

# Prevenção e tratamento das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia antineoplásica.

## *Prevention and treatment of nausea and vomiting induced by antineoplastic chemotherapy.*

Jorge de Faria Maraschin<sup>1</sup>, Anderson Rech Lazzaron<sup>1</sup>, Gilberto Schwartzmann<sup>2</sup>

### Resumo

Náuseas e vômitos decorrentes de quimioterapia têm um impacto negativo importante em pacientes com câncer, mas isso acabou levando a um considerável avanço em pesquisa neste campo. A grande maioria dos estudos se concentra no tratamento da emese aguda, onde se fez grandes avanços; por outro lado, a fisiopatologia da emese tardia não é tão bem entendida, constituindo-se num desafio terapêutico. A literatura mostra que o tratamento para emese aguda induzida por regimes altamente emetogênicos é a associação de antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> mais dexametasona. Na emese tardia, metoclopramida e dexametasona é o tratamento de escolha para pacientes com bom controle dos episódios de emese prévio. Para aqueles com mau controle, sugere-se antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> associados a dexametasona. Na prevenção da emese aguda induzida por quimioterápicos moderadamente emetogênicos, o regime mais efetivo é a combinação dos antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> e dexametasona. Na emese tardia, há a necessidade de mais estudos, pois até agora, não existem estudos comparando claramente os diversos tratamentos entre si.

**Palavras-chave:** cisplatina; náuseas; vômitos; antieméticos; prevenção; tratamento

### Abstract

*Chemotherapy-induced nausea and vomiting has a major adverse impact in cancer patients, and this has led to considerable research in this field. There are a great number of clinical trials focusing on acute emesis and, significant strides forward have been made with this problem. However, the pathophysiology of delayed emesis is still poorly understood and the control of it remains a therapeutic challenge. To prevent and treat chemotherapy induced nausea and vomiting, a wide variety of drugs is available. In order to prevent acute emesis induced by highly emetogenic chemotherapy, the use of both 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist plus dexamethasone is the choice. For delayed emesis, metoclopramide plus dexamethasone should be considered for those patients with satisfactory control of acute episodes and for those with poor acute emesis control, the combination of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist plus dexamethasone*

Trabalho realizado no Serviço de Oncologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

1 - Acadêmicos do 12º semestre da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2 - Professor dos Serviços de Oncologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade Luterana do Brasil ( ULBRA) - Presidente da Fundação SOAD de pesquisa do câncer.

Endereço para correspondência: Jorge de Faria Maraschin - Avenida Palmeira, 44, ap. 302 - 90740-300 - Porto Alegre - RS - Brasil.

*should be used. The prevention of acute emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy involves the use of a combination of a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist plus dexamethasone, while more well-conducted studies are necessary to define the best anti-emetic therapy for delayed emesis, since there is no study comparing the different treatments in a proper manner.*

**Key-words:** cisplatin; nausea; vomiting; anti-emetics; prevention; treatment

## Introdução

Náuseas e vômitos (NV) constituem um dos efeitos adversos de maior impacto na qualidade de vida dos pacientes submetidos a quimioterapia, comprometendo, com frequência, sua adesão ao tratamento<sup>(1)</sup>. Esses sintomas podem trazer conseqüências potencialmente graves para o paciente, tais como dificuldade para alimentação, emagrecimento, fraqueza, complicações metabólicas, sangramento gastroesofágico, além dos impactos psicológicos e sociais negativos. Não raramente, a intolerância a certos agentes antineoplásicos interfere na escolha do regime quimioterápico a ser utilizado, com eventuais prejuízos em termos de resposta terapêutica<sup>(2)</sup>.

Até recentemente, os agentes antieméticos disponíveis no armamentário terapêutico apresentavam resultados limitados tanto na prevenção como no tratamento das NV resultantes da quimioterapia (QT). Além disso, existiam poucos estudos com uma metodologia aceitável nesta área. Com a introdução de novos quimioterápicos altamente eficazes, mas emetogênicos, no tratamento do câncer,

fizeram-se necessários maiores investimentos em pesquisas de novos antieméticos. Isso trouxe à pesquisa clínica uma série de candidatos ativos em modelos experimentais. Vários ensaios clínicos comparando novos fármacos contra placebo, ou estudos com combinações de agentes ativos isoladamente, trouxeram avanços significativos quanto ao uso correto da terapia antiemética na melhoria da qualidade de vida dos pacientes submetidos a QT. Em face do grande número de esquemas terapêuticos testados, parece-nos oportuna uma revisão crítica da literatura disponível quanto a prevenção e tratamento das NV resultantes de QT.

