

PAULA PHILBERT LAJOLO

***OMISSÃO DO SEGUNDO DIA DA
MEDICAÇÃO ANTIEMÉTICA COMO
ESTRATÉGIA PARA A REDUÇÃO DO
CUSTO DA PROFILAXIA DE NÁUSEAS
E VÔMITOS INDUZIDOS POR
QUIMIOTERAPIA: RESULTADOS DE UM
ESTUDO FASE III***

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do
título de Doutor junto à Disciplina
de Clínica Médica.

São Paulo
2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

PAULA PHILBERT LAJOLO

***OMISSÃO DO SEGUNDO DIA DA
MEDICAÇÃO ANTIEMÉTICA COMO
ESTRATÉGIA PARA A REDUÇÃO DO
CUSTO DA PROFILAXIA DE NÁUSEAS
E VÔMITOS INDUZIDOS POR
QUIMIOTERAPIA: RESULTADOS DE UM
ESTUDO FASE III***

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade Federal
de São Paulo para obtenção do
título de Doutor junto à Disciplina
de Clínica Médica.

Orientador Prof. Dr. Auro Del
Giglio

São Paulo
2008

Lajolo, Paula Philbert

Omissão do segundo dia da medicação antiemética como estratégia para a redução do custo da profilaxia de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia: resultados de um estudo fase III. / Paula Philbert

Lajolo -- São Paulo, 2008.

viii, 69f

Tese (Doutorado) Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação.

Título em inglês: The omission of day 2 of Antiemetic Medications is a cost saving strategy for improving chemotherapy-induced nausea and vomiting control: Results of a randomized phase III trial

1. Antineoplásicos/AE 2. Antieméticos 3. Taquifilaxia 4. Náusea /CI
5. Vômito/CI

Dedicatória

Á toda minha querida família atual e a que esta por vir.

Agradecimentos

A todos aqueles pacientes que com seu carinho justificam e reforçam diariamente minha escolha profissional.

À equipe do CACON e Hospital Mário Covas e CEPHO pela enorme colaboração paciência e carinho.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	vii
Lista de Tabelas	viii
1- INTRODUÇÃO.....	1
2- FISIOPATOLOGIA DA NÁUSEA E VÔMITOS INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA (NVIQ).....	1
3- SÍNDROMES EMÉTICAS.....	3
4- FATORES DE RISCO PARA NVIQ.....	4
5- DROGAS ANTIEMÉTICAS.....	6
5.1- Corticosteróides.....	8
5.2- Bloqueadores dos receptores de serotonina.....	8
5.3- Bloqueadores NK-1.....	10
5.4- Antagonistas dopamina.....	11
5.5- Canabinoides.....	12
5.6- Benzodiazepínicos.....	12
6- ASSOCIAÇÃO DE DROGAS	13
7- DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA PROFILAXIA DE NVIQ.....	14
8- ALGORÍTIMO PARA PROFILAXIA DE NVIQ.....	17
9- PERSPECTIVAS FUTURAS.....	18
9.1- Novas drogas-AS 8112.....	18
9.2- Farmacogenômica.....	18
9.3- Associação de drogas.....	19
9.4- Aspectos econômicos e Aderência às diretrizes.....	19
10- BIBLIOGRAFIA.....	21
11- PUBLICAÇÃO Omission of day 2 of antiemetic medications is a cost saving strategy for improving chemotherapy-induced nausea and vomiting control: Result of a randomized phase III trial”.....	28

11.1-	Resumo.....	29
11.2-	Summary.....	30
11.3-	Introduction.....	32
11.4-	Patients and Methods.....	33
11.5-	Results.....	36
11.6-	Discussion.....	39
11.7-	References.....	43

12- ANEXOS

46

12.1- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

12.2- TERMO DE CONSENTIMENTO

13.3- QUESTIONÁRIO FLIE

LISTA DE ABREVIATURAS

ASCO	American Society of Clinical Oncology
AP	Área Postrema
CTZ	Chemoreceptor Trigger Zone
NTS	Núcleo do trato solitário
SNC	Sistema Nervoso Central
LCR	Líquido Cefalo-radquidiano
JEG	Junção Esôfago-Gástrica
NVIQ	Náuseas e Vômitos induzidos por quimioterapia
NCCN	National Cancer Comprehensive Network
NCI	National Cancer Institute
MSCSS	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
CINV	Chemotherapy Induced Nausea and vomiting
DCPNV	Delayed Complete Protection from Nausea and vomiting
ACPNV	Acute Complete Protection from Nausea and vomiting
QoL	Quality of Life
FLIE	Functional Living Index -Emesis

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classes de drogas antieméticas	8
Tabela 2	Diretrizes Internacionais para manejo de NVIQ	16
PUBLICAÇÃO		
Table 1	Baseline characteristics of the patients according to treatment group	37
Table 2	Emesis protection from day 2 to 5	38
Table 3	Emesis protection from day 2 to 5 in patients with acute CPNV	38
Table 4	Summary of adverse events	39

1-INTRODUÇÃO

Náusea e vômito aparecem entre os três sintomas mais temidos pelos pacientes oncológicos [1, 2]. Mesmo assim podem ser, e muitas vezes são subestimados e conseqüentemente subtratados pela equipe médica [3]. No paciente oncológico a emese pode ser causada tanto pelo próprio câncer (metástases cerebrais, hepáticas, oclusões intestinais), como também pelo seu tratamento (quimioterapia, radioterapia). O controle inadequado destes sintomas, além da piora da qualidade de vida pode levar a complicações como desidratação, distúrbios hidro-eletrolíticos, anorexia, desnutrição e Mallory-Weiss, com conseqüente elevação do custo, além de baixa aderência do paciente ao tratamento [4].

2-FISIOPATOLOGIA DA NÁUSEA E VÔMITO INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA (NVIQ)

Através de modelos animais foi proposta a existência de um sítio crítico no sistema nervoso central (SNC), localizado na medula oblongata, responsável pelo controle do vômito, denominado *centro coordenador do vômito* [5]. Esse complexo centro de conexões neuronais recebe estímulos oriundos de órgãos como o trato gastrintestinal, coração, sistema vestibular, estruturas corticais e da *chemoreceptor trigger zone* (CTZ). A *chemoreceptor trigger zone* (CTZ) é

uma área localizada na superfície dorsal da *medula oblongata* junto à extremidade caudal do 4º ventrículo, também chamada de Área Postrema (AP). Por ser isenta de barreira hematoencefálica, a CTZ mantém contato simultâneo com a circulação sistêmica e com o líquido cefalorraquidiano (LCR), funcionando como uma interface, cuja função é a detecção de substâncias tóxicas presentes na circulação [6]. Desta maneira, tanto toxinas exógenas quanto peptídeos endógenos são capazes de desencadear a emese. Estudos mais recentes em humanos confirmam, através da observação da expressão da proteína c-fos na medula oblongata, a existência de atividade neuronal intensa nesta região durante o vômito [7]. As principais vias de saída dos neurônios da AP/CTZ são o Núcleo do Trato Solitário (NTS) e o Núcleo Gelatinoso, que dão origem aos neurônios eferentes vagais, responsáveis pelo reflexo motor do vômito [6, 8].

O mecanismo eferente do vômito é sempre o mesmo, envolvendo a coordenação dos sistemas gastrointestinal e respiratório, independente da origem do estímulo emético [5]. O reflexo tem início com o relaxamento da musculatura gástrica seguida de contração retrógrada do intestino delgado proximal, fazendo com que seu conteúdo volte ao estômago. Este movimento retrógrado gera tamponamento da acidez do conteúdo gástrico antes que o mesmo atinja o esôfago e a cavidade oral. Alterações no tônus do esôfago fazem com que a junção esôfago gástrica (JEG) permaneça aberta permitindo a expulsão do conteúdo gástrico para o esôfago e cavidade oral após uma nova onda de contração retrógrada [9]. A força motora para a expulsão do conteúdo gástrico vem da musculatura respiratória (diafragma e musculatura abdominal), e a coordenação sincrônica com o controle respiratório faz com

que a glote permaneça fechada durante o ato reflexo do vômito, impedindo assim sua aspiração.

3-SÍNDROMES EMÉTICAS

O fato de nenhuma droga sozinha ter conseguido bloquear completamente a emese induzida pela quimioterapia, sugere a existência de um mecanismo complexo envolvendo várias vias neurotransmissoras. Atualmente classificamos NVIQ em quatro síndromes clínicas, de acordo com o momento em que o início dos sintomas é observado:

Emese antecipatória: Quando os sintomas se apresentam previamente à aplicação da droga. É considerada um reflexo condicionado, desencadeado por estímulos cognitivos vinculados a experiências negativas em ciclos anteriores.

Emese Aguda: Quando os sintomas se iniciam dentro das 24hs subseqüentes à aplicação da droga. O principal mecanismo de ação é a ativação vagal pela serotonina liberada pelas células enterocromafins do tracto gastrintestinal , após a administração dos agentes neoplásicos [10] [11].

Emese Tardia: Quando os sintomas se iniciam após as 24 h subseqüentes à aplicação da droga, podendo perdurar por até 3 dias. Apesar da participação da serotonina, o principal mecanismo de ação é a ativação dos receptores NK-1 no SNC pela substância P. A substância P é também liberada por células da mucosa do TGI [6, 12].

Emese Refratária: Aquela que acontece em pacientes adequadamente medicados, qualquer momento após aplicação de droga.

Outros neurotransmissores também podem estar envolvidos na modulação destas vias neurotransmissora principais, como por exemplo, Cortisol, Dopamina/ D2, histamina /H1, gastrina, norepinefrina, apomorfina, arginina-vasopressina, VIP, angiotensina II [13] [8, 14-16]. O mecanismo pelo qual existe a interação de todas estas vias ainda não é bem conhecido.

