

CM 300

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO ONDANSETRON

EM COMBINAÇÃO COM DEXAMETASONA E LORAZEPAN

NA PREVENÇÃO DAS NÁUSEAS E VÔMITOS

INDUZIDOS POR DROGAS QUIMIOTERÁPICAS

FLORIANÓPOLIS, Dezembro de 1993

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DO ONDANSETRON
EM COMBINAÇÃO COM DEXAMETASONA E LORAZEPAN
NA PREVENÇÃO DAS NÁUSEAS E VÔMITOS
INDUZIDOS POR DROGAS QUIMIOTERÁPICAS**

SANDRO LAÉRCIO REICHOW

ORIENTADOR : Dr. MARCELO COLLAÇO PAULO

FLORIANÓPOLIS, Dezembro de 1993

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Marcelo Collaço Paulo pela oportunidade, pelo incentivo e orientação que possibilitou a realização deste trabalho.

Ao amigo Álvaro Pereira Pinto, por sua colaboração e apoio.

A toda a equipe do CEOF, em especial à enfermeira Delma Junkes, pelas informações fornecidas para a realização deste trabalho.

A Sílvia Nassar, do Departamento de Bioestatística do HU, por sua disponibilidade.

SUMÁRIO

SUMÁRIO	03
RESUMO.....	04
INTRODUÇÃO.....	05
MATERIAL e MÉTODOS.....	07
RESULTADOS.....	10
DISCUSSÃO.....	15
ABSTRACT.....	17
BIBLIOGRAFIA.....	18
ANEXO.....	21

RESUMO

Foi avaliado a eficácia da combinação anti-emética com ondansetron mais dexametasona mais lorazepan, na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por drogas quimioterápicas.

Onde foram analisados 50 pacientes num total de 181 episódios de quimioterapia, com 4 diferentes doses de ondansetron em dose única EV e vários esquemas de drogas citotóxicas. Sendo selecionados, para melhor avaliação apenas as doses de 24 mg e 32 mg de ondansetron (33 pacientes).

O tratamento anti-emético apresentou uma resposta superior a 70 % em pacientes com menos de 2 episódios de vômitos em 24 horas e uma média de náuseas menor que 3,5 em escala visual análoga, durante 115 episódios de quimioterapia, sendo que 69,7 % dos pacientes apresentaram náuseas. Os efeitos adversos aumentaram de acordo com o aumento da dose de ondansetron, sendo a mais importante a constipação.

Esses resultados preliminares indicam a eficácia e segurança da combinação anti-emética na prevenção de náuseas e vômitos induzidas por drogas citotóxicas.

INTRODUÇÃO

O câncer é uma das maiores doenças da nossa sociedade, tanto como causa de morbidade como de mortalidade. Por isso, o desenvolvimento de novas drogas citotóxicas e o uso de novas combinações de drogas teve importância nas últimas décadas, resultando num aumento da sobrevivência e, em muitos casos, a cura.

Entretanto, o sucesso crescente no tratamento quimioterápico do câncer, necessita paralelamente um avanço no combate dos efeitos tóxicos dessas drogas. Como por exemplo, náuseas e vômitos, que é indiscutivelmente um dos efeitos colaterais mais desagradáveis do ponto de vista do paciente. Esses efeitos podem ser, frequentemente severos o suficiente para exigir a hospitalização, e alguns casos, para que o paciente recuse a aceitar outras formas de tratamento potencialmente curativas. (1)

Regimes anti-eméticos convencionais, como a metoclopramida, demonstrou uma completa prevenção da êmese de 40 % a 50 % dos pacientes, e, podendo ainda causar distúrbios extra-piramidais.

Esses efeitos extra-piramidais da metoclopramida ocorrem devido a uma potente ação antagonista nos receptores da dopamina (D2). Todavia, a metoclopramida também tem a propriedade antagonista nos receptores da serotonina (5-HT₃), o que explica o seu efeito anti-emético. (2)

Portanto, existe uma evidente necessidade de se desenvolver novos métodos anti-eméticos para obter o controle da êmese e evitar os problemáticos efeitos extra-piramidais, geralmente causados pela necessidade de altas doses de agentes anti-eméticos como a metoclopramida.