## Potencial emetogênico dos agentes antineoplásicos:

As drogas antineoplásicas variam muito quanto ao seu potencial emetogênico e são classificadas em alto, moderado ou baixo risco<sup>(2)</sup> (Ver Tabela 1). Para tal, o tipo de agente, a dose, via e a periodicidade de administração, bem como a combinação de drogas antineoplásicas e as características do paciente podem influenciar no potencial emetogênico<sup>(2, 3)</sup>.

Tabela 1 - Potencial emetogênico dos quimioterápicos

Alto	Moderado	Baixo
Cisplatina	Ciclofosfamida ( $< 1000 \text{ mg/m}^2$ )	Metotrexate
Decarbazina	Daunorrubicina	Mitomicina C
Mecloretamina	Citarabina	Bleomicina
Dactinomicina	Antracíclicos	Busulfan
Estreptozocina	Carboplatina	Cloranbucil
Ciclofosfamida ( $> 1000 \text{ mg/m}^2$ )	Nitrosuréias	Melfalan
	Procarbazina	Hidroxiuréia
	Carmustina	Etoposide
	Lomustine	Teniposide
	Ifosfamida	Fluorouracil
	Paclitaxel	Vincristina
		Vinblastina
		Gemcitabine
		Mitoxantrona

Os fármacos que mais frequentemente induzem vômitos são também os que os induzem de forma mais intensa<sup>(3)</sup>. Em virtude de seu altíssimo potencial emetogênico e grande utilização na prática clínica, a maioria dos ensaios clínicos que testam novas drogas antieméticas utilizam a cisplatina como agente quimioterápico. Dessa forma, a cisplatina tornou-se o protótipo do agente emetogênico. Quando administrada sem tratamento antiemético, a cisplatina provoca NV em virtualmente todos os pacientes<sup>(3)</sup>. Em contraste, as drogas com baixo potencial emetogênico induzem NV em menos de 20% dos pacientes, mesmo sem tratamento antiemético<sup>(4)</sup>.

### **Evidências para o uso de terapia antiemética na prevenção de náuseas e vômitos resultantes de QT:**

#### **Prevenção das náuseas induzidas por regimes altamente emetogênicos (Ver Figura 1)**

**Emese aguda** - Gralla e cols. demonstraram que altas doses de metoclopramida endovenosa (EV) foram significativamente superiores a placebo e proclorperazina na prevenção de NV resultantes de QT<sup>(5,6)</sup>. Estudos posteriores confirmaram esses resultados, mostrando que a proteção completa contra náuseas agudas (até 24 horas do início do tratamento antineoplásico) ocorreu em 20%-40% dos pacientes que receberam metoclopramida<sup>(6)</sup>.

A seguir foram adicionados outros fármacos antieméticos às altas doses de metoclopramida. Inicialmente, dexametasona e metilprednisolona. Posteriormente, difenidramina e lorazepam, que melhoraram substancialmente o controle antiemético, atingindo-se cerca de 60% de proteção completa contra NV agudos com essas novas combinações<sup>(7)</sup>. No entanto, 30%-40% dos pacientes ainda apresentavam emese aguda, a tolerabilidade não era satisfatória, ocorrendo reações extrapiramidais em 3% dos casos e a sua proteção diminuía significativamente nos ciclos quimioterápicos subsequentes<sup>(8)</sup>.

O desenvolvimento dos antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> representaram uma importante conquista na prevenção das NV causadas por QT. Na verdade, esses fármacos atingiram uma taxa de 40%-60% de proteção completa contra náuseas e vômitos agudos, mas com tolerabilidade muito maior que as

combinações anteriormente testadas<sup>(15)</sup>, já que seus efeitos adversos mais comuns são cefaléia (10%-20%) e constipação (5-10%). Combinando os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> com corticosteróides obteve-se resultados ainda melhores, com proteção total variando de 60%-90%<sup>(6)</sup>.

A superioridade da combinação de ondansetron e dexametasona sobre ondansetron isolado foi demonstrada em vários ensaios clínicos, duplo-cegos e controlados<sup>(6)</sup>. Mais recentemente, esses resultados foram comprovados também com relação ao granisetron e ao tropisetron<sup>(9)</sup>.

