

# Estudo de fase II de pregabalina para prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia

Carla Santos Rossi Paniuar<sup>1,2</sup>  Auro del Giglio<sup>2</sup>  Alayne Magalhães Trindade Domingues Yamada<sup>3</sup>  Felipe José Silva Melo Cruz<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Departamento de Oncologia, Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC Oncologia. São Paulo/SP, Brasil.

<sup>2</sup>Disciplina de Hematologia e Oncologia, Centro Universitário Faculdade de Medicina do ABC - FMABC. Santo André/SP, Brasil.

<sup>3</sup>Núcleo de Pesquisa e Ensino, Instituto Brasileiro de Controle do Câncer – IBCC Oncologia. São Paulo/SP, Brasil.

E-mail: felipemcruz@yahoo.com.br

## Resumo

Para avaliar o papel da pregabalina na proteção das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia, foi realizado um ensaio clínico de fase II, aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, para investigar se a pregabalina poderia melhorar o controle completo das náuseas e vômitos (desfecho primário). Inscrevemos 82 pacientes virgens de quimioterapia, programados para receber quimioterapia moderadamente e altamente emetogênica. Todos os doentes receberam ondansetron 8mg por via intravenosa, dexametasona 10mg antes da quimioterapia no primeiro dia e, dexametasona 4 mg por via oral, b.d., nos dias dois e três. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para tomar pregabalina 75 mg ou placebo, bd, desde a noite anterior à quimioterapia até ao quinto dia. A resposta completa global não foi estatisticamente significativa entre os grupos (53,7 versus 48,8%, respectivamente, no grupo da pregabalina e no grupo de controlo (P=0,65)). Também não houve diferença estatística significativa durante a fase aguda (primeiras 24 horas) e a fase tardia (24-120h): 80,5% versus 82,9% (P=0,77), 53,7 versus 51,2% (P=0,82), respectivamente. Neste estudo não foi identificada ação da pregabalina na prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Número de registo no Clinicaltrial.gov: NCT04181346.

**Palavras-chave:** Náuseas. Antagonistas do receptor da Neurocinina-1. Pregabalina. Antieméticos. Câncer.

## INTRODUÇÃO

Os pacientes relatam consistentemente que vômitos e náuseas estão entre os aspectos mais desagradáveis e angustiantes da quimioterapia<sup>1</sup>. Este sintoma afeta negativamente os hábitos nutricionais dos pacientes, a capacidade de trabalhar e a motivação para seguir os regimes de tratamento antineoplásicos recomendados<sup>2,3</sup>.

Uma melhor compreensão da fisiopatologia do vômito e a introdução dos antagonistas dos receptores da serotonina tipo 3 na década de 1990 e dos antagonistas dos receptores da neuroquinina

tipo 1 (NK-1) em 2000, combinados com corticosteróides, ajudaram a melhorar o manejo desse efeito colateral desagradável<sup>4,5</sup>.

Os antagonistas dos receptores 5-HT<sub>3</sub> apresentam alto índice terapêutico no controle de náuseas e vômitos agudos induzidos por quimioterapia (NVIQ), que ocorrem durante as primeiras 24 horas após a quimioterapia. No entanto, o controle da fase tardia (após 24 horas de quimioterapia) continua sendo um desafio e alguns dados mostram que a palonosetrona, antagonista

do receptor 5-HT<sub>3</sub> de segunda geração, é melhor que os agentes de primeira geração, ondansetrona e granisetrona<sup>6-9</sup>.

Muitos ensaios estabeleceram os antagonistas dos receptores NK-1 como os medicamentos mais eficazes para a prevenção de náuseas e vômitos agudos e tardios induzidos por quimioterapia de potencial emetogênico alto e moderado (Quimioterapia Altamente Emetogênica - QAE e Quimioterapia Moderadamente Emetogênica - QME, respectivamente)<sup>10-12</sup>.