Desta maneira foi desenvolvido em 1983 um potente e altamente antagonista seletivo do receptor da serotonina (5-HT₃), para prevenção da êmese induzida por drogas anti-blásticas (2-3). O Ondansetron (OND) é um anti-émético que não possui ação nos receptores dopaminérgicos, evitando assim, os efeitos extra-piramidais. O efeito do OND como antagonista do receptor da serotonina é por intermédio de um mecanismo periférico, onde a presença de receptores 5-HT₃ estão localizados nas células enterocromafins do trato gastrointestinal inervados pelo vago aferente; e um mecanismo central, onde os receptores 5-HT₃ estão localizados na zona do gatilho da área postrema do sistema nervoso central, sendo o mecanismo mais importante (2-4).

A farmacocinética e a farmacodinâmica deste anti-émético foram extensamente estudadas, relatando ser uma droga bem absorvida tanto por via oral como parenteral. (5) Sendo amplamente metabolizada pelo fígado em aproximadamente 95 % e seus metabólitos sendo excretados principalmente pela urina. Possuindo uma meia-vida de três a cinco horas que pode aumentar nas pessoas de idade mais avançada e em pacientes com grave insuficiência hepática. (5-6) Não possui efeito sobre o sistema cardiovascular e nem no sistema respiratório. (7)

Além disso, o efeito anti-émético pode ser potencializado com o uso da dexametasona (5), um glicocorticoide sintético, que demonstrou uma significativa redução de náuseas nos estudos de D. B. Smith e colaboradores (8). Bem como, a combinação de lorazepan, um benzodiazepínico, que demonstrou juntamente com drogas anti-éméticas a superioridade na prevenção de náuseas e vômitos induzidas por quimioterapia, relatadas nos trabalhos de Mark G. Kris e colaboradores (9) e Craig G. Gordon e colaboradores (10).

Deste modo, nosso objetivo neste trabalho será demonstrar a eficácia do OND, em dose única endovenoso, (referido dos estudos de T. M. Bech (11), ser seguro e muito efetivo), em combinação com a dexametasona e lorazepan na prevenção de náuseas e vômitos induzidas por drogas quimioterápicas (12).

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo descritivo, longitudinal e prospectivo foi determinado para avaliar a eficácia do OND em combinação com a dexametasona e lorazepan na prevenção das náuseas e vômitos induzidas por drogas quimioterápicas em pacientes com vários tipos de neoplasias. Foram avaliados 50 pacientes em um período de 6 meses, no Centro Oncológico de Florianópolis (CEOF-Hospital de Caridade), no qual totalizaram 181 episódios de quimioterapia.

A seleção dos pacientes foi de acordo com a idade não inferior a 16 anos, performance status maior ou igual a 60 %, plaquetas maior ou igual a 75.000 /mm³, clearance de creatinina maior ou igual a 60 ml/min, documentação patológica da doença e ausência de evidências clínicas de insuficiência cardíaca. Os critérios de exclusão foram pacientes com sensibilidade aos benzodiazepínicos, à dexametasona ou ao OND, pacientes grávidas e com obstrução do esvaziamento gástrico.

O plano de tratamento foi com lorazepan 1,5 mg/m² (máximo de 3 mg) sendo administrada via oral 30 minutos prévios ao quimioterápico; dexametasona 20 mg sendo administrado endovenoso 30 minutos prévios à quimioterapia, por um período não inferior a 5 minutos; e OND em dosagem de 8 mg, 16 mg, 24 mg ou 32 mg num período não inferior a 15 minutos prévios à quimioterapia, em dose única diária por via endovenosa. Estes pacientes foram submetidos a tratamento anti-neoplásicos com drogas citotóxicas de grau ematogênico variado (Tabela 1), no qual os resultados foram avaliados conforme a ematogenicidade das drogas. (1-12)

Para melhor avaliação da eficácia do OND na prevenção de náuseas e vômitos, foi analisada os resultados conforme a dosagem de OND, de 24 mg e 32 mg, desprezando os

pacientes que fizeram uso de OND de 8 mg e 16 mg, devido serem grupos inexpressíveis e de drogas quimioterápicas menos ematogênicas.

Portanto, a avaliação estatística foi feita nos pacientes no qual foram administrados 24 mg e 32 mg de OND e separados posteriormente de acordo com o tratamento quimioterápico, sendo analisados numa base DBase e em seguida no Statgraphics.