Foram também testados antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> + dexametasona versus altas doses de metoclopramida + dexametasona + difenidramina ou lorazepam. Num ensaio clínico com pacientes submetidos a mais de 50 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina<sup>(10)</sup>, os pacientes foram randomizados em dois grupos: (a) 0,15 mg/kg de ondansetron EV, 3x/dia, juntamente com 20 mg de dexametasona EV; (b) 3 mg/kg de metoclopramida EV, juntamente com 20 mg de dexametasona e 50 mg de difenidramina EV. Nesse estudo, observou-se proteção completa contra vômitos, náuseas ou ambos em 79%, 77% e 69% dos pacientes no grupo (a) e, em 60%, 66% e 50% dos pacientes no grupo (b), respectivamente. As diferenças foram estatisticamente significativas. Além disso, a incidência de efeitos adversos foi menor no grupo (a) e a eficácia se manteve durante os três ciclos quimioterápicos de acompanhamento<sup>(10)</sup>. Portanto, o esquema antiemético padrão para esquemas de QT altamente emetogênicos é um antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> + dexametasona 20 mg EV.

**Emese tardia** - É definida como NV que surgem após 24 horas da administração da quimioterapia<sup>(2, 4, 6)</sup> e sua incidência é variável (20%-90%). Em pacientes recebendo 120 mg/m<sup>2</sup> de cisplatina, a combinação de 0,5 mg/kg de metoclopramida administrada por via oral (VO) 4 vezes por dia durante 4 dias (dias 2-5) + 8 mg de dexametasona 2x/dia, após administração de cisplatina, nos dias 2-3 e 4 mg 2x/dia nos dias 4-5 mostrou ser significativamente mais eficaz do que dexametasona nas mesmas doses + placebo. Neste estudo, houve 50% de proteção completa contra vômitos tardios entre pacientes que receberam metoclopramida + dexametasona<sup>(11)</sup>.

Até recentemente, a importância dos antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> na prevenção da emese tardia induzida por cisplatina ainda não estava bem definida<sup>(6)</sup>. Vários estudos recentes visaram responder esta questão. No primeiro, 538 pacientes recebendo ondansetron EV nas primeiras 24 horas (controle da emese aguda) foram randomizados para: (a) 8 mg de ondansetron VO (2x/dia) por 2 dias; (b) o mesmo esquema por 4 dias ou (c) placebo por 4 dias<sup>(12)</sup>. O ondansetron causou redução significativa no número de episódios de emese (em relação ao grupo placebo) nos dias 2/3, 4 e 5 após administração de cisplatina. Mas um segundo grande estudo não confirmou estes resultados<sup>(13)</sup>. Nele, 640 pacientes foram tratados com ondansetron + dexametasona (controle da emese aguda) e foram randomizados em 4 grupos: (a) Placebo 2x/dia-dias 2-6; (b) ondansetron 8mg/2xdia-dias 2/3 + placebo; (c) ondansetron dias 2-6 e (d) ondansetron + dexametasona 4mg/2xdia-dias 2-6 após administração de cisplatina. O trabalho mostrou que o grupo (d) apresentou resultados significativamente melhores em relação ao ondansetron sozinho e ao placebo com relação ao controle completo das NV nos dias 2/3 e ao final dos 4 dias de observação. O estudo sugere que o ondansetron sozinho tem pouco efeito no controle nas NV tardias (semelhante ao placebo) e que a combinação ondansetron + dexametasona é superior ao ondansetron sozinho. Embora a razão para esta diferença entre os dois estudos não seja explicada na literatura, pode-se especular que a diferença encontrada nestes dois estudos pode-se dever ao esquema de controle de emese aguda utilizado.

Um terceiro estudo publicado recentemente<sup>(14)</sup> com 435 pacientes que receberam granisetron 3 mg EV + 10 mg de dexametasona nas primeiras 24 horas (controle da náusea aguda) e foram randomizados para dois grupos (a) dexametasona VO (8 mg, 2x/dia) ou (b) dexametasona VO (8 mg, 2x/dia) + granisetron oral (1mg/dia) durante os dias 2-7<sup>(13)</sup>. Nesse estudo, não houve diferença significativa entre os dois grupos na prevenção de emese tardia, sugerindo que a combinação granisetron + dexametasona não é superior à dexametasona isolada.

Dessa forma, poder-se-ia concluir que apesar dos antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> serem superiores ao placebo na prevenção de emese tardia induzida por cisplatina, eles combinados