Recentemente, alguns estudos demonstraram que o agente antipsicótico olanzapina melhorou significativamente o controle completo de náuseas e vômitos em pacientes recebendo QAE e QME<sup>13-17</sup>. A olanzapina bloqueia múltiplos neurotransmissores relacionados à fisiopatologia da NVIQ, como receptores de dopamina e receptores de serotonina<sup>8,15,18</sup>. O papel da olanzapina parece ser especialmente importante no controle das náuseas<sup>17</sup>.

As diretrizes da Rede Nacional Abrangente de Câncer (NCCN) e da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) recomendam fortemente a combinação de corticosteróides, antagonistas do receptor 5-HT<sub>3</sub>, antagonistas do receptor NK-1 com ou sem olanzapina como regime padrão para QAE<sup>19-21</sup>. Porém, mesmo com essa combinação, quase 30% dos pacientes ainda apresentam náuseas e vômitos<sup>8</sup>.

O alto custo do tratamento oncológico, incluindo agentes antieméticos, incentiva a busca por estratégias alternativas e custo-efetivas para a prevenção de NVIQ. Embora as estratégias antieméticas

tenham avançado, ainda existe uma lacuna significativa no conhecimento sobre o potencial uso da pregabalina na prevenção de NVIQ. Atualmente, há pesquisas limitadas sobre este tema, indicando a necessidade de mais investigações.

A pregabalina é um derivado estrutural do neurotransmissor inibitório ácido  $\gamma$ -aminobutírico, seis vezes mais potente que a gabapentina. Dada a elevada prevalência de náuseas e vômitos associados aos atuais regimes padrão de quimioterapia, a investigação de tratamentos alternativos, como a pregabalina, mostra potencial para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e otimizar os recursos de saúde, fornecendo potencialmente uma solução mais rentável. Ela se liga potentemente à subunidade  $\alpha 2\text{-}\delta$  dos canais de cálcio, resultando na redução da liberação de vários neurotransmissores, incluindo glutamato, noradrenalina, serotonina, dopamina e substância P<sup>22,23</sup>. Alguns desses transmissores estão envolvidos na fisiopatologia das náuseas e vômitos.

Alguns ensaios demonstraram que a pregabalina pode ter um efeito no controle das náuseas e vômitos pós-operatórios<sup>24,25</sup>. Até onde se sabe, o papel da pregabalina na prevenção de NVIQ ainda não foi estudado.

Neste contexto, o nosso estudo visa abordar a lacuna existente, avaliando o papel específico da pregabalina na prevenção de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Procuramos elucidar os benefícios potenciais da pregabalina no contexto de estratégias antieméticas para pacientes submetidos à quimioterapia.

## MÉTODOS

Realizamos em nossa instituição, o Instituto Brasileiro de Controle do Câncer - Clínica IBCC Oncologia, um estudo prospectivo, duplo-cego, controlado por placebo, de setembro de 2019 a fevereiro de 2020. Todos os pacientes randomizados forneceram consentimento informado por escrito. Todo o pessoal envolvido no estudo desconhecia o tratamento atribuído. Este estudo foi realizado de acordo com os princípios da Declaração de Helsinque. O estudo foi aprovado pelo Conselho de Ética

em Pesquisa do Instituto Brasileiro de Controle do Câncer (IBCC -CEP) (número de aprovação ética: 1.250.884). O consentimento informado foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo. Número de registro Clinicaltrial.gov: NCT04181346.

### CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos pacientes com 18 anos ou mais com câncer com previsão de receber seu primeiro

ciclo de quimioterapia moderada a altamente emetogênica, conforme definido anteriormente<sup>26</sup>. Foram incluídos os seguintes regimes: doxorrubicina (60 mg/m<sup>2</sup>) + ciclofosfamida (600 mg/m<sup>2</sup>), carboplatina (AUC5) + paclitaxel (175mg/m<sup>2</sup>), docetaxel (75mg/m<sup>2</sup>) + ciclofosfamida (600mg/m<sup>2</sup>) e doxorrubicina (60mg/m<sup>2</sup>).