TABELA 1 - POTENCIAL EMATOGÊNICO DE DROGAS CITOTÓXICAS

ALTO POTENCIAL EMATOGÊNICO (60 - 100 %)
cisplatino (CDDP) dacarbazina (DTIC) ciclofosfamida adriamicina (adriblastina)
MODERADO POTENCIAL EMATOGÊNICO (30 - 60 %)
ifosfamida procarbazona 5-fluorouracil (5-FU) etoposide
BAIXO POTENCIAL EMATOGÊNICO (0 - 30 %)
cloranbucil methotrexato vincristine metoxantrone (novantrone)

A análise da náusea foi observada em escala visual análoga quantitativa de 0 a 10, em todos os episódios de quimioterapia, numa fase aguda até 24 horas após a quimioterapia, e até 7 dias após a quimioterapia correspondendo a fase tardia. Onde foi avaliado a média de náuseas de cada paciente nos diversos episódios de quimioterapia e posteriormente pela análise de variância a média de cada grupo.

A análise de vômitos foi feita por uma ordenação categórica, onde : 1) resposta completa (RC), corresponde a ausência de episódios eméticos durante um período de 24

horas; 2) resposta importante (RI), correspondendo de 1 a 2 episódios eméticos durante 24 horas; 3) resposta menor (RM), quando o paciente apresentava de 3 a 5 episódios eméticos durante 24 horas; e 4) fracasso (F), sendo mais de 5 episódios eméticos durante 24 horas. A descrição foi feita 24 horas após a quimioterapia para a fase aguda e até 7 dias após a quimioterapia para a fase tardia. Sendo avaliado a moda de vômitos de cada paciente nos diversos episódios de quimioterapia e posteriormente analisados por uma tabulação cruzada conforme o tratamento anti-neoplásico.

Os efeitos adversos foram descritos de acordo com o relato dos pacientes nos episódios de quimioterapia durante o período estudado e separados pela dosagem de OND.

RESULTADOS

Para os resultados preliminares, este estudo selecionou 33 pacientes num total de 115 episódios de quimioterapia, com idade média de 42 anos (17 a 75 anos), sendo 20 mulheres e 13 homens, possuindo tipos variados de neoplasias, tratados com esquemas quimioterápicos variados e com doses de OND de 24 mg ou 32 mg.

A média de náuseas encontrada nos pacientes no qual fizeram uso do OND 24 mg, durante 44 episódios de quimioterapia (13 pacientes), foi de 3,5 e de 2,1, na fase aguda e na fase tardia, respectivamente. (Tabela 2).

TABELA 2 - MÉDIA DE NÁUSEAS DURANTE 115 EPISÓDIOS DE QUIMIOTERAPIA (33 PACIENTES)

	ONDANSETRON	
	24 mg	32 mg
Fase aguda	3,5	1,1
Fase tardia	2,1	1,4

Desses 8 pacientes foram tratados com cisplatino 20 mg/m² por dia durante 5 dias, apresentando uma média de náuseas nas primeiras 24 horas de 3,4 e após 24 horas de 3,7. Dois pacientes tratados com adriplastina 50 mg/m² obtiveram uma média de náuseas de 2,1 tanto na fase aguda como na fase tardia. E 3 pacientes tratados com ciclofosfamida 1000 mg/m² tiveram como resultado 5,1 na fase aguda e 0,5 na fase tardia (tabela 3).

TABELA 3 - MÉDIA DE NÁUSEAS CONFORME A EMATOGENICIDADE DAS DROGAS CITOTÓXICAS

DROGAS CITOTÓXICAS	DOSE DE OND	FASE	
		AGUDA	TARDIA
cisplatino 20 mg/m ² /dia (VIP, 5-FU + CDDP, VP16 + CDDP)	24 mg	3,4	3,7
	32 mg	3,1	2,3
cisplatino 100 mg/m ² (5-FU + CDDP)	32 mg	1,2	4,0
adriplastina 50 mg/m ² (FAC, FAM)	24 mg	2,1	2,1
	32 mg	0,5	0,4
ciclofosfamida 1000 mg/m ² (FAC, CMF, CNF)	24 mg	5,1	0,5
	32 mg	0,0	0,0
novantrone 10 mg/m ² (3M, CNF)	32 mg	0,9	0,4