com dexametasona não foram superiores à dexametasona isolada. Uma vez que há estudos que mostram a superioridade da combinação metoclopramida + dexametasona em relação à dexametasona isolada, a combinação acima deveria ser considerado o tratamento de escolha neste contexto. Mas até o momento não haviam estudos comparando os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> com e sem dexametasona vs metoclopramida e dexametasona. Dois grandes estudos vieram esclarecer esta questão. O primeiro<sup>(15)</sup> comparou a eficácia do ondansetron vs metoclopramida ambos em combinação com dexametasona na prevenção das NV tardias, sendo que em ambos os grupos o tratamento para NV agudas foi idêntico. O estudo mostrou que, nos pacientes com bom controle das NV agudas, não houve diferença significativa entre os dois grupos, mas naqueles com mau controle dos episódios agudos, o grupo com ondansetron mostrou ser significativamente melhor que o da metoclopramida. Um estudo posterior comparou a eficácia de (a) um antagonista 5-HT<sub>3</sub> isolado vs (b) metoclopramida + dexametasona para emese tardia, mostrando que os pacientes do grupo b obtiveram um controle significativamente melhor das NV quando o controle dos episódios agudos tinha sido satisfatório. Quando os episódios agudos não tinham sido controlados, o grupo que recebeu a combinação (b) teve uma maior baixa nos índices de eficácia que o grupo que recebeu antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub>. Estes dois estudos sugerem: (1) o esquema metoclopramida + dexametasona é superior ou igual ao antagonista 5-HT<sub>3</sub> com e sem dexametasona no controle das NV tardias quando o controle das NV agudas é satisfatório e (2) quando o controle das NV agudas não é satisfatório, o esquema com antagonista 5-HT com dexametasona é mais eficaz que o metoclopramida + dexametasona.

### **Prevenção das náuseas induzidas por quimioterápicos moderadamente emetogênicos (ver Figura 1).**

Os agentes quimioterápicos moderadamente emetogênicos estão descritos na Tabela 1. *Emese aguda* - em pacientes submetidos a QT moderadamente emetogênica, atinge-se proteção completa contra vômitos agudos em cerca de 60-80% dos pacientes com o uso de altas e repetidas doses de dexametasona ou metilprednisolona<sup>(7)</sup>. Vários estudos demonstraram a superioridade dos corticosteróides em relação a metoclopramida em doses baixas e repetidas<sup>(7)</sup>.

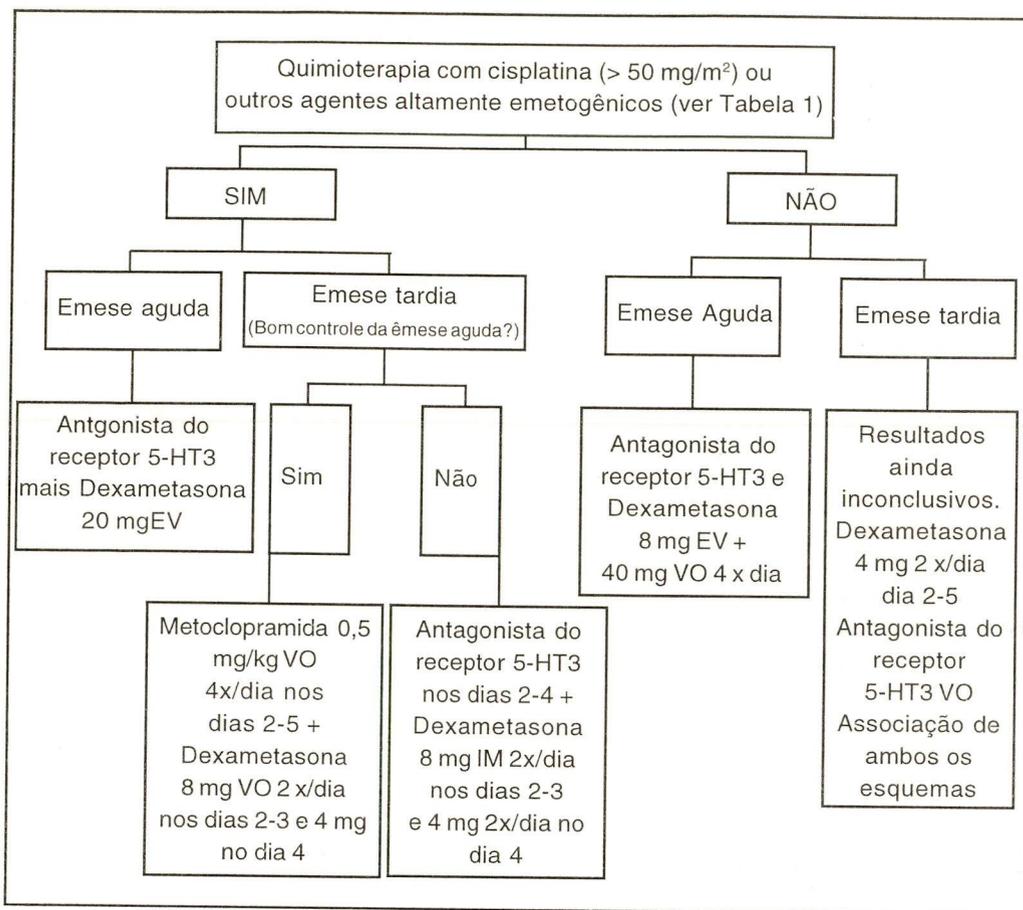


Figura 1 - Recomendações para o tratamento antiemético.

