem efeitos tóxicos que fazem seu uso terapêutico questionável (BORCH e MARKMAN, 1989). Methimazole tem sido usado com segurança na medicina na proteção contra a nefrotoxicidade, além de não causar hepatotoxicidade.

O efeito protetor do methimazole na nefrotoxicidade induzida pela cisplatina foi estudado em cães por Vail et al. (1993). Os animais receberam 40 mg/Kg methimazole, por via intra-peritoneal, 30 minutos antes e quatro horas após a cisplatina, sem prehidratação com solução salina. O fármaco foi bem tolerado pelos animais, não apresentando toxicidade clínica ou clinicopatológica. Neste estudo, o methimazole impediu o aumento do nitrogênio protéico e da concentração sérica de creatinina, além de reduzir o desenvolvimento de lesões histológicas renais após doses de cisplatina conhecidas em causar tais lesões.

Vail et al. (1993) ainda reportaram queda da densidade urinária dos animais submetidos à quimioterapia com cisplatina. Nos cães que não receberam methimazole, estes níveis chegaram à isostenúria, indicativo de perda da habilidade de concentração renal; porém os animais que foram medicados com methimazole tiveram declínio menos pronunciado da densidade urinária.

Vail et al. (1994) não encontraram diminuição das concentrações séricas de T_3 e T_4 em cães após única administração intravenosa de methimazole (40 mg/Kg). Para eles, apesar deste fármaco interferir com a síntese de hormônios tireoidianos, existe quantidade considerável desses hormônios estocados na glândula, o que permite que seus níveis permaneçam estáveis.

Bräunlich et al. (1997) estudaram o efeito do methimazole sobre a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina em ratos, e observaram que o tratamento com methimazole reduziu o efeito oligúrico da cisplatina e a depressão da excreção renal de sódio.

Elfarra et al. (1995) estudaram o efeito do tratamento com methimazole sobre a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina, usando protocolos conhecidos em causar lesão renal. Observaram que o methimazole protegeu os animais contra a nefrotoxicidade quando administrado 30 minutos antes e quatro horas após a quimioterapia.

Osman et al. (2000) concluíram que o methimazole é um fármaco promissor em protocolos antineoplásicos porque além de não interferir na atividade antitumoral, exerce atividade protetora frente a nefrotoxicidade induzida pela cisplatina.

Comentários

A oncologia veterinária necessita, cada vez mais, de protocolos quimioterápicos seguros, com mínimos efeitos adversos e que proporcionem, se não a cura, pelo menos melhoria na qualidade de vida dos pacientes. A cisplatina é um quimioterápico efetivo no tratamento adjuvante de várias neoplasias caninas, porém tem seu uso restrito pelos efeitos indesejáveis, principalmente por causar emese e lesões renais. Estes efeitos podem limitar ou até mesmo suspender as sessões de quimioterapia até que sejam restabelecidos os parâmetros normais.

Vários estudos com métodos alternativos de liberação lenta da cisplatina vêm sendo realizados, porém tem-se notado grande dificuldade no estabelecimento de novos protocolos utilizando esses métodos. Diante disto, acreditamos que estudos visando o aperfeiçoamento dos protocolos existentes poderão trazer contribuições para melhoria da qualidade de vida e aumento da expectativa de vida desses pacientes.

Diante das considerações feitas, acredita-se que a associação do methimazole às sessões de quimioterapia com cisplatina se mostrará efetiva na prevenção de doenças renais, além de poder diminuir o período que o animal precisa ficar sob fluidoterapia. O ondansetron, por inibir diretamente o centro do vômito tanto em nível central quanto periférico, e por já estar sendo usado em pacientes humanos, proporciona uma opção segura e eficaz na prevenção e controle da emese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BERRY, W. R.; HOUSE, K. W.; LEE, J. T.; PLAGGE, P. B.; MESHAD, M. W.; GRAPSKI, R. Results of a compassionate-use program using intravenous ondansetron to prevent nausea and vomiting in patients receiving emetogenic cancer chemotherapy. **Semin. Oncol.**, v.19, n.6, suppl.15, p.33-7, 1992.