A média de náuseas observada nos pacientes com dose de 32 mg de OND, durante 71 episódios de quimioterapia (20 pacientes), foi de 1,1 na fase aguda e de 1,4 na fase tardia (tabela 2). Sendo que 6 pacientes fizeram uso de cisplatino 20 mg/m² por dia durante 5 dias e 6 pacientes com cisplatino 100 mg/m², tendo como resultado uma média de náuseas de 3,1 e 1,2 para a fase aguda, e, 2,3 e 4,0 para a fase tardia, respectivamente. E quatro pacientes foram tratados com adriplastina 50 mg/m², em que a média de náuseas foi de 0,5 e 0,4, para a fase aguda e fase tardia. Apenas 2 pacientes fizeram uso de ciclofosfamida 1000 mg/m² e 2 pacientes com novantrone 10 mg/m², sendo que a média de náuseas encontrado foi nula com ciclofosfamida, tanto na fase aguda como na fase tardia. E de apenas 0,9 na fase aguda e 0,4 na fase tardia com o novantrone (tabela 3).

O vômito foi analisado por uma ordenação categórica, portanto a melhor análise foi feita pela moda de vômitos dos pacientes nos diversos episódios de quimioterapia. Desta maneira, os resultados obtidos nos pacientes no qual foi administrado 24 mg de OND, durante os 44 episódios de quimioterapia (13 pacientes), foi de RC = 69,2 %, RI = 7,7 %, RM = 7,7 %, RM = 7,7 %, RM = 7,7 %.

F = 15,3 % na fase aguda e na fase tardia a RC e F permaneceram com a mesma porcentagem, aumentando a RM para 15,3 % (tabela 4).

TABELA 4 - RESPOSTA ANTI-EMÉTICA DURANTE 115 EPISÓDIOS DE QUIMIOTERAPIA (33 PACIENTES)

RESPOSTA	FASE AGUDA Ondansetron		FASE TARDIA Ondansetron	
	24 mg	32 mg	24 mg	32 mg
COMPLETA	69,2 %	90 %	69,2 %	75 %
IMPORTANTE	7,7 %	5 %	-	10 %
MENOR	7,7 %	-	15,3 %	-
FRACASSO	15,3 %	5 %	15,3 %	15 %

Sendo que 8 pacientes tratados com cisplatino 20 mg/m² por dia durante 5 dias apresentaram RC + RI = 87,5 % e F = 12,5 % na fase aguda e na fase tardia RC + RI = 75 % e F = 25 %. Os pacientes que foram tratados com ciclofosfamida 1000 mg/m² apresentaram RC = 66,7 % e F = 33,3 % na fase aguda, sendo que na fase tardia todos apresentaram RC (100 %). Já os pacientes tratados com adriabastina obtiveram uma constância de RC = 50 % e RM = 50 %, na fase aguda e tardia (tabela 5).

TABELA 5 - RESPOSTA ANTI-EMÉTICA COM OND 24 mg DE ACORDO COM A EMATOGENICIDADE DAS DROGAS CITOTÓXICAS, 44 EPISÓDIOS DE QUIMIOTERAPIA (13 PACIENTES)

RESPOSTA	Adriablastina		Ciclofosfamida		Cisplatino 20mg/m ² /dia	
	Aguda	Tardia	Aguda	Tardia	Aguda	Tardia
COMPLETA	50 %	50 %	66,7 %	100 %	75 %	62,5 %
IMPORTANTE	-	-	-	-	12,5 %	-
MENOR	50 %	50 %	-	-	-	12,5 %
FRACASSO	-	-	33,3 %	-	12,5 %	25 %

Entretanto, os pacientes com uso de OND 32 mg, durante 71 episódios de quimioterapia (20 pacientes), o resultado obtido no controle da êmese foi de RC = 90 % na fase aguda e RC = 75 % na fase tardia, e F = 5 % e 15 % na fase aguda e tardia, respectivamente (tabela 4). Visto que, os pacientes que fizeram uso de cisplatino 20 mg/m² por dia durante 5 dias obtiveram RC + RI = 100 % na fase aguda e de 83,4 % na fase tardia, sendo F = 16,7 %. Os pacientes tratados com cisplatino 100 mg/m² apresentaram RC = 83,3 % e F = 16,7 % na fase aguda, na fase tardia a RC + RI diminuiu para 66,7 % e a F aumentou para 33,3 %. Os demais pacientes o qual foram tratados com adriplastina 50 mg/m², ciclofosfamida 1000 mg/m² ou novantrone 10 mg/m², todos apresentaram RC = 100 % nos episódios de quimioterapia, tanto na fase aguda como na fase tardia. (tabela 6)