Os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> induzem proteção completa contra vômitos agudos em cerca de 60%-80% dos pacientes<sup>(6)</sup>. Em três estudos, o ondansetron se mostrou tão ou mais eficaz do que a metoclopramida, mas com efeitos adversos reduzidos<sup>(6,7)</sup>. Outros estudos mostraram superioridade do granisetron em relação à combinação de dexametasona e fenotiazinas, com maior eficácia e eficiência por parte do granisetron<sup>(6,7)</sup>. Em um estudo, ondansetron foi comparado com dexametasona usada em altas doses e de forma repetida<sup>(17)</sup>. Ambos os agentes foram eficazes em prevenir a emese aguda; porém, dexametasona foi superior no controle da emese tardia. Por estas evidências, não parece claro ainda se os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> oferecem vantagens significativas sobre os corticosteróides nesse contexto. Mas em um ensaio clínico recente, pacientes foram separados em três grupos: (a) 3 mg de granisetron EV; (b) 8 mg de dexametasona EV + 4 mg VO, 4X/dia, começando simultaneamente com a QT; (c) combinação das drogas do primeiro e segundo grupos no mesmo esquema posológico.

Como resultado, a proteção completa contra náuseas e vômitos agudos foi significativamente superior nos pacientes do grupo (c)<sup>(18)</sup>. Portanto, o regime antiemético mais efetivo na prevenção de emese aguda induzida por quimioterápicos moderadamente emetogênicos consiste na combinação dos antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> com dexametasona.

**Emese tardia** - Há escassas informações na literatura sobre a eficácia da terapia antiemética na prevenção das NV tardias induzidos por quimioterápicos moderadamente emetogênicos<sup>(6)</sup>. A maioria dos estudos apresentam limitações metodológicas, já que os pacientes de diferentes grupos recebem terapias antieméticas distintas nas primeiras 24 horas, o que dificulta a comparação dos fármacos que visam prevenir emese tardia. Entretanto, 2 estudos com métodos adequados devem ser mencionados:

No primeiro, pacientes tratados com dose única EV de dexametasona + ondansetron nas primeiras 24 horas foram randomizados

em: (a) 8 mg de ondansetron VO, 2x/dia durante os dias 2-5 e (b) placebo na mesma posologia e dias<sup>(19)</sup>. Uma proteção completa contra emese tardia foi significativamente maior no grupo 1 (60% versus 42%). Um segundo estudo confirmou estes resultados demonstrando que os corticosteróides são superiores ao placebo<sup>(20)</sup>.

Portanto, faltam estudos que comparem diretamente antagonista receptor 5-HT<sub>3</sub> isolado com dexametasona isolada e combinação de ambos contra antagonista receptor 5-HT<sub>3</sub> e dexametasona isoladamente. Recentemente dois novos estudos tentaram responder a esta questão. O primeiro com 696 pacientes<sup>(21)</sup> comparou a eficácia de ondansetron vs dolasetron ambos combinados com dexametasona no controle das NVs agudas e comparou 3 regimes para NV tardios em pacientes com QT moderadamente emetogênica. O grupo (a) continuava com o mesmo antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> usado anteriormente, (b) recebia dexametasona e (c) a combinação de ambos. Ao final dos 7 dias, não houve diferença na proteção completa contra NV no grupo que recebeu antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> isolado e o esquema combinado (c) mostrou-se significativamente melhor tanto na proteção completa contra vômitos como no grau de náuseas.

O segundo estudo com 407 pacientes<sup>(22)</sup> comparou a eficácia de ondansetron vs dolasetron ambos combinados com dexametasona (8mg) no controle das NVs agudas e comparou 2 regimes para NV tardios em pacientes com QT moderadamente emetogênica. O grupo (a) continuava com o mesmo esquema usado para NV agudas e (b) recebia dexametasona nos dias 2-7. Houve melhora no controle de NV no grupo (a), mas ela foi pequena e não significativa, apesar deste grupo apresentar uma melhora significativa no grau de náusea.

Em conclusão, há pequeno benefício no uso continuado do antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub> e seu uso rotineiro ainda é controverso e não há estudo na literatura que compare a eficácia dos antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub> isolado com dexametasona isolada nesta situação. Portanto, tanto antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub>, como dexametasona ou a combinação de ambos pode ser utilizada.