4-FATORES DE RISCO PARA NVIQ

A maior familiaridade com as síndromes eméticas possibilitou a identificação de fatores preditivos para o seu desenvolvimento. Existem fatores inerentes aos agentes antineoplásicos e fatores relacionados aos pacientes. A observação de que diferentes agentes antineoplásicos causavam diferentes

reações emetogênicas nos pacientes na ausência de profilaxia anti-emética levou a classificação das drogas em quatro níveis de emetogenicidade. Em 2006 a American Society of Clinical Oncology (ASCO) atualizou a classificação dos diversos agentes quimioterápicos de acordo com seu poder emetogênico em [17]:

Altamente emetogênicas: Induzem náuseas/vômitos em >90% dos pacientes. (Cisplatina; Streptozozina; Mecloretamina; Ciclofosfamida (doses >1500mg/m²); Carmustina; Dacarbazina; Dactinomicina)

Moderadamente emetogênicas: Induzem náuseas/vômitos em >70% dos pacientes. (Oxaliplatina;; Citarabina (doses >1g/m²); Carboplatina; Ifosfamida; Ciclofosfamida (doses<1500mg/m²); Doxorubicina; Daunorubicina; Epirrubicina; Idarrubicina; Irinotecan)

Pouco emetogênicas: Induzem náuseas/vômitos em 10-70% dos pacientes. (Paclitaxel ;Docetaxel; Mitoxantrone; Topotecano; Etoposide; Premetrexate; Metotrexate; Mitomicina; Gecitabina; Citarabina (doses <1g/m²); Fluouracil; Bortezomib; Cetuximab; Transtuzumabe)

Minimamente emetogênicas: Induzem náuseas/vômitos em 10 % dos pacientes. (Bevacizumab; Bleomicina; Bussulfan; 2-Clorodeoxiadenosina; Fludarabina; Rituximab; Vimblastina; Vindesina; Vincristina)

Em relação à associação de agentes antineoplásicos, não existe nenhuma classificação e a maioria das diretrizes orienta direcionar a profilaxia antiemética de acordo com o agente de maior emetogênicidade. No entanto sabemos que alguns esquemas quimioterápicos resultantes da combinação de dois agentes classificados como moderadamente emetogênicos, causam emese semelhante a esquemas altamente emetogênicos. Fatores inerentes aos pacientes são também importantes fatores preditivos para o desenvolvimento da NVIQ: Sexo feminino, pacientes jovens, história de cinetose, e emese mal controlada em ciclos anteriores são considerados fatores de risco, enquanto o etilismo é considerado fator protetor [18]. Em relação à emese tardia, o controle da emese aguda constitui o principal preditor de boa resposta [18].

5-DROGAS ANTIEMÉTICAS

O desenvolvimento das drogas antieméticas (Tabela 1) ocorreu paralelamente ao mapeamento das substâncias envolvidas no controle da emese, dando origem a esquemas mais racionais para o controle da NVIQ. Atualmente, três classes de drogas são consideradas de alta eficácia no

controle da NVIQ, a saber: os antagonistas 5HT-3, os corticosteróides e os antagonistas NK-1.

Tabela 1: Classes de drogas antieméticas.

CLASSES DE DROGAS	PREÇOS (em Reais) (doses únicas) (para 70 kg)	EFEITOS COLATERAIS MAIS COMUNS
ANTAGONISTAS 5HT-3		
1a geração		
-Ondasetron (Zofran) (doses 24mg vo; 0.15mg/kg/dia ev)	vo:165 ev 146	Cefaléia Constipação Rash cutâneo
-Granisetron (Kytrill) (doses vo 2mg; 0.01mg/kg/dia ev)	vo: 80.6	Elevação TGO/TGP
-Dolasetron (Anzimet) (doses 100mg vo;1.8mg/kg/dia ev)	Indisponível	
-Tropisetron (Novoban) (doses 5mg vo; 5mg ev)	Indisponível	
2a geração		
-Palonosetron (Aloxi) (doses 0025mg ev)	ev: 552.8	
Metoclopramida (altas doses)		
(dose >100mg/dia)		
BLOQUEADORES NK-1		
Aprepitant (Emend) (dose 125mg D1,80mg D2-D3 vo)	vo:528.1	Soluços Astenia/Fadiga/anorexia constipação/diarréia Reduzir de 50% dose de corticoide
CORTICOSTERÓIDES		
Dexametasona (Decadron) (doses 8-20mg/dia vo ou ev)	vo: 2.0 /cp (4mg) ev 7.7/ amp (4mg)	Euforia/Insônia Intolerância á glicose
ANTAGONISTAS DA		

DOPAMINA**Fenotiazidas**

(Não existem dados para utilização NVIQ)

(doses 10-30 mg/dia/vo)

-Proclorperazina

-Prometazina (Fenergan)

-Clorpromazina (Amplictil)

Reações extrapiramidais
Sedação (Principalmete as
fenotiazidas e butirofenonas com
penetração em SNC

Butirofenonas

-Haloperidol (Haldol) vo:0.2/ cp(1mg);
(dose 0.5-5mg/dia vo; 1.5-10mg/dia
sc) ev 3.8 /amp(5mg)

-Droperidol (Inapsine)

(dose 2.5mg/dia sc)

-Domperidona (Motilium) 2.4 /cp (20mg)

(dose 20-120mg/dia vo)

Benzamidas

-Metoclopramida (Plasil) vo:0.3/ cp(10mg);
(doses 10-100mg/dia vo/ev) ev 1.1 /amp(10mg)

CANABINOIDES

-9THC (Dronabinol)

Disforia/Alicinações/Sedação

Nabilona

Desorientação/Xerostomia

BENZODIAZEPÍNICOS

-Lorazepan (Lorax)

(dose 0.5-1mg vo)

Sedação/Amnesia

-Diazepan (menos usado devido a
meia vida longa)

5.1 Corticosteróides

Os corticosteróides possuem efeito anti-emético tanto como agente único quanto em combinação com outras drogas. Em 2000, uma meta-análise confirmou o benefício da associação dos corticosteróides aos diversos esquemas antieméticos (bloqueadores serotoninérgicos, metoclopramida e o aprepitant) [19].

5.2. Antagonistas do receptor de Serotonina (5HT-3)

O primeiro antagonista serotoninérgico foi aprovado em 1993. Todos os quatro antagonistas 5HT-3 de 1ª geração (Ondasetron, Granisetron, Tropisetron e Dolasetron) , apesar de meia-vida diferentes (Ondasetron=4hs, Tropisetron=8hs, Granisetron=9hs e Dolasetron=7hs), possuem eficácia semelhante se utilizados por via oral ou parenteral respeitadas as equivalências biológicas, e doses únicas diárias são preferíveis a doses menores e repetitivas [17]. Diversas meta-análises confirmam a equivalência dos bloqueadores 5HT-3 de 1ª geração na prevenção da fase aguda da NVIQ [20, 21].

A eficácia no controle da emese tardia difere da eficácia destas mesmas drogas no controle da emese aguda. Enquanto o controle da emese aguda ocorre em 70-80% dos pacientes recebendo cisplatina, o controle tardio varia

em torno de 30-40% [22]. Duas metanálises se propuseram a responder a questão do benefício da manutenção do uso de antagonistas 5HT-3 além das 24 hs iniciais pós quimioterapia em pacientes submetidos a quimioterapia alta ou moderadamente emetogênica [21, 23]. Foram incluídos em ambas metanálises, estudos que tivessem comparado a manutenção de antagonistas 5HT-3 (na grande maioria o Ondasetron) +/- dexametasona á placebo ou dexametasona. A primeira metanálise, realizada pelo grupo de Ontário-Canadá [21] concluiu que a manutenção dos antagonistas 5HT-3 por mais que 24hs resultava em benefício absoluto de 4,6% . Posteriormente, a metanálise conduzida por *Gelig et al* [23] confirma o achado prévio de que apesar de existir benefício na manutenção da medicação *versus* placebo (8,2%), esse benefício não é clinicamente significativo, e além disso, em análise comparativa entre manutenção de antagonistas 5HT-3 + dexametasona *versus* dexametasona sozinha, a associação não demonstrou benefício, não sendo portanto indicada.

No entanto, antes de generalizarmos e concluirmos que não existe nenhum papel para os antagonistas 5HT-3 na fase tardia da NVIQ algumas observações devem ser feitas.

Será que a avaliação de estudos envolvendo cisplatina e agentes moderadamente emetogênicos, com padrões emetogênicos sabidamente diferentes [24, 25], não poderia levar a conclusões equivocadas? Será que podemos extrapolar os resultados obtidos com ondasetron (droga utilizada na grande maioria dos estudos) para todos os outros antagonistas 5HT-3?[26]. Existem por exemplo estudos randomizados, que demonstraram benefício da

manutenção do Granisetron em pacientes submetidos à quimioterapia com esquemas classificados como moderadamente emetogênicos . Yalcin et al, estudando pacientes recebendo esquemas quimioterápicos moderadamente emetogênicos, observou um controle antiemético completo em 73% dos pacientes recebendo granisetron *versus* 38,8% nos pacientes que receberam ondasetron ou tropisetron para controle da fase tardia, sugerindo maior atividade do Granisetron no controle da emese tardia induzida por agentes moderadamente emetogênicos [27].

Em 2003, surgiu a 2ª geração dos bloqueadores de serotonina, sendo o único disponível atualmente, o Palonosetron. O Palonosetron possui meia vida plasmática maior e afinidade maior pelos receptores 5HT3 *“in vitro”*, se comparado à 1ª geração . Nos estudos iniciais, o palonosetron apresentou eficácia não inferior no controle da emese aguda (end point primário dos estudos) e superior no controle da emese tardia (end point secundário) induzida por agentes de moderado poder emetogênico se comparada aos “setrons” de 1ª geração [28]. Para regimes contendo drogas altamente emetogênicas como cisplatina, o palonosetron não se mostrou superior às drogas de 1ª geração [29].

5.3. Bloqueadores NK-1

Após a descoberta da participação da *substância P* no mecanismo desencadeante da NVIQ, e da percepção de que o bloqueio do receptor NK-1

era capaz de prevenir a emese, principalmente a fase tardia, foram desenvolvidos bloqueadores NK-1 com potencial terapêutico no controle da NVIQ. Atualmente o único disponível é o Aprepitant, que antagoniza os efeitos da *substância P* através do bloqueio dos *receptores NK-1* no Sistema Nervoso Central [30]. Sua eficácia é potencializada se associado aos antagonistas serotoninérgicos e corticosteróides [31]. Estudos iniciais da associação de antagonistas NK-1 aos corticosteróides e á antagonistas 5HT-3 demonstraram eficácia de 80% na prevenção da emese aguda e tardia induzida por cisplatina [32, 33]. Apesar de o Aprepitant ocasionado um grande avanço no controle da NVIQ, e ser aprovado desde 2003 pelo FDA, sua utilização em nosso meio é bastante limitada devido ao seu custo elevado.