TABELA 6 - RESPOSTA ANTI-EMÉTICA COM OND 32 mg DE ACORDO COM A EMATOGENICIDADE DAS DROGAS CITOTÓXICAS, EM 71 EPISÓDIOS DE QUIMIOTERAPIA (20 PACIENTES)

DROGAS CITOTÓXICAS	FASE	RESPOSTA COMPLETA	RESPOSTA IMPORTANTE	RESPOSTA MENOR	FRACASSO
Adriplastina	Aguda	100 %	-	-	-
	Tardia	100 %	-	-	-
Ciclofosfamida	Aguda	100 %	-	-	-
	Tardia	100 %	-	-	-
Novantrone	Aguda	100 %	-	-	-
	Tardia	100 %	-	-	-
Cisplatino 20 mg/m ² /dia	Aguda	83,3 %	16,7 %	-	-
	Tardia	66,7 %	16,7 %	-	16,7 %
Cisplatino 100 mg/m ²	Aguda	83,3 %	-	-	16,7 %
	Tardia	50 %	16,7 %	-	33,3 %

Os efeitos adversos observados durante os 115 episódios de quimioterapia foram os mais frequentes : constipação (32,2 %), cefaléia (16,5 %), diarreia (9,6 %), anorexia (8,7 %) e tontura (7,7 %). No entanto, foi observado um aumento nas porcentagens dos efeitos adversos com a dose de 32 mg de OND (tabela 7).

TABELA 7 - EFEITOS ADVERSOS RELATADOS DURANTE 115 EPISÓDIOS DE QUIMIOTERAPIA E SEPARADOS CONFORME A DOSE DE OND.

EFEITOS ADVERSOS	EM 115 EPISÓDIOS DE QUIMIOTERAPIA	Ondansetron	
		24 mg	32 mg
CONSTIPAÇÃO	32,2 %	25 %	36,6 %
CEFALÉIA	16,5 %	6,8 %	22,5 %
DIARRÉIA	9,6 %	-	15,5 %
ANOREXIA	8,7 %	4,5 %	9,9 %
TONTURA	7,0 %	-	11,3 %
DEPRESSÃO	5,2 %	4,5 %	5,6 %
PIROSE	4,3 %	2,3 %	5,6 %

Dos 33 pacientes avaliados durante o estudo, foi relatado quimioterapia prévia em 3 pacientes, 8 pacientes fizeram radioterapia prévia e 12 pacientes foram submetidos a cirurgia prévia. Além disso, 13 pacientes fizeram uso de anti-emético via oral em casa, sendo que, alguns sem apresentarem náuseas prévias.

DISCUSSÃO

Em comparação com os resultados obtidos em estudos com OND em múltiplas doses (14), no controle da êmese induzida por quimioterapia, verificamos que nas doses 24 mg e 32 mg de OND em dose única por via endovenosa, tivemos uma eficácia boa ou melhor. Sendo que mais de 70 % dos pacientes não vomitaram ou tiveram menos que dois episódios de vômitos tanto nas primeiras 24 horas como após 24 horas de infusão das drogas quimioterápicas.

Este resultado acompanha estudos (11) com o uso de cisplatino de 50 - 70 mg/m² mais OND em múltiplas doses ou dose única de 32 mg, que revelou a superioridade da dose única, RC = 73 %. Mas não sendo confirmado nos estudos de Mark G. Kris (15), que apresentou uma maior eficácia nos pacientes com múltiplas doses.

O controle de náuseas foi igualmente satisfatório, visto que, obtivemos uma média de náuseas não superior a 3,5 em escala visual análoga, durante 115 episódios de quimioterapia, sendo que 69,7 % dos pacientes apresentaram náuseas (tabela 1).

O aumento na dosagem de OND demonstra uma melhor eficácia no combate de náuseas e vômitos (14). Verificamos que o grau de náuseas decresceu para menos de 1,5 e a resposta de controle da êmese foi superior a 85 % em até 2 episódios de vômitos em 24 horas, isso tanto na fase aguda como na fase tardia.

Em outros estudos, onde foi avaliado o controle com cisplatino em doses altas houve também uma boa eficácia , RC = 90 %, (16). Mesmo quando a dose de cisplatino era fracionada (17), foi alcançado também um bom resultado, RC = 82 % na fase aguda e de 60,5 % na fase tardia (18), confirmando a diminuição do controle da êmese da fase aguda para a fase tardia (19), sendo esses resultados semelhantes aos encontrados neste trabalho.