**Escolha do antagonista do receptor 5-HT<sub>3</sub>**  
Estudos experimentais levantaram hipóteses

quanto a potenciais diferenças entre os vários antagonistas 5-HT<sub>3</sub><sup>(23)</sup>. O ondansetron parece ser o que possui uma atividade antagonista mais fraca em outros tipos de receptores 5-HT quando comparado com outros antagonistas (tropisetron e granisetron)<sup>(6)</sup>. Entretanto, os 3 representantes têm grande seletividade pelo receptor 5-HT<sub>3</sub> (de 1000:1). Além disto, a duração do efeito e a potência do ondansetron é menor do que os outros antagonistas<sup>(6)</sup>.

Via de regra, os ensaios clínicos que comparam os antagonistas de receptores 5-HT<sub>3</sub> entre si apresentam problemas metodológicos, os quais limitam a validade de seus resultados. Esses estudos têm baixo poder estatístico para demonstrar diferenças pequenas, mas clinicamente relevantes. Além disso, apresentam vieses de aferição (não-cegos) e, em poucos estudos, os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> foram usados sem tratamento concomitante com dexametasona<sup>(24,25)</sup>.

Em um estudo, duas doses de granisetron (10 e 40 mg/kg EV) foram comparadas com ondansetron (0,15 mg/kg 3x/dia)<sup>(26)</sup>. Em outro estudo, duas doses de dolasetron (1,8 e 2,4 mg/kg EV) foram comparadas com ondansetron (dose única EV de 32 mg)<sup>(27)</sup>, enquanto ondansetron (dose única de 8 mg) e granisetron (3mg), ambos com dexametasona e metoclopramida, foram estudados por outros autores<sup>(28)</sup>. Todos os estudos falharam em mostrar uma diferença significativa entre os antagonistas 5HT<sub>3</sub>. Portanto, os resultados dos ensaios clínicos disponíveis permitem dizer que todos eles têm a mesma eficácia clínica, apesar das diferenças em seus perfis farmacocinéticos<sup>(3)</sup>. Recomendamos usar o antagonista que estiver disponível no mercado e for mais barato.

**Dose intravenosa dos antagonistas 5-HT<sub>3</sub>**  
Acredita-se que a dose adequada EV de tropisetron seja 5 mg, mas dados quanto à dose mais eficaz de granisetron e ondansetron ainda não são conclusivos<sup>(6)</sup>. Ensaios clínicos visaram responder a esta pergunta em relação ao ondansetron<sup>(29-32)</sup>. Em dois deles, uma dose única de 32 mg de ondansetron administrada antes da cisplatina se mostrou igual em eficácia e toxicidade a uma dose de ataque de 8 mg seguida de uma infusão de 24 horas de 1 mg/hora<sup>(29,30)</sup>. Em um destes estudos, um terceiro grupo de pacientes recebeu uma dose única de 8 mg de ondansetron

antes da cisplatina<sup>(30)</sup>. O controle completo da emese tardia foi similar em todos os grupos (55% dos pacientes). Um outro estudo<sup>(32)</sup> revelou que 8 e 32 mg de ondansetron em dose única tiveram resultados similares. Apenas um estudo mostrou diferença entre 8 e 32 mg EV dose única de ondansetron<sup>(31)</sup>. Neste estudo, demonstrou-se que dose única EV de 8 mg de ondansetron ou 0,15 mg/kg a cada 4 horas (três doses EV) foram inferiores a uma dose única de 32 mg de ondansetron EV, mas esse estudo foi patrocinado pela companhia farmacêutica fabricante do medicamento e tinha sérios problemas metodológicos e de condução do estudo que comprometem muito sua validade.