BRAUNLICH, H.; APPENROTH, D.; FLECK, C. Protective effects of methimazole against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. **J. Appl. Toxicol.**, v.17, n.1, p.41-5, 1997.

BONASSA, E.M.A. Conceitos Gerais em Quimioterapia Antineoplásica. IN: BONASSA, E.M.A. *Enfermagem em Quimioterapia*, Editora Atheneu, São Paulo, p.3-20, 1992.

BORCH, R.F.; MARKMAN, M. Biochemical modulation of cisplatin toxicity. **Pharmacology and Theriogenology**, v.41, p.371-380, 1989.

BRYSON, J.C. Clinical safety of ondansetron. **Seminars in Oncology**, v.19, n.6, p.26-32, 1992.

CAMPOS, S.B.; MONTEIRO, J.L.; SEGURO, A.C.; ROCHA, A.S. Efeito imediato da cisplatina sobre a função renal de cães. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.14, n.1, p.17-22, 1992.

CARNEIRO, P.C.A.; CASTRO, O.F.; BERTOLAZZO, W. Aspectos farmacológicos da cisplatina. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.7, n.3, p.112-117, 1992.

COPPOC, G. L. Quimioterapia das doenças neoplásicas. In: BOOTH, N. H.; McDONALD, L. E. **Farmacologia e Terapêutica Veterinária**. 6ª ed. Guanabara Koogan, 1992. p. 693-706.

CUNNINGHAM, R. S. 5-HT₃-receptor antagonists: a review of pharmacology and clinical efficacy. **Oncol. Nurs. Forum.**, v.24, n.7, p.33-40, 1997.

DELISLE, F.; DEVAUCHELLE, P.; DOLIGER, S. Cancérolgie –Le Cisplatine. **Le Point Veterinaire**, v.28, n.175, p.69-71, 1996.

DOBYAN, D. C.; LEVI, J.; JACOBS, C.; et al. Mechanisms of *cis*-Platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v.213, n.3, p.551-6, 1980.

ELFARRA, A. A.; DUESCHER, R. J.; SAUSEN, P. J. et al. Methimazole protection of rats against gentamicin-induced nephrotoxicity. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology**, v.72, p.1238-44, 1994.

GRUNBERG, S.M.; HESKETH, P.J. Control of chemotherapy-induced emesis. **The New England Journal of Medicine**, v.329, n.24, p.1790-1796, 1993.

HAHN, K.A.; ROHRBACH, B.W.; LEGENDRE, A.M.; FRAZIER, D.L.; NOLAN, M.L. Hematologic changes associated with weekly low-dose cisplatin administration in dogs. **Veterinary Clinics Pathology**, v.26, n.1, p.29-31, 1997.

HANNEMANN, J.; BAUMANN, K. Cisplatin-induced lipid peroxidation and decrease of gluconeogenesis in rat kidney cortex: different effect of antioxidant and radical scavengers. **Toxicology**, v.51, n.2-3, p.119-32, 1988.

HARDIE, E. M.; PAGE, R. L.; WILLIAMS, P. L.; et al. Effect of time of cisplatin administration on its toxicity and pharmacokinetics in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.52, n.11, p.1821-5, 1991.

HERRSTEDT, J. Development of antiemetic therapy in cancer patients. **Acta Oncologica**, v.34, n.5, p.637-40, 1995.

KISSEBERTH, W. C.; MacEWEN, E. G. Complications of cancer and its treatment. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2ª ed.: W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. p. 70-86.

KÖSEOGLU, V.; EÜREKÇİ, A. E.; SORICI, Ü.; et al. Comparison of the efficacy and side effects of ondansetron and metoclopramide-diphenhydramine administered to control nausea and vomiting in children treated with antineoplastic chemotherapy: a prospective randomized study. **European Journal of Pediatrics**, v.157, p.806-10, 1998.