Quando avaliado a resposta anti-emética em pacientes com uso de drogas menos ematogênicas, observamos uma boa eficácia com OND 24 mg, mas sendo a análise com adriplastina prejudicada por ser apenas avaliado 2 pacientes durante 7 episódios de quimioterapia (RC = 50 % e RM = 50 %). Já os pacientes com OND 32 mg apresentaram RC = 100 % na fase aguda e tardia. Em estudos anteriores, com esquemas quimioterápicos sem cisplatino foi encontrado RC + RI = 92 % (20).

A toxicidade e os efeitos colaterais descritos foram superiores nos pacientes com maior dose de OND, em outro estudo (21), verificou-se esta relação apenas para cefaléia, sendo o principal efeito colateral. Neste trabalho encontramos uma relação do aumento da dose de OND com o aumento dos efeitos adversos, sendo a constipação a mais importante (32,2 %), seguida pela cefaléia (16,5 %) e posteriormente a diarreia (9,6 %).

Neste estudo preliminar verificou-se a eficácia e a segurança da combinação anti-emética (22-23). O esquema anti-emético combinado pode bloquear diferentes tipos de receptores, diferentes locais de ação (periférico e central) e aumentar desta maneira o seu efeito anti-emético (24). Mas este estudo deverá ser seguido por um período maior, para avaliarmos somente pacientes com uso de OND 32 mg no controle da êmese induzidas pelo cisplatino ou adriplastina. Deste modo, apresentar um resultado mais objetivo e específico.

ABSTRACT

It was evaluated the effectiveness of antiemetic combination with Ondansetron plus Dexametasona plus Lorazepan in the prevention of nauseas and vomits induced by chemotherapeutic drugs.

Fifty patients were analysed resulting 181 cases of chemotherapy, with 4 different doses of Ondansetron in a single IV dose and several schemes of cytotoxic drugs. For a better evaluation, only the 24 mg and 32 mg doses of Ondansetron (33 patients) were selected.

The antiemetic treatment presented a response over 70 % in patients with less than 2 episodes of vomit in 24 hrs and an average of nauseas inferior to 3,5 in analogous visual scale during 115 cases of chemotherapy, in which 69,7 % of the patients presented nauseas. The adverse effects increased according to the increase of the dose of Ondansetron, in which the most important was constipation.

These previous results show the effectiveness and safety of the antiemetic combination in the prevention of nauseas and vomits induced by cytotoxic drugs.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - JOSS, Rudolf A., et al. The Symptomatic Control of Cytostatic Drug-induced Emesis. A recent History and Review. Eur J Cancer, Vol. 26, Suppl 1, pp S2-S8, 1990.
- 2 - TYERS, Michael B. Pharmacology and Preclinical Antiemetic Properties of Ondansetron. Seminars in oncology, Vol. 19, n° 4, Suppl 10, pp 1-8, 1992.
- 3 - MARKHAN, Anthony e SORKIN, Eugene M. Ondansetron an update of its Therapeutic use in chemotherapy - induced and postoperative nausea and vomiting. Drugs 45 (6) 931-952 1993.
- 4 - NAYLOR, R. J. The Role of 5-HT₃ Receptors in the Pathophysiology of Emesis. Abstract Book, Netherlands Congress Centre, The Hague, pp 11-16, 1992.
- 5 - MILNE, Richard J. e HEEL, Rennie C. Ondansetron Therapeutic. Use as an Antiemetic. Drugs 41 (4), 574-595, 1991.
- 6 - PRITCHARD, J. Frederick. Ondansetron Metabolism and Pharmacokinetics. Seminars in Oncology, Vol. 19, n° 4, Suppl 10, pp 9-15, 1992.
- 7 - FRAZER, N. M. Clinical Pharmacology of Ondansetron. Abstract Book, Netherlands Congress Centre The Hague, pp 19-21, 1992.
- 8 - SMITH, D. B. A Double-blind, Randomized cross-over trial. Comparing OND plus dexametasona with OND plus placebo as antiemetic prophylaxis against high dose cisplatin chemotherapy Proceedings of ASCO, Vol. 10, 1991.