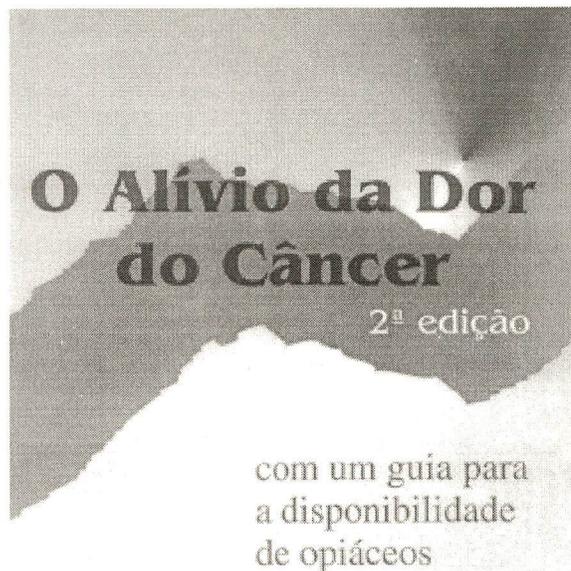
Recentemente, dois ensaios clínicos demonstraram que não houve diferença significativa entre 1 ou 3 mg EV de granisetron em dose única<sup>(26,33)</sup>. Entretanto, estes estudos utilizaram um número limitado de pacientes, sem poder estatístico para detectar pequenas diferenças entre os dois grupos. Além disto, os resultados, em termos numéricos, foram melhores no grupo que recebeu 3 mg de granisetron quanto ao controle da emese induzida por QT<sup>(33)</sup>. Outro ensaio clínico sugere não haver diferença significativa de eficácia de 1 ou 3 mg EV de granisetron em dose única no controle das NV tardios<sup>(34)</sup>.

## Referências Bibliográficas

- Coates, A.; Abraham, S.; Kaye, S.B., et al. - On the receiving end - patient perception of the side-effect of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 19: 203-208, 1983.
- Tonato, M.; Roila, F. - Supportive care, antiemetics, and alimentation. In: Peckham M.; Pinedo H.; Veronesi U., eds. *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford: Oxford University Press, 2358-2369, 1995.
- Berger, A.M.; Clark-Snow, R.A. - Nausea and Vomiting. In: De Vita VT Jr.; Hellman S.; Rosenberg SA., Fifth edition. *Cancer - Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2705-2712, 1997.
- Hainworth, J.D. - Nausea and Vomiting. In: Abeloff MD.; Armitage JO.; Litcher AS.; Niederhuber JE., eds. *Clinical Oncology*. New York: Churchill Livingstone, 727-741, 1995.
- Gralla, R.J.; Itri, L.M.; Pisko, S.E., et al. - Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*, 305:905-909, 1981.
- Tonato, M.; Roila, F. - Principles of supportive care - Antiemetics. In: Cavalli F.; Hansen H.; Kaye SB., eds. *Textbook of medical oncology*. New York: Churchill Livingstone, 363-372, 1997.
- Del Favero, A.; Roila, F.; Tonato, M. - Reducing chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Current perspectives and future possibilities*. *Drug Safety*, 9: 410-428, 1993.
- Roila, F.; Tonato, N.; Basurto, C., et al. - Protection from nausea and vomiting in cisplatin-treated patients: high-dose metoclopramide combined with methylprednisolone versus metoclopramide combined with dexamethasone and diphenhydramine: a study of the Italian Oncology Group for Clinical Research. *J Clin Oncol*, 7: 1693-1700, 1989.
- Roila, F. - Enhancement of the efficacy of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists by corticosteroids [abstract]. *Satellite Symposium at the 19th ESMO Congress*. Lisbon, 14-17, 1994.
- Italian Group for Antiemetics Research, Ondansetron + dexamethasone versus metoclopramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin-induced emesis. *Lancet*, 340: 96-99, 1992.
- Kris, M.G.; Gralla, R.J.; Tyson, L.B.; Clark, R.A.; Cirrincione, C.; Groshen, S. - Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol*, 7: 108-114, 1989.
- Navari, RM.; Madajewicz, S.; Anderson, N., et al. - Oral ondansetron for the control of cisplatin-induced delayed emesis: a large multicenter, double-blind, randomized comparative trial of ondansetron versus placebo. *J Clin Oncol*, 13: 2408-2416, 1995.
- Olver, I; Paska, W; Depierre, A., et al. - A multicenter, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. *Ondansetron Delayed Emesis Study Group*. *Ann Oncol*, 7:9: 945-952, 1996.