5.4 Antagonistas da Dopamina

Apesar de constituírem a classe de drogas mais antiga usada no combate á NVIQ, apresentam índices terapêuticos inferiores as drogas mais modernas.

Os bloqueadores dopaminérgicos apresentam efeito anti-emético através do bloqueio dos receptores D2 no SNC. Este efeito é dose dependente e devido ao seu perfil de toxicidade, representado principalmente pelos efeitos extra-piramidais, e da descoberta de bloqueadores específicos serotoninérgicos com perfil de toxicidade mais seguro e com maior eficácia, não são considerados como 1ª opção na profilaxia da NVIQ. Podem ser usados como adjuvantes ou no resgate de pacientes que apresentem emese refratária.

A maioria dos estudos dos efeitos destas drogas na NVIQ avaliou o Haloperidol, a Domperidona ou a Metoclopramida [34].

5.5 Canabinoides

O efeito antiemético dos canabinóides foi avaliado inicialmente em pacientes recebendo quimioterápicos de moderado poder emetogênico. Especula-se que seu sítio de ação sejam receptores centrais (CB1 e CB2). Em 2001 uma meta-análise avaliou o papel dos canabinoides no controle da NVIQ e concluiu que são discretamente superiores aos antagonistas da dopamina, porém com efeitos colaterais potencialmente graves [35]. Devido a seu perfil de toxicidade não existe nenhum fármaco desta classe liberado para uso antiemético.

5.6 Benzodiazepínicos

Seus efeitos adjuvantes no controle da NVIQ estão mais relacionados às suas propriedades ansiolíticas e amnésicas do que propriamente anti-emética.

Desta maneira, constituem uma boa opção na prevenção da emese antecipatória [36]

6-ASSOCIAÇÕES DE DROGAS

A existência de um mecanismo multifatorial torna a associação de drogas uma estratégia interessante para melhorar o controle da NVIQ [18]. A adição de corticosteróides aos antagonistas 5HT-3 é capaz de aumentar a proteção antiemética em 16% tanto na fase aguda quanto na tardia [19]. A dose de utilizada varia entre os diversos estudos. Em metanálise publicada em 2004 pelo Grupo Italiano de Pesquisa Antiemética, o uso de dexametasona *8mg* para esquemas moderadamente emetogênicos e *20mg* para esquemas contendo cisplatina foi sugerido. [37, 38]. Recentemente a adição de uma terceira droga, o Aprepitant à profilaxia da NVIQ, demonstrou um aumento de 8% no controle da emese aguda, e de 17% na emese tardia em relação ao braço controle que continha apenas antagonistas 5HT-3 associados á dexametasona, em pacientes submetidos à quimioterapia altamente emetogênica. [33, 39, 40].

O desenvolvimento paralelo de técnicas comportamentais, de relaxamento e acupuntura contribui também para o bem estar dos pacientes em quimioterapia. [41, 42].

Sendo assim, a profilaxia anti-emética nos dias de hoje é baseada na associação racional de drogas com diferentes mecanismos de ação direcionados às diversas vias envolvidas na fisiopatologia na NVIQ.

7-DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA A PROFILAXIA DE NVIQ

As recomendações que compõe os consensos são geralmente baseadas em evidências clínicas (Nível I, se possível), após extensa revisão da literatura e concordância entre os especialistas responsáveis por sua elaboração. O fato de serem baseadas em evidências clínicas não garante, no entanto, que serão seguidas, pois além de confiáveis devem ser acessíveis, claras e economicamente viáveis na prática clínica diária. Um estudo Italiano que avaliou a concordância entre as prescrições médicas e as diretrizes vigentes no período concluiu que apenas 56,3% e 45.9% dos pacientes recebendo quimioterapia moderadamente emetogênica recebiam a profilaxia recomendada para emese aguda e tardia, respectivamente [3] Observando a tabela 2, veremos que em algumas situações todas as diretrizes apresentam as mesmas orientações, como é o caso da profilaxia da emese induzida por quimioterápicos de alto poder emetogênico. Todas as diretrizes recomendam o uso de três drogas, a saber: Aprepitant 125mg dia 1, 80mg dia 2 e dia 3 + dexametasona 12mg dia 1, 8mg dia 2,dia 3,dia 4 + 5HT3-A dia1. O elevado grau de concordância entre as organizações é resultado do alto nível da evidência clínica que embasa esta orientação. Em relação a profilaxia para quimioterápicos moderadamente emetogênicos, as recomendações são menos homogêneas, devido a heterogeneidade dos estudos existentes que não permitem estabelecer superioridade de um esquema anti-emético em relação aos outros.

O controle da emese antecipatória se baseia no controle adequado da NVIQ nos ciclos anteriores. Apesar da falta de estudos prospectivos, terapias comportamentais de dessensibilização e associação de benzodiazepínicos à profilaxia anti-emética estão indicados [36]. Mesmo adequadamente medicados, 5-10% dos pacientes irão apresentar Emese Refratária, de maneira que todos os pacientes devem ser orientados e sempre que necessário tratados precocemente. Diferentes abordagens podem ser utilizadas e individualizadas para cada paciente. O uso de antagonistas 5HT-3 diferentes daquele administrado e a adição de outros agentes antieméticos como os antagonistas da dopamina e os benzodiazepínicos são as estratégias sugeridas, ainda que na ausência de evidência clínica [43].

Tabela 2: Diretrizes internacionais para o manejo de NVIQ

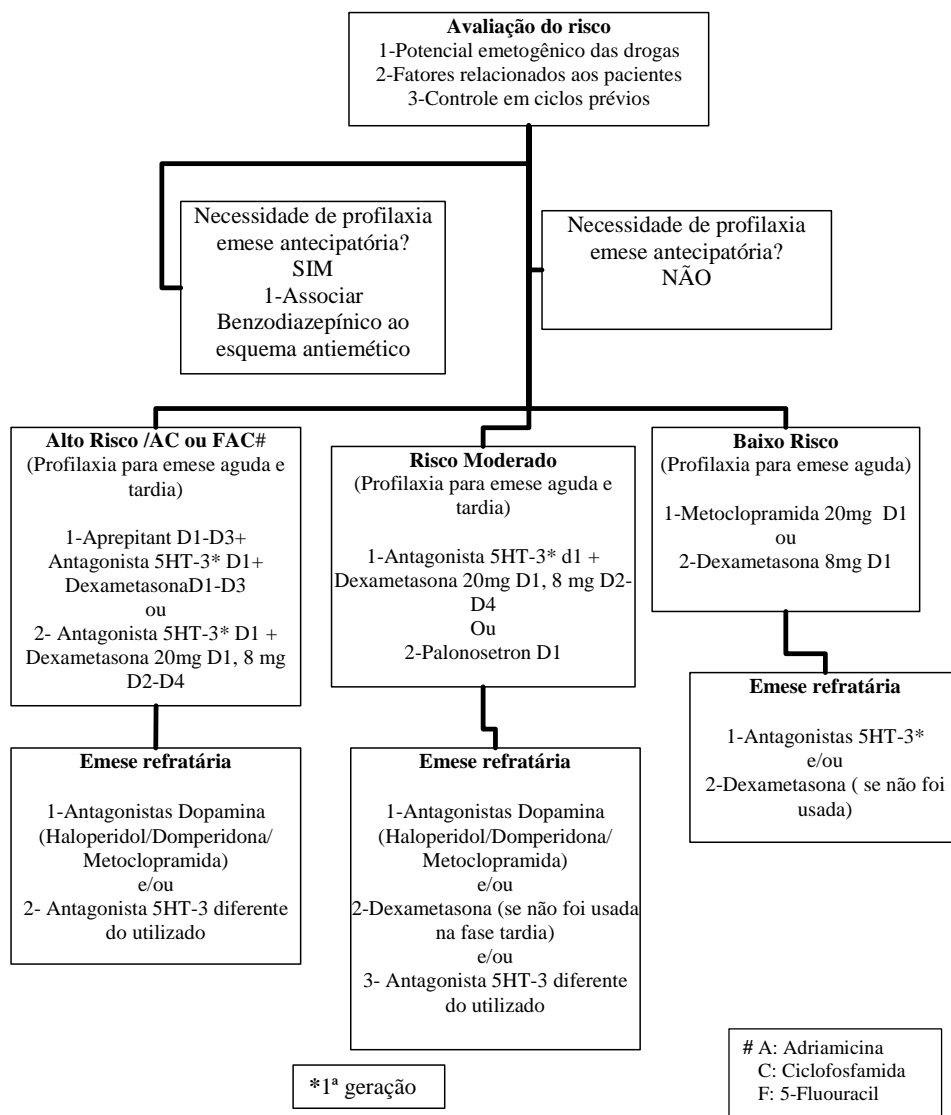
	Protocolos	Nível evidência	Preço em Reais (46)
Quimioterapia altamente emetogênica			
NCCN	(Aprepitant 125mg d1	*Nível I (32)(38)	
ASCO	80 mg d2 e d3 +		
NCI	dexametasona 12mg d1,		755.0
MSCSS	8mg d2,d3 e d4 + 5HT3-A) * +/- lorazepan		
Quimioterapia moderadamente emetogênica			
	(5HT3-A + dexametasona 12mg d1, 8mg d2,d3 e d4)*	*Nível I (19)(23)	227.0
	+/- lorazepan		
	OU		
NCCN	(Palonosetron d1)& OU	&Nível II (27)(28)	552.0
	(Aprepitant 125mg d1 80 mg d2 e d3 + dexametasona 12mg d1, 8mg d2,d3 e d4 + 5HT3-A) ** +/- lorazepan	**Nível II. Regime com aprepitant deve ser considerado para ptes recebendo AC/FAC(39)	755.0
	(Aprepitant 125mg d1 80 mg d2 e d3 + dexametasona 12mg d1, 8mg d2,d3 e d4 + 5HT3-A) **	**Nível II. Regime com aprepitant deve ser considerado para ptes recebendo AC/FAC (39)	755.0
ASCO	OU		
	(5HT3-A d1 + dexametasona d1-d4)*	*Nível I (19)(23)	227.0
	OU		
	(5HT3-A d1-d4 + dexametasona d1)#	#(19)(23)	334.0
	(Palonosetron d1)& OU	&Nível II (27)(28)	552.0
NCI	(5HT3-A d1 + dexametasona d1-d4)*	*Nível I(19)(23)	227.0
	(5HT3-A d1 + dexametasona d1-d4)*	*Nível I(19)(23)	227.0
	OU		
MSCSS	(Palonosetron d1)& OU	&Nível II(27)(28)	552.0
	(5HT3-A d1-d4 + dexametasona d1)#	#(19)(23)	334.0
Quimioterapia pouco emetogênica			
NCCN/ASCO	Dexametasona 8mg d1	consenso entre	
NCI/MSCSS		especialistas	15.5

NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ASCO: American Society of Clinical Oncology; NCI :National Cancer Institute; MSCSS: Multinational Association of Supportive Care in Cancer; 5HT3-A: Antagonistas 5HT3

Todos 5HT3-A são considerados equivalentes tanto em eficácia quanto em toxicidade respeitadas as equivalências de dose. Para o cálculo de preço o Zofran foi utilizado, e a dose foi estimada para 70 kg.