- 9 - KRIS, Mark G. et al. Testes consecutivos para determinação de dose acrescentando Lorazepan à combinação de Metoclopramida e Dexametasona: eficácia subjetiva melhorada em relação a combinação de Difenidramina mais Metoclopramida mais Dexametasona. *Cancer treatment Reports*. Vol 69, pp 1257-1262, 1985.
- 10 - GORDON, Craig G. et al. Metoclopramida vs Metoclopramida e Lorazepan: A superioridade da terapia combinada no controle da êmese induzida por Cisplatino. *Cancer* vol. 63, pp 578-582, 1989.
- 11 - BECK, T. M. et al. A Double-blind, stratified, randomized comparison of intravenous (IV) OND administred as a multiple dose regimen versus two single dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Proceedings of ASCO*, Vol. 11, 1992.
- 12 - ZINSER, J. W. et al. A randomized between ondansetron vs high dose Metoclopramida plus dexametasona plus lorazepan in patients receiving cisplatin containing regimens. *Proceeding of ASCO*, Vol. 11, 1992.
- 13 - MARSCHNER, N. W. Experience with ondansetron in Cancer patients. *Abstract Book*, Netherlands Congress Centre, The Hague, pp 25-30, 1992.
- 14 - GRUNBERG, Steven M. Phase I and other dose - Ranging Studies of ondansetron. *Seminars in Oncology*, Vol. 19, n° 4, Suppl 10, pp 16-22, 1992.
- 15 - KRIS, Mark G. Phase II trials of ondansetron with high-dose cisplatin. *Seminars in Oncology*, Vol. 19, n° 4, Suppl 10, pp 23-27, 1992.
- 16 - ABRAMSON, J. et al. Effective control of cisplatin - induced acute and delayed emesis with ondansetron - dexametasone a follow up report. *Proceedings of ASCO*, Vol. 12, 1993.
- 17 - HAINSWORTH, John D. The use of ondansetron in patients receiving multiple-day cisplatin regimens. *Seminars in oncology*, Vol. 19, n° 4, Suppl 10, pp 48-52, 1992.

- 18 - FOX, Susan. et al. Phase III trial of ondansetron versus ondansetron + dexametasona + chlorpromazine in multiple day cisplatin combination chemotherapy. Proceedings of ASCO, Vol. 12, 1993.
- 19 - GANDARA, David R. et al. The delayed-emesis syndrome from cisplatin. Phase III evaluation of ondansetron versus placebo. Seminars in oncology, Vol. 19, n° 4, Suppl 10, pp 67-71, 1992.
- 20 - FRASCHINI, Giuseppe. Antiemetic activity of ondansetron in cancer patients receiving non-cisplatin chemotherapy. Seminars in Oncology, Vol. 19, n° 4, Suppl 10, pp 41-47, 1992.
- 21 - FUIN, Andrew L. Toxicity and Side Effects of ondansetron. Seminars in oncology, Vol. 19, n° 4 Suppl 10, pp 53-60, 1992.
- 22 - LEVITT, Martin. et al. Ondansetron compared with dexametasona and metoclopramide as antiemetics in the chemotherapy of Breast cancer with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil. The New England Journal of Medicine, Vol. 328, n° 15, pp 1081-1084, 1993.
- 23 - HERRSTEDT, Jorn. et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately ematogenic chemotherapy. The New England Journal of Medicine, Vol. 328, n° 15, pp 1076-1080, 1993.
- 24 - KRIS, Mark G. Rationale for combination antiemetic Therapy and Strategies for the use of ondansetron in combination. Seminary in Oncology, Vol. 19, n° 4, pp 61-66, 1992.

ANEXO

AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE E TRATAMENTO ANTIEMETICO:

FASE AGUDA (até 24 hs após início da quimioterapia):

EPISÓDIO EMETICO:

DIA/QT

RC

RI

RM

F

NAUSEA:

ESCALA: |-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

DIA/QT

VALOR/ESCALA

FASE TARDIA (após 24 hs do início da quimioterapia):

EPISÓDIO EMETICO:

DIA/QT

RC

RI

M

F

NAUSEA:

ESCALA: |-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

DIA/QT

VALOR/ESCALA

EFEITOS ADVERSOS:

DATA AVALIAÇÃO	EFEITO ADVERSO	GRAU	DATA INICIO	TEMPO INICIO EM HS POS QT	DURAÇÃO EM HS	AÇÃO TOMADA	RESULTADO

OBS:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

**TCC
UFSC
CM
0300**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC CM 0300

Autor: Reichow, Sandro La

Título: Avaliação da eficácia do ondanse



972801697

Ac. 253467

Ex.1 UFSC BSCCSM