KRIS, M. G.; GRALLA, R. J.; CLARK, R. A. et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. **Journal Clinical Oncology**, v.3, p. 1379-84, 1985.

KRIS, M. G.; TYSON, L. B.; CLARK, R. A. et al. Oral ondansetron for the control of delayed emesis after cisplatin. **Cancer**, v.70, p.1012-6, 1992.

LARUE, S. M.; WITHROW, S. J.; POWERS, B. E. et al. Limb-sparing treatment for osteosarcoma in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.195, p.173444, 1989.

LIEBERTHAL, W.; TRIACA, V.; LEVINE, J. Mechanisms of death induced by cisplatin in proximal tubular epithelial cells: apoptosis vs necrosis. **American Journal of Physiology**, v.240, p.700-8, 1996.

LICTHER, I. Nausea and vomiting in patients with cancer. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v.10, n.1, p.207-20, 1996.

LINDLEY, C.; BLOWER, P. Oral serotonin type 3-receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced emesis. **American Journal Health-System Pharmacology**, v.57, p.1685-1688, 2000.

LITTERST, C. L. Alterations in the toxicity of cisplatin-dichlorodiammineplatinum as function of NaCl concentration in vehicle of administration. **Toxicology Applied of Pharmacology**, v.61, p.99-108, 1981.

MADIAS, N. E.; HARRINGTON, J. T. Platinum nephrotoxicity. **The American Journal of Medicine**, v.65, p.307-13, 1978.

MALATESTA, M.F.; VENEZIANO, M.; FIORELLI, C.; BANDIERA, A.F.; YACOB, M.; BLASI, M.R.T.; MARZETTI, L. Ondansetron in chemotherapy-induced emesis. **European Journal of Gynecology and Oncology**, v.16, n.2, p.97-106, 1995.

MILNE, R. J.; HEEL, R. C. Ondansetron. Therapeutic use as an antiemetic. **Drugs**, v.41, n.4, p.574-95, 1991.

MORROW, G. R.; HICKOK, J. T.; ROSENTHAL, S. N. Progress in reducing nausea and emesis. **Cancer**, v.76, p.343-57, 1995.

OGILVIE, G. K.; STRAW, R. C.; POWERS, B. E.; et al. Prevalence of nephrotoxicosis associated with a short term saline solution diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with malignant tumors: 61 cases (1987- 1989). **Journal of American Veterinary Medical Association**, v.199, n.5, p.613-6, 1991.

OGILVIE, G. K.; FETTMAN, M. J.; JAMESON, V. J.; et al. Evaluation of one hour saline diuresis protocol for administration of cisplatin to dogs.

American Journal of Veterinary Research, v.23, n.9, p.1666-9, 1992.

OGILVIE, G. K.; STRAW, R. G.; JAMESON, V. J.; et al.: Prevalence of nephrotoxicosis associated with a four-hour saline diuresis protocol for the administration of cisplatin to dogs with naturally developing neoplasms. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, vol. 202, n.11, p.1845-8, 1993.

OGILVIE, G. K. Chemotherapy. In: WITHROW, S. J.; MacEWEN, E. G. **Small Animal Clinical Oncology**. 2^a ed.: W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. p. 70-86.

OSMAN, A. M.; EL-SAYED, E. M.; EL-DEMERDASH, E. et al. Prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity by methimazole. **Pharmacological Research**, v.41, n.1, p.115-21, 2000.

OZOLS, R. F. High-dose cisplatin in hypertonic saline. **Annals of Internal Medicine**, v.100, p.19-24, 1984.

PAGE, R. L.; MATUS, R. E.; LEIFER, C. E.; et al. Cisplatin, a new antineoplastic drug in veterinary medicine. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, vol.186, n.3, p.288-90, 1985.

RICHARDSON, J. L.; MARKS, G.; LEVINE, A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer chemotherapy. **Journal of Clinical Oncology**, v.6, p.1746-52, 1988.