O algoritmo abaixo sintetiza as informações discutidas no texto e sugere uma abordagem prática para a prevenção da NVIQ.

8-ALGORITMO PARA PROFILAXIA NVIQ



9-PERPECTIVAS

Apesar do progresso observado nos últimos 15 anos, uma pequena, porém significativa porcentagem de pacientes não apresenta controle adequado da NVIQ. Estratégias baseadas na identificação de novos compostos, otimização das associações de compostos já conhecidos e melhora na identificação dos pacientes em risco através da farmacogenômica estão sendo avaliadas. Algumas destas estratégias estão descritas abaixo;

9.1.Novas drogas : AS-8112: O AS-8112 é um composto com atividade anti-dopaminérgica e anti-serotonérgica, que funciona como um antagonista de amplo espectro. Em modelos animais foi capaz de bloquear a emese causada por diversos estímulos, inclusive Cisplatina e Ciclofosfamida [44].

9.2.Farmacogenômica: A enzima hepática CYP2D6, responsável pelo metabolismo do Ondasetron, Tropisetron e Dolasetron está sujeita a polimorfismos genéticos que originam fenótipos diferentes de metabolizadores. Recentemente foi observado pior controle de NVIQ no subgrupo de pacientes com fenótipo ultra-metabolizadores [45].

9.3-Associação de drogas: Estudo fase II da associação de Palonosetron + Dexametasona + Onlzapine mostrou resultados promissores no controle da emese aguda e tardia em pacientes submetidos à quimioterapia alta e moderadamente emetogênica [46]. O uso de gabapentina 300mg 3x/dia mostrou melhora da náusea em pacientes submetidos a quimioterapia moderadamente emetogênica [47]. A associação de Palonosetron com doses únicas de Aprepitant foi explorada em um estudo piloto e obteve proteção completa de emese tardia em 93% dos pacientes [48] Recentemente um estudo fase II mostrou que a suspensão da medicação antiemética nas primeiras 24hs poderia melhorar o controle da emese tardia em pacientes submetidos à quimioterapia alta e moderadamente emetogênica, provavelmente por diminuir a taquifilaxia induzida pela exposição repetida aos antagonistas 5HT-3 [49]. Este mesmo efeito foi posteriormente confirmado em outro estudo fase III, apresentado a seguir.

9.4-aspectos econômicos e aderência as diretrizes : Por último sabemos que uma maior aderência as diretrizes é capaz de melhorar a proteção antiemética de pacientes em quimioterapia [50]. O custo desta profilaxia é limitante em alguns países, de maneira que a redução dos custos poderia aumentar a prescrição da profilaxia anti-emética. : Estudo fase III mostrou que o controle da fase aguda da NVIQ com o uso de baixas doses de granisetron (0,5mg) não era inferior ao controle obtido com 32 mg de ondasetron, e proporcionava redução de 80% no custo [51]. Outro estudo avaliou a associação de granisetron baixa dose (0,5mg) com dexametasona 20 mg e obteve também resultados promissores [52].

Apresentamos a seguir os resultados de um estudo fase III que avalia o efeito da taquifilaxia induzida pela exposição repetitiva aos antagonistas 5HT₃, no controle da emese tardia induzida por quimioterápicos alta e moderadamente emetogênicos :”Omission of day 2 of antiemetic medications is a cost saving strategy for improving chemotherapy induced nausea and vomiting control: Results of a randomized phase III trial.”

10-BIBLIOGRAFIA

1. Grunberg, S.M., et al., *Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics*. *Cancer*, 2004. **100**(10): p. 2261-8.
2. de Boer-Dennert, M., et al., *Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists*. *Br J Cancer*, 1997. **76**(8): p. 1055-61.
3. *Antiemetic prescription in Italian breast cancer patients submitted to adjuvant chemotherapy*. *Support Care Cancer*, 2003. **11**(12): p. 785-9.
4. Aapro, M., *Optimising antiemetic therapy: what are the problems and how can they be overcome?* *Curr Med Res Opin*, 2005. **21**(6): p. 885-97.
5. Miller, A.D., *Central mechanisms of vomiting*. *Dig Dis Sci*, 1999. **44**(8 Suppl): p. 39S-43S.
6. Saito, R., Y. Takano, and H.O. Kamiya, *Roles of substance P and NK(1) receptor in the brainstem in the development of emesis*. *J Pharmacol Sci*, 2003. **91**(2): p. 87-94.
7. Miller, A.D., S. Nonaka, and J. Jakus, *Brain areas essential or non-essential for emesis*. *Brain Res*, 1994. **647**(2): p. 255-64.
8. Edwards, C.M., *Chemotherapy induced emesis--mechanisms and treatment: a review*. *J R Soc Med*, 1988. **81**(11): p. 658-62.
9. Lang, I.M., S.K. Sarna, and W.J. Dodds, *Pharyngeal, esophageal, and proximal gastric responses associated with vomiting*. *Am J Physiol*, 1993. **265**(5 Pt 1): p. G963-72.
10. Cubeddu, L.X., *Mechanisms by which cancer chemotherapeutic drugs induce emesis*. *Semin Oncol*, 1992. **19**(6 Suppl 15): p. 2-13.

11. Cubeddu, L.X. and I.S. Hoffmann, *Participation of serotonin on early and delayed emesis induced by initial and subsequent cycles of cisplatin-based chemotherapy: effects of antiemetics*. J Clin Pharmacol, 1993. **33**(8): p. 691-7.
12. Diemunsch, P. and L. Grelot, *Potential of substance P antagonists as antiemetics*. Drugs, 2000. **60**(3): p. 533-46.
13. du Bois A , V.W., Wechsel U, Holy R, Schafefer W., *5-Hydroxyindolacetic acid (5-HIAA) and cortisol excretion as predictors of chemotherapy-induced emesis*. Br J Cancer, 1996. **74**(7): p. 1137-40.
14. Ann M. Berger, R.A.C.-S., *Adverse Effects of treatment*. DeVita:Cancer Principles and Practice. **7th edition**: p. Chapter 54.
15. Leslie, R.A., et al., *The neuropharmacology of emesis: the role of receptors in neuromodulation of nausea and vomiting*. Can J Physiol Pharmacol, 1990. **68**(2): p. 279-88.
16. Fredrikson M, H.T., Furst CJ, et al, *Nausea in cancer chemotherapy is inversely related to urinary cortisol excretion*. Br J Cancer, 1992. **65**: p. 779-80.
17. Kris, M.G., et al., *American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006*. J Clin Oncol, 2006. **24**(18): p. 2932-47.
18. Miller, M. and N. Kearney, *Chemotherapy-related nausea and vomiting - past reflections, present practice and future management*. Eur J Cancer Care (Engl), 2004. **13**(1): p. 71-81.
19. Ioannidis, J.P., P.J. Hesketh, and J. Lau, *Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence*. J Clin Oncol, 2000. **18**(19): p. 3409-22.
20. del Giglio, A., et al., *Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials*. Cancer, 2000. **89**(11): p. 2301-8.

21. Ontario, C.C., *Use of 5-HT₃ receptor antagonist in patients receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy*. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative, 2003(Practice Guideline Repor #12-3).
22. Aapro, M., *Granisetron: an update on its clinical use in the management of nausea and vomiting*. *Oncologist*, 2004. **9**(6): p. 673-86.
23. Geling, O. and H.G. Eichler, *Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications*. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(6): p. 1289-94.
24. Roila, F., et al., *Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment*. *Support Care Cancer*, 2002. **10**(2): p. 88-95.
25. Martin, M., *The severity and pattern of emesis following different cytotoxic agents*. *Oncology*, 1996. **53 Suppl 1**: p. 26-31.
26. McNulty, R., *Are all 5-HT₃ receptor antagonists the same?* *J Natl Compr Canc Netw*, 2007. **5**(1): p. 35-43.
27. Yalcin, S., et al., *Serotonin receptor antagonists in prophylaxis of acute and delayed emesis induced by moderately emetogenic, single-day chemotherapy: a randomized study*. *Am J Clin Oncol*, 1999. **22**(1): p. 94-6.
28. Gralla, R.J., Lichinister M, Van Der Vegt S, et al, *Palonosetron improves prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondasetron*. *Ann Oncol*, 2003. **14**: p. 1570-1577.
29. Aapro M, B.L., Lordick F, et al, *Palonosetron is effective in preventing acute and delayed chemotherapy induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy*. *Support Care Cancer*, 2003. **11**(391): p. (abst A17).

30. Navari, R.M., *Aprepitant: a neurokinin-1 receptor antagonist for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting*. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2004. **4**(5): p. 715-24.
31. Campos, D., et al., *Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist, MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone*. *J Clin Oncol*, 2001. **19**(6): p. 1759-67.
32. Van Belle, S., et al., *Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists, L-758,298 and MK-869*. *Cancer*, 2002. **94**(11): p. 3032-41.
33. Poli-Bigelli, S., et al., *Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America*. *Cancer*, 2003. **97**(12): p. 3090-8.
34. Jordan K, S.H., Aapro MS, *Comparative activity of antiemetics drugs*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2007. **61**: p. 162-175.
35. Tramer, M.R., et al., *Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review*. *Bmj*, 2001. **323**(7303): p. 16-21.
36. Triozzi, P.L., D. Goldstein, and J. Laszlo, *Contributions of benzodiazepines to cancer therapy*. *Cancer Invest*, 1988. **6**(1): p. 103-11.
37. *Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. Italian Group for Antiemetic Research*. *J Clin Oncol*, 1998. **16**(9): p. 2937-42.
38. Research, I.G.o.A., *Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide*. *J Clin Oncol*, 2004. **22**(4): p. 725-9.