14. Latreille, J; Pater, J; Johnston, D., et al. - Use of dexamethasone and granisetron in the control of delayed emesis for patients who received highly emetogenic chemotherapy. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 16: 1171-1178, 1998.
15. Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, in prevention of cisplatin-induced delayed emesis. The Italian Group for Antiemetic Research. *J Clin Oncol*, 15:1: 124-30, 1997
16. Mantovani, G; Macciò, A; Curreli, L., et al. - Comparison of oral 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists and low-dose metoclopramide plus i.m. dexamethasone for the prevention of delayed emesis in head and neck cancer patients receiving high-dose cisplatin. *Oncol Rep*, 5:1:273-80, 1998.
17. Jones, A. L.; Hill, A.S.; Soukop, M., et al. - Comparison of dexamethasone in the prophylaxis of emesis induced by moderately emetogenic chemotherapy. *Lancet*, 338: 483-487, 1991.
18. The Italian Group for Antiemetics Research, Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*, 332: 1-5, 1995.
19. Kaizer, L.; Warr, D.; Hoskins, P., et al. - Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patient receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*, 12: 1050-1057, 1994.
20. Koo, W.H.; Ang, P.T. - Randomized controlled study to evaluate the role of oral dexamethasone in prevention of chemotherapy-induced delayed emesis [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 14: 531, 1995.
21. Lofters, WS; Pater, JL; Zee, B., et al. - Phase III double-blind comparison of dolasetron mesylate and ondansetron and an evaluation of the additive role of dexamethasone in the prevention of acute and delayed nausea and vomiting due to moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol*, 15:8:2966-73, 1997.
22. Pater, JL; Lofters, WS; Zee, B., et al. - The role of the 5-HT<sub>3</sub> antagonists ondansetron and dolasetron in the control of delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*, 8:2: 181-185, 1997.
23. Andrews, P.L.; Bhandari, P.; Davey, P.T., et al. - Are all 5-HT<sub>3</sub> antagonists the same? *Eur J Cancer*, 28A (suppl 1): 2-6, 1992.
24. Tonato, M.; Roila, F.; Del Favero, A. - Are there differences among the serotonin antagonists? *Support Care Cancer*, 2: 293-296, 1994.
25. Perez, E.A. - Review of the preclinical pharmacology and comparative efficacy of the 5-hydroxy-tryptamine-3 receptor antagonists for chemotherapy-induced emesis. *J Clin Oncol*, 13: 1036-1046, 1995.
26. Navari, R.M.; Kaplan, H.G.; Gralla, R.J.; Grunberg, S.M.; Palmer, R.; Fitts, D. - Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in the prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. *J Clin Oncol*, 12: 2204-2210, 1994.
27. Hesketh, P; Navari, R.M.; Grote, T., et al. - Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. *J Clin Oncol*, 14:8:2242-9, 1996.
28. Roila, F.; De Angelis, V.; Cognetti, F., et al. - Ondansetron vs granisetron, both combined with dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced emesis [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 14: 523, 1995.
29. Marty, M.; d'Allens, H.; et le groupe multicentrique Français. - Etude randomisée en double-insu comparant l'efficacité de l'ondansetron selon deux modes d'administration: injection unique et perfusion continue. *Cahiers Cancer*, 2: 541-546, 1990.
30. Seynaeve, C.; Schuller, J.; Buser, K., et al. - Comparison of the antiemetic efficacy of different doses of ondansetron given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced e-

- mesis. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study. *Br J Cancer*, 66: 192-197, 1992.
31. Beck, T.M.; Hesketh, P.J.; Madajewicz, S., et al.- Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol*, 10: 1969-1975, 1992.
32. Ruff, P.; Paska, W.; Goedhals, L., et al., on behalf of the Ondansetron and Granisetron Emesis Study Group.- Ondansetron compared with granisetron in the prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: A multicentre double-blind, randomized, parallel group study. *Oncology*, 51: 113-118, 1994.
33. Riviere, A., on behalf of the Ondansetron Study Group.- Dose finding study of granisetron in patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy. *Br J Cancer*, 69: 967-971, 1994.
34. Navari, R.; Hesketh, P.; Hall, S., et al., on behalf of the Ondansetron Study Group.- Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol*, 13: 1242-1248, 1995.



 Ministério da Saúde  
INCA Instituto Nacional de Câncer

O INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER acaba de lançar **O Alívio da Dor do Câncer**, tradução da segunda edição da obra da Organização Mundial de Saúde, editada em Inglês e publicada em 1996.

*A primeira edição, de 1986, propôs o tratamento medicamentoso como a base para o controle da dor do câncer, método que passou a ser utilizado em muitos países e teve a sua eficácia largamente comprovada.*

*Esta nova edição incorpora muitos dos conhecimentos e práticas adquiridos nos dez anos de intervalo entre as duas edições, e inclui um guia que visa a facilitar a disponibilidade de opiáceos.*

*O Instituto Nacional de Câncer espera que **O Alívio da Dor do Câncer** contribua decisivamente para que os pacientes brasileiros também se beneficiem de uma adequada prescrição de analgésicos, somando-se aos que com esta já contam, em todo o mundo.*

Para maiores informações, contate:

**INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER**  
**Coordenadoria de Ensino e Divulgação Científica**  
Rua do Rezende, 128 - Centro  
CEP 20231-092 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil  
Tel.: (021)242-1122 (ramal 2396) - Fax.: (021)221-7983  
E-mail: rbc@inca.org.br