ROILA, F.; BALLATORI, E.; TONATO, M.; DEL FAVERO, A. 5-HT₃ receptor antagonists: differences and similarities. **European Journal of Cancer**, v.33, n.9, p.1364-1370, 1997.

ROILA, F.; TONATO, M.; BASURTO, C.; BRACARDA, S.; et al.. Ondansetron. **Eur. J. Cancer**, v.29^A, suppl.1, p.16-21, 1993.

ROSENBERG, B.; CAMP, L. V.; KRIGAS, T. Inhibition of cell division in Escherichia coli by electrolysis products from a platinum electrode. **Nature**, v.205, p.698-9, 1965.

ROSENBERG, B.; CAMP, L. V.; TROSKO, J. E.; MANSOUR, V. H. Platinum compounds: a new class of potent antitumor agents. **Nature**, v.222, n.385, p.385-6, 1969.

ROZENCWEIG, M. et al. Cis-diamminedichloroplatinum (II) – a new anticancer drug. **Annals of Internal Medicine**, v.86, p.803-812, 1977.

RUDD, J. A.; NAYLOR, R. J. Na interaction of ondansetron and dexamethasone antagonizing cisplatin-induced acute and delayed emesis in the ferret. **British Journal of Pharmacology**, v.118, p.209-14, 1996.

SAFIRSTEIN, R.; MILLER, P.; GUTTENPLAN, J. B. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. **Kidney International**, v.25, p.753-8, 1984.

SAUSEN, P. J.; ELFARRA, A. A.; COOLEY, A. J. Methimazole protection of rats against chemically induced kidney damage in vivo. **J. Pharmacology. Exp. Ther.**, v.260, n.1, p.393-401, 1992.

SOBRAL, R.A.; DALECK, C.R.; MELO, W.J. Estudo *in vivo* de um sistema de liberação de drogas constituído por hidroxiapatita e cisplatina. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.16, n.3, 2001.

TSAVARIS, N.; CHARALAMBIDIS, G.; GANAS, N.; PAGOU, M.; KARABELLIS, A.; MYLONAKIS, N.; BENOUE, N.; TSIKALAKIS, D.; KOSMIDIS, P. Ondansetron versus metoclopramide as antiemetic treatment during cisplatin-based chemotherapy. A prospective study with special regard to electrolyte imbalance. **Acta Oncol.**, v. 34, n.2, p.243-6, 1995.

TYERS, M. B.; BUNCE, K. T.; HUMPHREY, P. P. Pharmacological and anti-emetic properties of ondansetron. **Eur. J. Cancer Clin. Oncol.**, v.25, suppl 1, p.15-9, 1989.

TYERS, M. B. Pharmacology and preclinical antiemetic properties of ondansetron. **Semin. Oncol.**, v.19, n.4, suppl. 10, p.1-8, 1992.

VAIL, D. N.; ELFARRA, A. A.; COOLEY, A. J.; PANCIERA, D. L.; MACEWEWN, E. G.; SOERGEL, S. A. Methimazole as a protectant against cisplatin-induced nephrotoxicity using the dog as a model. **Cancer Chemother. Pharmacol.**, v.33, n.1, p.25-30, 1993.

VAIL, D. M.; ELFARRA, A. A.; PANCIERA, D. L.; HUTSON, P. R. Pharmacokinetics and short-term clinicopathologic changes after intravenous administration of a high dose of methimazole in dogs. **American Journal Veterinary Research**, v.55, n.11, p.1597-601, 1994.

WOOD, A.J.J. Control of chemotherapy-induced emesis. **The New England Journal of Medicine**, v.329, n.24, p.1790-6, 1993.

ZELMAN, S. J.; RAPP, N. S.; ZENSER, T. V.; MATTAMMAL, M. B.; DAVIS, B. B. Antithyroid drugs interact with renal medullary prostaglandin H synthetase. **J. Lab. Clin. Med.**, v.104, n.2, p.185-92, 1984.