39. Hesketh, P.J., et al., *The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin--the Aprepitant Protocol 052 Study Group*. J Clin Oncol, 2003. **21**(22): p. 4112-9.
40. Warr, D.G., et al., *Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy*. J Clin Oncol, 2005. **23**(12): p. 2822-30.
41. Dibble, S.L., et al., *Acupressure for nausea: results of a pilot study*. Oncol Nurs Forum, 2000. **27**(1): p. 41-7.
42. Molassiotis, A., *A pilot study of the use of progressive muscle relaxation training in the management of post-chemotherapy nausea and vomiting*. Eur J Cancer Care (Engl), 2000. **9**(4): p. 230-4.
43. Aapro, M.S., *How do we manage patients with refractory or breakthrough emesis?* Support Care Cancer, 2002. **10**(2): p. 106-9.
44. Yoshikawa, T., N. Yoshida, and M. Oka, *The broad-spectrum anti-emetic activity of AS-8112, a novel dopamine D2, D3 and 5-HT3 receptors antagonist*. Br J Pharmacol, 2001. **133**(2): p. 253-60.
45. de Wit, R., M. Aapro, and P.R. Blower, *Is there a pharmacological basis for differences in 5-HT3-receptor antagonist efficacy in refractory patients?* Cancer Chemother Pharmacol, 2005. **56**(3): p. 231-8.
46. Navari, R.M., et al., *A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier oncology group study*. Support Care Cancer, 2007. **15**(11): p. 1285-91.

47. Guttuso, T., Jr., J. Roscoe, and J. Griggs, *Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer*. *Lancet*, 2003. **361**(9370): p. 1703-5.
48. Herrington, J.D., A.D. Jaskiewicz, and J. Song, *Randomized, placebo-controlled, pilot study evaluating aprepitant single dose plus palonosetron and dexamethasone for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting*. *Cancer*, 2008. **112**(9): p. 2080-7.
49. Lajolo, P.P. and A. Del Giglio, *Skipping day 2 antiemetic medications may improve chemotherapy induced delayed nausea and vomiting control: results of two pilot phase II trials*. *Support Care Cancer*, 2006.
50. Mertens, W.C., et al., *Improving the care of patients with regard to chemotherapy-induced nausea and emesis: the effect of feedback to clinicians on adherence to antiemetic prescribing guidelines*. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(7): p. 1373-8.
51. del Giglio, A.Z., A;Mota A;Nicoletti AGB;Lopes, F;Buono ,LM;Franco,PAB;Blunk,V., *Reducing the costs of chemotherapy antiemetic prophylaxis:Results of a pilot single institution randomized double blind trial comparing standard dose ondasetron versus low dose granisetron*. *Acta Oncol.Bras.*, 2000. **20**(03): p. 121-126.
52. Moreno, J., M. Sahade, and A. del Giglio, *Low-dose granisetron for prophylaxis of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study*. *Support Care Cancer*, 2005. **13**(10): p. 850-3.

11- PUBLICAÇÃO: OMISSION OF DAY 2 OF ANTIEMETIC MEDICATIONS IS A COST SAVING STRATEGY FOR IMPROVING CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING CONTROL: RESULTS OF A RANDOMIZED PHASE III TRIAL

Paula P. Lajolo MD*, Beatriz de Camargo, MD, PhD **, Auro del Giglio MD, PhD, FACP***

* PhD student, Department of Internal Medicine, Federal University of São Paulo¹; ABC Foundation, School of Medicine, Santo André, Brazil.

** ABC Foundation, School of Medicine, Santo André, Brazil; Professor of the post-graduate course, Antonio Prudente Foundation, São Paulo, Brazil; Division of Experimental Medicine, National Cancer Institute, Rio de Janeiro, Brazil

*** ABC Foundation , professor of FMABC- School of Medicine, Santo Andre, Brazil; Division of Oncology, Hospital A. Einstein, São Paulo, Brazil

11.1 RESUMO

INTRODUÇÃO: Os antagonistas 5HT-3 e corticosteróides são drogas importantes no controle da emese induzida por quimioterapia. Apresentam controle de 50-80% da emese aguda porém controlam menos de 50% da emese tardia induzida por quimioterapia. Em estudo prévio realizado em nossa instituição, observou-se que o controle da emese tardia poderia ser melhorado com a omissão do segundo dia dos antagonistas 5HT-3. Reportamos aqui os resultados de um estudo fase III confirmando os achados prévios **PACIENTES**

E MÉTODOS: Estudo fase III randomizado e duplo-cego foi realizado na FMABC Santo André/Brasil. Pacientes submetidos a esquemas quimioterápicos alta e moderadamente emetogênicos pela 1ª vez receberam Ondasetron 16mg e Dexametasona 20 mg IV antes da quimioterapia no Dia 1. Foram então randomizados em dois grupos. Grupo A recebeu metoclopramida VO 10mg 8/8hs, Granisetron VO 0,5mg/dia, e dexametasona VO 8mg /dia por 2 dias, a partir do dia 2 (dias 2 e 3). Metoclopramida VO 10 mg 8/8 hs foi continuada no dia 4. Grupo B recebeu placebo no dia 2 e o mesmo esquema de drogas dia 3 e dia 4. Pacientes foram entrevistados no dia 1 e dia 6.

RESULTADOS: 73 pacientes foram incluídos no estudo. Os grupos foram bem balanceados em relação as suas características clínicas com exceção ao melhor controle da emese aguda no grupo A ($p=0,04$). Proteção completa de náusea e vômito tardios (do dia 2 ao 5), foi semelhante em ambos os grupos (30% vs. 32%; $p=0.5$). Em análise multivariada, tanto a proteção completa da emese aguda ($p=0.001$) quanto grupo de estudo ($p=0.06$) estavam independentemente relacionados à proteção completa da náusea e vômito

tardios. Selecionando apenas os pacientes que obtiveram controle completo da emese na fase aguda, pacientes do grupo B obtiveram maior proteção da emese tardia (85% vs 50% , $p=0,02$). **CONCLUSÃO:** A omissão da medicação antiemética no dia 2 representa uma estratégia para redução do custo da profilaxia da emese tardia induzida pela quimioterapia.

11.2 SUMMARY

BACKGROUND: Nausea and vomiting are important symptoms observed in cancer patients. In a previous study we showed that delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) control could be potentially improved by skipping the administration of a 5HT3-antagonist on day 2. We report here a trial confirming our previous findings. **PATIENTS/METHODS:** A phase-III-randomized-placebo-controlled trial was conducted in which patients received (IV) ondansetron 16mg, dexamethasone 20mg and ranitidine 50mg before highly/moderately emetogenic chemotherapy (day 1). Starting on day 2, all patients received metoclopramide 10mg PO q8 hours (days 2,3 and 4, Dexamethasone 8mg QD (days 2 and 3) and Ranitidine 150mg q12 hours (days 2 and 3). Patients were randomized to receive either Granisetron 0.5mg PO (days 2 and 3) (Group A) or Placebo instead for Granisetron on day 2 and Granisetron 0.5mg on day 3 and 4 (Group B) **RESULTS:** 73 patients were enrolled. Groups were similar regarding clinical characteristics, despite better control during the acute phase of CINV in group A ($p=0.04$). Complete delayed protection from nausea/vomiting (DCPNV) from day 2 to 5 was similar in both

groups. (30% vs. 32%; $p=0.5$). Analyzing DCPNV by logistic regression multivariate analyses, acute complete protection from nausea/vomiting (ACPNV) ($p=0.001$) and study group ($p=0.06$) were independently associated with DCPNV. Selecting patients who achieved ACPNV, we observed that group B had a superior DCPNV (85% vs 50%, $p=0.02$).

CONCLUSION: DCPNV can be improved just by skipping day 2 of 5HT3-antagonists. Future studies should compare this inexpensive strategy with NK1-antagonists or second generation 5HT3-antagonists.

Key words: delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting, tachyphylaxis, cost- saving regimen, antiemetics, Granisetron/administration and dosage

11.3 INTRODUCTION

Cancer is becoming one of the leading causes of mortality in our country [1], and the burden of cancer treatment and its side effects are becoming a serious public health problem for most countries around the world. One of the most feared side effects of chemotherapy is nausea and vomiting. Approximately 70 to 80% of patients receiving chemotherapeutic agents as part of their treatment will experience nausea and vomiting.[2] The consequences of uncontrolled nausea and vomiting may lead to medical complications, non-compliance with the prescribed treatment and a worse quality of life.[3-5]

Emesis due to chemotherapy is divided into three distinct phases: 1) acute, which occurs during the first 24 hours post-treatment; 2) delayed, which occurs after the first 24 hours and persists for up to 120 hours post-treatment; and 3) anticipatory, which occurs before treatment.[6]

Regimens containing 1st generation 5HT₃ antagonists in combination with corticosteroids control 80 % of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) but unfortunately less than 50% of delayed CINV.[7-9] One possible explanation for this disparity of efficacy of 5HT₃ receptor antagonists in acute versus delayed CINV control may be the tachyphylaxis phenomenon. In fact, there is some experimental evidence by Sjoqvist et al, who showed that in rats, at the intestinal level, serotonin may accumulate in the presynaptic space after exposure to 5HT₃-receptor antagonists and that inhibition of presynaptic serotonin uptake could circumvent tachyphylaxis to these medications. [10] Interestingly, our group conducted a previous non-randomized phase II study in which skipping 5HT₃ antagonists on day 2 after highly or moderately

emetogenic chemotherapy proved to be a safe strategy that might even have improved delayed CINV protection.[11] In that study, CINV protection occurred from day 2 to 5 in 23.1% of patients (95% CI:8 to 47%) in the group receiving 5HT3 antagonists on day 2 versus 61.9% (95% CI 38 to 81%) in the group to whom no 5HT3 antagonist was given on day 2. These results further suggest tachyphylaxis to 5HT3-receptor antagonists as the underlying mechanism to explaining the lower rate of delayed nausea and vomiting control in patients who received 5HT3-receptor antagonis on day 2. We report here the results of the first randomized trial exploring the effect of tachyphylaxis to 5HT3 antagonists as a strategy to improve delayed CINV protection.

11.4 PATIENTS AND METHODS

The Ethics Committee of Fundação ABC approved this study and each patient gave written informed consent prior to entry into the study and data collection. This was a prospective double-blind placebo-controlled study conducted at our institution from August 2006 to June 2007. Patients were randomized by an assistant pharmacist not involved in the study to one of the two study groups described below. To be included in this study, patients had to be older than 18 years of age and to be scheduled to receive moderately or highly emetogenic chemotherapy for the first time. Highly or moderately emetogenic chemotherapy regimens were defined as those containing cisplatin, doxorubicin or epirubicin at a dose equal to or higher than 60 mg/m², 50 mg/m² and 50 mg/ m², respectively [6, 12]. Exclusion criteria were: serum creatinine or direct bilirubin higher than 2 times the upper normal limit or an SGPT higher

than 3 times the upper normal limit, pregnancy, patients receiving radiation, patients with a history of brain metastasis or evidence of gastrointestinal obstruction, patients who regularly used corticosteroids or benzodiazepines or tricyclic antidepressants prior to the initiation of chemotherapy and who reported vomiting or the use of antiemetics in the 24 hours prior to the administration of chemotherapy.

All patients received (IV) ondansetron 16mg, dexamethasone 20mg and ranitidine 50mg before highly/moderately emetogenic chemotherapy on day 1, which was the protocol used at our institution for prevention of acute CINV, during the study period. Starting on day 2, all patients received metoclopramide 10mg PO q8 hours (days 2,3 and 4) Dexamethasone 8mg QD (days 2 and 3) and Ranitidine 150mg q12 hours (days 2 and 3). Patients were randomized to receive either Granisetron 0.5mg PO (days 2 and 3) (Group A) or Placebo instead for Granisetron on day 2 and Granisetron 0.5mg on day 3 and 4 (Group B). Granisetron was used because of its longer half life compared to ondansetron. All patients received their chemotherapy in the morning of day 1 (between 7:30-9:00 am), and Granisetron or placebo on day 2 was always started on the morning (8:00-8:30 am), 24 hours after chemotherapy. We defined vomiting as the elimination of gastric contents through the mouth, or retches, and considered two episodes to have occurred if one episode was separated by at least one minute from the other. Nausea was defined as the sensation of imminent vomiting. For patients with more than one nausea episode, we reported only the most severe one. Complete protection from nausea and vomiting (CPNV) was defined as the absence of any episode of nausea or vomiting and could be either acute (ACPNV), if referred to the first 24

hours after chemotherapy, or delayed (DCPNV), when referred to the period from days 2 through 5 after chemotherapy. Patients were evaluated on day 6 through a self-report diary where any emetic episode experienced during the whole study period was recorded. They also reported the side effects of the antiemetic medications. They were interviewed at this point for data accuracy and answered the Functional Living Index-Emesis (FLIE) questionnaire.

The FLIE questionnaire is a validated patient-reported measure of the impact of CINV on daily life [5, 13, 14]. It consists of an 18-question survey assessing the effect of CINV on quality of life (QoL) during the study period (11). For this questionnaire higher scores are indicative of a better control of CINV. Patients answered the FLIE questionnaire before study entry (day1) and on day 6.

We employed the chi-square test with Yates correction or the Fisher exact test to analyze discrete variables. Prognostic factors identified in univariate analysis were evaluated in a multivariate analysis using logistic regression. We used the NCSS statistical package (Kaysville, UT, USA; www.ncss.com) for the statistical calculations.

We estimated that with a total of 70 patients we could, with a type 1 error of 0.05 and a power of 0.8, detect a 35% difference in the proportion of patients experiencing DCPNV between arms, which was the difference observed in our previous study [11]

11.5 RESULTS

Between August 2006 and June 2007, 73 patients were enrolled in the study. Thirty-six patients were randomized to group A (Granisetron on day 2) and 37 to group B (placebo on day 2). Table 1 shows the clinical characteristics of the patients and the types of chemotherapy administered to them. The baseline characteristics of eligible patients, including known risk factors for CINV, were similar (gender, history of alcohol intake, age, and chemotherapy protocol). Unexpectedly, despite randomization the rates of acute CINV protection (ACPNV) were significantly superior in group A (22 patients in group A and 14 patients in group B, $p=0.046$). Table 2 shows the results for delayed CINV protection for both groups. Complete protection from nausea and vomiting, and vomiting alone, from day 2 to 5 occurs in 11 out of 36 (30%) and 25 out of 36 (69.5%) patients in group A versus 12 out of 37 (32%) and 26 out of 37 (70.3%) patients on group B ($p=0.5$ and $p=0.94$ respectively). On day 6, the FLIE score was 97.00 ± 7.96 for group B versus 101.90 ± 6.09 for group A ($p=0.83$).

TABLE 1: Baseline characteristics of the patients according to treatment group.

		GROUP A	GROUP B	p
		n= 36	n=37	
		n+/- SD	n+/- SD	
Age		52.44 +/- 10.3	50.27+/- 11.7	
Sex				
	female	35	33	p=0.17
	male	1	4	
Primary Tumor				
	breast	34	31	p=0.14
	others	2	6	
Chemotherapy				
	CDDP(100mg/m2)	2	6	p=0.14
	Doxorubicin(60mg/m2)	34	31	
Weight		60.5+/- 16.38	66.65+/- 11.25	
Smoking habit				
	Yes	14	12	p= 0.56
	No	22	25	
Alcoholism				
	Yes	1	2	p=0.57
	No	35	35	
CPNV during the acute phase				
	Yes	22	14	p=0.046
	No	14	23	

CPNV:Complete protection from Nausea and Vomiting; CDDP: Cisplatin

TABLE 2: Emesis protection from day 2 to 5.

	CPNV d2-d5 n (%)		CPV d2-d5 n (%)	
	YES	NO	YES	NO
GROUP A	11(30%)	25 (70%)	25(69.5%)	11(30.5%)
GROUP B	12 (32%)	24 (68%)	26(70.3%)	11(29.7%)
p	p=0.5		p=0.9	

CPVN: Complete protection from nausea and vomiting; CPV: Complete protection from vomiting

In order to account for the different rates of ACPNV, we analyzed delayed protection from nausea and vomiting (DCPNV) by logistic regression multivariate analysis, and observed that both ACPNV ($p=0.0001$) and study group ($p=0.06$) were independently associated with DCPNV. When we selected only patients who achieved ACPNV, complete protection from nausea and vomiting, and vomiting alone, from day 2 to 5 occurs in 11 out of 22 (50%) and 16 out of 22 (72.7%) patients in group A versus 12 out of 14 (85%) and 11 out of 13 (84.6%) patients on group B ($p=0.029$ and $p= 0.41$ respectively) (Table 3). Regarding these selected group of patients, who achieve ACPNV, the FLIE score was 97.00 ± 7.96 for group B versus 101.90 ± 6.09 for group A ($p= 0.83$). The FLIE score for patients with ACPNV was 119.88 ± 2.92 versus 99.67 ± 5.6 for patients without ACPNV ($p=0.003$).

TABLE 3: Emesis protection from day 2 to 5 in patients with acute CPNV

	CPNV d2-d5 n (%)		CPV d2-d5 n (%)	
	YES	NO	YES	NO
GROUP A	11(50%)	11(50%)	16(72.7%)	6(27.3%)
GROUP B	12 (85%)	2 (15%)	11(84.6%)	2(15.4%)
p	p=0.029		p=0.41	

CPVN: Complete protection from nausea and vomiting; CPV Complete protection from Vomiting

Table 4 shows the toxicities observed. Headache, weakness, xerostomia, sleepiness, insomnia and decreased appetite were the most frequent adverse symptoms reported by both groups. No serious events were observed and no patient discontinued medication due to adverse effect.

TABLE 4 Summary of adverse Events

Symptom observed	Group A (N)	Group B (N)
Decreased Appetite	13	18
Increased Appetite	10	5
Diarrhea	4	7
Constipation	8	9
Headache	24	20
Xerostomia	16	14
Weakness	18	22
Rash	4	0
Sleepiness	24	25
Insomnia	8	13
Depression	2	4
Decreased Urinary volume	2	2
Others	11	7

11.6 DISCUSSION

Delayed nausea and vomiting is well recognized as a common complication of many types of chemotherapy and appears to occur regularly in patients with poorly controlled acute emesis [15]. It is observed in approximately 80% of patients receiving high and moderate emetogenic chemotherapy [2]. Since these symptoms mostly occur in the outpatient setting the impact of delayed emesis may be underestimated by health care professionals. Delayed

emesis, however, definitely has a negative impact on quality of QoL and increases indirect costs such as loss of working hours by patients and their relatives [16-18].

Delayed CINV is difficult to prevent and unfortunately, despite reported encouraging results with the use of 5HT3 receptor antagonists in acute CINV control, their efficacy for delayed CINV is questionable.[19-21] In fact, regimens containing 5HT3 receptor antagonists in association with corticosteroids control less than 50% of the episodes of delayed CINV [22, 23]. It is possible that 5HT3 receptor antagonists given on successive days may induce tachyphylaxis, explaining their reduced efficacy [24]. Interestingly, Sjoqvist *et al*, in a study on rats showed that, at the intestinal level, serotonin may accumulate in the presynaptic space after exposure to 5HT3 receptor antagonists and that inhibition of presynaptic serotonin uptake could circumvent tachyphylaxis to these medications [10]. Therefore, tachyphylaxis to 5HT3 antagonists could contribute to the poor result obtained in delayed CINV control with these medications. The clinical introduction of the new neurokinin-1 receptor antagonist Aprepitant represented an important advance in the prevention of delayed CINV but, unfortunately, its high cost precludes its wider use in our underprivileged population of cancer patients [25]. Therefore, other less costly strategies to improve delayed emesis control should be pursued. Thus, on the basis of the encouraging results of a previous phase II trial conducted by our group [11], we decided to explore the tachyphylaxis to a 5 HT-3 antagonist in a randomized trial as a way to improve protection from delayed emesis. We randomized patients to receive or not 5HT-3 antagonists on day 2 after highly/moderately emetogenic chemotherapy given on day 1.

The difference in ACPNV observed between the two arms of the study cannot be explained by known prognostic factors as described in Table 1. One factor, however, that could be responsible for that difference was the different number of patients receiving cisplatin-based chemotherapy in the two study groups. Only eight patients received cisplatin in the study and six of them were in group B, a fact probably contributing to a better ACPNV in group A, since cisplatin may be more emetogenic than doxorubicin in the dosages used in this study [26, 27]. Therefore, in order to correct for this imbalance and to account for this important prognostic factor for the occurrence of delayed emesis, we performed an analysis in the subset of patients who achieved ACPNV. Interestingly, in the subset of patients who were emesis free in the first 24 hs, the percentage of patients who were also emesis free up to day 6 was significantly higher in group B (to which no Granisetron was given on day 2), as compared to group A.

Even though there was a significant difference in DCPNV in the group of patients who did not receive Granisetron on day 2, the FLIE score did not differ significantly between groups. The FLIE scores were statistically superior in patients who achieved ACPNV as compared to those who did not ($p=0.003$). It is possible that when we selected only patients who achieved ACPNV, even a statistically significant difference in DCPNV might not have had such an important impact on the FLIE scores measured six days after chemotherapy. Interestingly the NCI Clinical trial group from Ontario reported that patients completing the QoL questionnaires on day 3, were more likely to report deterioration in QoL than patients completing the same questionnaires on day 6

[28]. Therefore, future studies are needed to further define the impact of this strategy on delayed CINV protection and on the quality of life of patients

To our knowledge, this phase III randomized trial is the first to report that delaying the reintroduction of 5HT₃ receptor antagonists could, in fact, circumvent tachyphylaxis and become a feasible, well-tolerated and cost-saving alternative to improve protection from delayed emesis. Future studies are necessary to compare this strategy with the use of more costly antiemetic medications such as Aprepitant and/or newer and more expensive 5HT₃ antagonists with longer half-lives such as Palonosetron

11.7 REFERENCES

1. Silva, B., *Epidemiologia & Saúde*, ed. R. Almeida. 2003. 293.
2. Berger AM, C.-S.R., *Nausea and Vomiting*. 7th ed. Cancer: Principles & Practice of Oncology, ed. H.S. DeVita VT Jr, Rosemberg SA. 2004, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Aapro, M., *Optimising antiemetic therapy: what are the problems and how can they be overcome?* *Curr Med Res Opin*, 2005. **21**(6): p. 885-97.
4. Ballatori, E. and F. Roila, *Impact of Nausea and Vomiting on Quality of Life in Cancer Patients During Chemotherapy*. *Health Qual Life Outcomes*, 2003. **1**(1): p. 46.
5. D, O., *Impact of nausea and Vomiting on Health-Related Quality of Life*. *Management of Nausea and Vomiting in Cancer and Cancer Treatment*, ed. H. P.J. 2005, MA: Jones and Bartlett
6. Kris, M.G., et al., *American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(18): p. 2932-47.
7. Ioannidis, J.P., P.J. Hesketh, and J. Lau, *Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence*. *J Clin Oncol*, 2000. **18**(19): p. 3409-22.
8. Aapro, M., *Granisetron: An update on its clinical use in the management of nausea and vomiting*. *the Oncologist*, 2004. **9**: p. 673-689.
9. Hesketh, P.J., *Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting*. *Cancer Invest*, 2000. **18**(2): p. 163-73.
10. Sjoqvist A, C.J., Jodal M, Lundgren O, *Actions of serotonin antagonist on cholera-toxin-induced intestinal fluid secretion*. *Acta Physiol Scand*, 1992. **145**: p. 229-237.
11. Lajolo, P.P. and A. Del Giglio, *Skipping day 2 antiemetic medications may improve chemotherapy induced delayed nausea and vomiting control: results of two pilot phase II trials*. *Support Care Cancer*, 2006.
12. Hesketh, P.J., et al., *Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy*. *J Clin Oncol*, 1997. **15**(1): p. 103-9.
13. Martin AR, P.J., Cai B et al., *Validation of 5-day recall version of the functional Living Index-Emesis (FLIE) quality of life questionnaire for chemotherapy induced emesis*. *Qual Life Res*, 2000. **9**(11).

14. Decker, G.M., E.S. DeMeyer, and D.L. Kisko, *Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy*. J Support Oncol, 2006. **4**(1): p. 35-41, 52.
15. Roila, F., et al., *Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment*. Support Care Cancer, 2002. **10**(2): p. 88-95.
16. R, D., *Persistent Problems in Emesis Control*. 1st ed. Management of Nausea and Vomiting in Cancer and Cancer Treatment, ed. H.P. J. 2005, MA: Jones and Bartlett 181-195.
17. Ballatori E, R.F., Ruggeri B, Porrozzì S, Iannopollo M, Soru G, Daniele B, Locatelli MC, Pellissier J, Deuson R, *The coast of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Italy*. Support Care Cancer, 2007. **15**: p. 31-38.
18. Bloechl-Daum, B., et al., *Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment*. J Clin Oncol, 2006. **24**(27): p. 4472-8.
19. Yalcin, S., et al., *Serotonin receptor antagonists in prophylaxis of acute and delayed emesis induced by moderately emetogenic, single-day chemotherapy: a randomized study*. Am J Clin Oncol, 1999. **22**(1): p. 94-6.
20. Ontario, C.C., *Use of 5-HT₃ receptor antagonist in patients receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy*. Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative, 2003(Practice Guideline Report #12-3).
21. Aapro, M., *Granisetron: an update on its clinical use in the management of nausea and vomiting*. Oncologist, 2004. **9**(6): p. 673-86.
22. Kris, M.G., et al., *Consensus proposals for the prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic-risk chemotherapy*. Support Care Cancer, 2005. **13**(2): p. 85-96.
23. research, T.I.g.f.A., *Dexamethasone alone or in combination with ondasetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy*. N Engl J Med, 2000. **342**: p. 1554-1559.
24. Fox SM, E.L., Cox E, Pawell N, Abdy A, *Ondasetron versus ondasetron, dexamethasone, and chlorpromazine in the prevention of nausea and vomiting associated with multiple day cisplatin chemotherapy*. J Clin Oncol, 1993. **11**: p. 2391-2395.
25. Gralla RJ, d.W.R., Herrstedt J, Carides AD, Iannus J, Guoguang-Ma J et al, *Antiemetic efficacy of the neurokinin-1 antagonist, aprepitant, plus a 5HT₃*

antagonist and a corticosteroids in patients receiving anthracycline or cyclophosphamide in addition to high-dose cisplatin: analysis of combined data from two phase III randomized clinical trials. *Cancer*, 2005. **104**: p. 864-868.

26. Hesketh, P.J., *Defining the emetogenicity of cancer chemotherapy regimens: relevance to clinical practice.* *Oncologist*, 1999. **4**(3): p. 191-6.

27. Hesketh, P.J., et al., *Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists.* *Eur J Cancer*, 2003. **39**(8): p. 1074-80.

28. Pater, J., et al., *Effects of altering the time of administration and the time frame of quality of life assessments in clinical trials: an example using the EORTC QLQ-C30 in a large anti-emetic trial.* *Qual Life Res*, 1998. **7**(3): p. 273-8.

12-ANEXOS

12.1- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA



São Paulo, 18 de maio de 2007.
CEP 0452/07

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) PAULA PHILBERT LAJOLO

Co-Investigadores: Auro del Giglio (orientador)

Disciplina/Departamento: Clínica Médica/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Ensaio prospectivo duplo-cego randomizado da avaliação do efeito da taquifilaxia induzida pela exposição repetitiva a antagonistas 5HT3, no controle da emese tardia, induzida por quimioterápicos altamente e moderadamente emetogênicos”**.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: intervenção terapêutica.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: risco mínimo, desconforto mínimo, sem procedimento invasivo.

OBJETIVOS: Avaliar se o atraso de um dia no início da medicação anti-emética pode melhorar o controle da emese tardia, induzidos por quimioterapia de alto e moderado potencial emetogênico.

RESUMO: Serão avaliados pacientes submetidos a tratamento quimioterápico no ambulatório de oncologia da Fundação ABC que venham receber esquemas quimioterápicos moderadamente ou altamente emetogênicos. Os pacientes serão entrevistados por médicos oncologistas com base em questionário previamente elaborado, antes de receberem a quimioterapia e 6 dias após. Este questionário avalia o impacto da emese na qualidade de vida dos pacientes. Os pacientes terão que preencher um diário nos dias subseqüentes à quimioterapia, contendo o número de ocorrências de náuseas e vômitos, assim como possíveis sintomas colaterais relacionados à medicação. No total, 100 pacientes participarão do estudo, sendo randomizados para receberem um dos esquemas antieméticos do estudo, sendo que um grupo iniciará as medicações no dia imediatamente após a aplicação da quimioterapia, enquanto o outro iniciará as medicações 24 horas após a quimioterapia..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudo anterior mostrou que a suspensão da medicação antiemética nas primeiras 24 horas após a aplicação de quimioterapia resultou em um melhor controle da emese tardia, sugerindo que a exposição ao ondasetron em dias consecutivos possa induzir a taquifilaxia à medicação, explicando a sua baixa eficiência no controle da emese tardia. Este estudo visa avaliar se o atraso de um dia no início da medicação antiemética pode melhorar o controle da emese tardia, em pacientes submetidos à quimioterapia..

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos, apresentando aprovação do CEP da Fundação ABC..

TCLE: adequado de acordo com a Res 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento externo - R\$ 1843,80.

CRONOGRAMA: 16 meses.



OBJETIVO ACADÊMICO: doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: **17/5/2008 e 17/5/2009.**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU e APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

12.2- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO E
INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Título do Estudo: ENSAIO PROSPECTIVO DUPLO-CEGO RANDOMIZADO DA AVALIAÇÃO DO EFEITO DA TAQUIFILAXIA INDUZIDA PELA EXPOSIÇÃO REPETITIVA A ANTAGONISTAS 5HT₃, NO CONTROLE DA EMESE TARDIA, INDUZIDA POR QUIMIOTERÁPICOS ALTAMENTE E MODERADAMENTE EMETOGÊNICOS

Investigador: responsável: Dra Paula Philbert Lajolo- CRM 97580

INTRODUÇÃO:

Você está sendo convidado a participar voluntariamente de uma pesquisa clínica para o controle da náusea e vômito de pacientes em quimioterapia. Solicitamos que leia com atenção as informações a seguir e que faça perguntas, se houver algum ponto que não estiver claro.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO?

Nos pacientes em quimioterapia os sintomas de náusea e vômito durante o tratamento são bastante comuns e desconfortáveis, levando a uma piora na qualidade de vida e atrasos no tratamento, se não controlados de maneira adequada.

As drogas do grupo dos bloqueadores de dopamina (o PLASIL), as do grupo dos antagonistas serotoninérgicos (o NAUSEDRON e o KYTRILL) e os corticosteróides (a DEXAMETASONA), são a base do tratamento da náusea e vômito em pacientes em

quimioterapia. Cada uma destas medicações apresentam características particulares, efeitos colaterais e preços diferentes.

A combinação destas medicações já foi bastante estudada e usada com segurança para controle dos sintomas de náusea e vômitos induzidos pela quimioterapia, tanto na fase aguda, ou seja nas 24 hs após a quimioterapia, quanto na sua fase tardia (Quando seu início se dá após as 24 horas iniciais, neste ultimo caso com menor eficácia).

Este estudo tem o objetivo de avaliar se o atraso de 1 dia no início da medicação anti-emética pode melhorar o controle da emese tardia., induzidos por quimioterapia de alto e moderado potencial emetogênico.

O QUE ACONTECERÁ CASO EU ACEITE PARTICIPAR DO ESTUDO?

Na primeira consulta você deverá ser informado de todos os detalhes da pesquisa, podendo perguntar qualquer coisa e esclarecer todas as suas dúvidas. Só então você poderá optar livremente se quer ou não participar do estudo. Caso não queira, continuará a ser tratado pelo seu médico sem qualquer diferença.

O médico responsável pelo estudo irá analisar todo o seu histórico e exames a fim de saber se você está em condições de participar.

Uma vez cumprida todas estas etapas e, uma vez que você assine este "Termo de Consentimento Livre e Esclarecido", o estudo poderá ser iniciado.

COMO É FEITO O ESTUDO?

Você receberá, no dia da aplicação da sua quimioterapia, medicação endovenosa padronizada no nosso serviço para controle dos sintomas de náusea e vômito agudos. Esta medicação é a mesma que você receberia caso não participasse do estudo. Estas medicações estão apresentadas na tabela abaixo.

droga	dosagem
Ondasetron (EV)	16mg 30min antes Qtx
Dexametasona(EV)	20mg 1 hora antes Qtx

Você receberá também, outras medicações em forma de cápsulas que deverão ser tomadas por quatro dias consecutivos de acordo com as orientações do seu médico. Estas medicações estão explicitadas na tabela abaixo. Dentro das cápsulas que você deverá tomar do dia seguinte a quimioterapia poderá existir a medicação descrita (tabela abaixo) ou uma outra substância sem efeito a que denominamos **placebo**. Esta divisão será feita através de sorteio de modo que metade dos pacientes receberá um tipo e a outra metade o outro. Tanto você quanto o seu médico só saberão o que havia dentro das cápsulas ao final do estudo. Nos outros dias de medicação (dia 2, dia 3 e dia 4) todos os pacientes receberão a mesma medicação.

droga	dosagem
Granisetron (VO)	0,5 mg cedo
Decadron (VO)	8mg cedo
Metoclopramida (VO)	10mg 8/8 hs
Ranitidina(VO)	150 mg 12/12 hs

O estudo terá uma duração de 7 dias e durante este período você deverá comparecer à consulta em 4 ocasiões:

- 1) Visita de triagem: primeiro dia do estudo
- 2) Visita de encerramento seis ou sete dias após o início do estudo

Após a quimio, na sua casa, todos os dias você deverá preencher o diário que lhe foi entregue na visita 1, anotando as seguintes informações:

- a) Episódios de Náusea e Vômitos, que horas que ocorreram e gradua-los de acordo com a escala presente neste diário.

b) Efeitos colaterais apresentados, os presentes no seu diário e outros que não estejam discriminados.

Nos dias que você não tiver consulta marcada, você receberá um telefonema do médico responsável visando esclarecer quaisquer dúvidas, ajustar a medicação ou apenas lembrá-lo de preencher o diário..

QUANTAS PESSOAS IRÃO PARTICIPAR ?

O estudo está previsto para ser realizado com um total de 100 pacientes.

QUAIS OS RISCOS?

Qualquer remédio pode causar efeitos colaterais. Todas as medicações usadas na pesquisa já são usadas comercializadas há bastante tempo e são seguras quando empregadas corretamente. Mesmo assim alguns efeitos colaterais podem acontecer.

Os efeitos colaterais mais comuns das medicações que você irá receber nas doses estipuladas são:

-Ondasetron, Granisedron (Kytril) :dor de cabeça, sonolência, diarreia ou constipação, elevação transitória das enzimas hepáticas.

-Dexametasona (Decadron): aumento da glicose no sangue, alterações comportamentais, soluços,gastrite. Para evitar este último sintoma, associamos a ranitidina ao esquema de medicamentos.

-Metoclopramida (Plasil):Diarreia,Fraqueza,sonolência,sintomas neurológicos de liberação extra-piramidal (alterações involuntárias na coordenação motora)

QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS?

Você receberá sem custo nenhum, medicação para controle das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, Esta combinação de medicamentos tem efeito superior a medicação atualmente utilizada e disponível no sistema público de saúde.

Além disso ao participar deste estudo, você poderá ajudar no desenvolvimento de uma novo esquema antieméticos que poderá reduzir o sofrimento de pacientes em quimioterapia devido a náusea e vômitos.

EU POSSO SAIR DO ESTUDO?

Se você quiser, você poderá sair do estudo a qualquer momento. Não haverá punição e você poderá continuar o seu tratamento normalmente.

Além disso o médico poderá interromper o estudo a qualquer momento se perceber que o tratamento pode estar fazendo mal a você ou se perceber que você não esta conseguindo seguir todas as orientações.

HAVERÁ CUSTO FINANCEIRO?

Você não terá nenhum custo financeiro envolvido na sua participação neste estudo. Não lhe será também paga nenhuma gratificação por participar dele.

CONFIDENCIALIDADE

Todas as informações pessoais do seu tratamento serão mantidas confidenciais. Você não será identificada em qualquer publicação ou apresentação deste estudo.

QUEM CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS?

Se você tiver dúvidas sobre o estudo ou tiver um problema relacionado ao mesmo, você pode contatar o seu médico do estudo no número de telefone abaixo:

Nome : Dra. Paula Philbert Lajolo

Telefone: (11) 4993-5491/cel 92522211

Endereço: Disciplina de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina da Fundação ABC na Rua Príncipe de Gales 821, Santo André

Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como paciente de pesquisa, você deve contatar o Presidente do Comitê de Ética em pesquisa da faculdade de Medicina do ABC.

Nome: Dr. Elie Fiss

Telefone: (11) 4993-5427

Endereço: Av. Príncipe de Gales, 821 – Anexo 3- Oncologia – 2º andar

Cep:09060-650 – Santo André - SP

FOLHA DAS ASSINATURAS

Eu _____ confirmo que li, discuti e entendi, todas as informações contidas neste termo e concordo de livre espontânea vontade em participar deste estudo.

_____	_____	____/____/____
Nome do paciente (letra de forma)	Assinatura	Data

Dra Paula Philbert Lajolo Investigador Principal	_____	____/____/____
	Assinatura	Data

Se necessário

(no caso do paciente ou seu responsável legal ser analfabeto/impossibilitado de ler)

_____	_____	____/____/____
Testemunha 1 (letra de forma)	Assinatura	Data

_____	_____	____/____/____
Testemunha 2 (letra de forma)	Assinatura	Data

13.3-QUESTIONÁRIO FLIE

NÁUSEA E VÔMITO INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA

Functional Living Index of Emesis (FLIE)-

Questionário Para avaliação do Índice Funcional no paciente com vômito

1- Quanta náusea o(a) Sr(a) tem tido nos últimos 5 dias?



A horizontal scale with 7 tick marks labeled 1 through 7.

2- A náusea tem afetado sua habilidade de manter atividades de recreação ou de tempo livre nos últimos dias?



A horizontal scale with 7 tick marks labeled 1 through 7.

3- A náusea tem afetado sua capacidade em se alimentar ou fazer pequenos trabalhos domésticos durante os últimos 5 dias?



A horizontal scale with 7 tick marks labeled 1 through 7.

4- Quanto a náusea tem afetado sua capacidade de saborear uma refeição uma refeição nos 5 dias?



A horizontal scale with 7 tick marks labeled 1 through 7.

5- Quanto a náusea tem afetado sua capacidade de saborear líquidos nos últimos 5 dias?



A horizontal scale with 7 tick marks labeled 1 through 7.

6- Quanto a náusea tem afetado seu desejo de ver ou passar o tempo com amigos e familiares?



A horizontal scale with 7 tick marks labeled 1 through 7.

7- A náusea tem afetado seu funcionamento diário nos últimos 5 dias?



A horizontal scale with 7 tick marks labeled 1 through 7.

8- Determine o grau em que sua náusea tem imposto sofrimento ou desconforto a você (pessoalmente) nos últimos 5 dias



A horizontal scale with 7 tick marks labeled 1 through 7.

- 9- Determine o grau em que sua náusea tem imposto sofrimento ou desconforto para as pessoas próximas a você nos últimos 5 dias



- 10- Quanto você tem vomitado nos últimos 5 dias?



- 11- O vômito tem afetado sua habilidade de manter atividades de recreação ou lazer durante os últimos 5 dias?



- 12- O vômito tem afetado sua capacidade de completar suas tarefas domésticas, lazer durante os últimos 5 dias?



- 13- Quanto seu vômito tem afetado sua capacidade de saborear uma refeição nos últimos 5 dias?



- 14- Quanto seu vômito tem afetado sua capacidade de saborear líquidos nos últimos 5 dias?



- 15- Quanto seu vômito tem afetado seu desejo de ver ou passar o tempo com amigos e familiares?



- 16- O vômito tem afetado seu funcionamento diário nos últimos 5 dias?



- 17- Determine o grau em que seu vômito tem imposto sofrimento ou desconforto a você nos últimos 5 dias



- 18- Determine o grau em que seu vômito tem imposto sofrimento ou desconforto para as pessoas próximas a você nos últimos 5 dias



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)