Os critérios de elegibilidade adicionais foram: status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) ≤2 (em uma escala de 5 pontos, com 0 indicando ausência de sintomas e números mais altos indicando incapacidade crescente); nível de creatinina sérica de 2,0mg por decilitro (177μmol por litro) ou menos; um nível de aspartato ou alanina aminotransferase que não fosse superior a 3 vezes o limite superior da faixa normal e uma contagem absoluta de neutrófilos de pelo menos 1.500 por milímetro cúbico; ausência de náusea ou vômito nas 24 horas anteriores à inscrição; nenhum comprometimento cognitivo grave; não ter realizado uso regular de corticosteroides, opioides, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos ou canabinoides nos 30 dias anteriores à randomização; nenhuma metástase cerebral conhecida; sem alcoolismo crônico; nenhuma hipersensibilidade conhecida à pregabalina.

### TRATAMENTO

Todos os pacientes receberam 8mg de ondansetrona intravenosa e 10mg de dexametasona antes da quimioterapia no primeiro dia e dexametasona duas vezes ao dia nos dias dois e três. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente, com uma lista de randomização balanceada em blocos, para tomar 75mg de pregabalina ou placebo, duas vezes ao dia, desde a noite anterior à quimioterapia até o quinto dia.

### DEFINIÇÕES DE NÁUSEAS E VÔMITOS INDUZIDOS POR QUIMIOTERAPIA

Episódios de vômito ou ânsia de vômito foram registrados pelos pacientes em cartões diários desde o início da infusão de quimioterapia (0 hora) até a manhã do dia 6 (120 horas). Um episódio emético foi definido como um único caso de vômito ou ânsia de vômito; episódios distintos foram separados por pelo menos um minuto. O uso de terapia

de resgate, definida como qualquer medicamento tomado para tratar náuseas ou vômitos estabelecidos, também foi registrado. Os medicamentos de resgate permitidos incluíam antagonistas de 5-HT<sub>3</sub>, fenotiazinas e anti-histamínicos.

A náusea foi avaliada em uma escala visual-analógica horizontal de 100mm no diário do paciente com o título: “Quanta náusea você teve nas últimas 24 horas?” A extremidade esquerda (0mm) da escala foi rotulada como “sem náusea” e a extremidade direita foi rotulada como “náusea tão forte quanto possível”. A cada 24 horas, os pacientes indicavam o grau de náusea nas 24 horas anteriores, colocando uma marca vertical na escala de linhas. Durante o dia anterior à quimioterapia e cinco dias depois, foi feito contato telefônico pela equipe do centro de estudo para confirmar se os pacientes estavam tomando os medicamentos do estudo de forma adequada, mantendo registros precisos e para dar orientação.

A proteção completa (PC) contra náuseas e vômitos foi definida como ausência de náusea moderada ou grave e ausência de qualquer episódio de vômito e não uso de medicação de resgate. A proteção completa foi ainda definida como aguda (Proteção Completa Aguda - PCA, quando ocorrida durante as primeiras 24 horas após a quimioterapia; retardada (Proteção Completa Retardada - PCR), quando ocorrida no período do 2º ao 5º dia após a quimioterapia; ou global, quando ocorrida durante todo o período do estudo (primeiras 120 horas).

Quaisquer eventos adversos foram registrados nos cartões diários e verificados na visita pós-estudo, que ocorreu após o sexto dia de quimioterapia, usando os Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer, versão 4.0. Os pacientes responderam ao questionário Índice de Vida Funcional-Emese (*Functional Living Index-Emesis* - FLIE) antes do início da infusão de quimioterapia no primeiro dia e após o sexto dia de quimioterapia<sup>27</sup>. O questionário FLIE é uma medida validada relatada pelo paciente sobre o impacto da NVIQ na vida diária.

### MÉTODOS ESTATÍSTICOS

Os objetivos principais deste estudo foram pro-

teção completa contra vômitos e náuseas durante todo o período do estudo (do primeiro ao quinto dia) e proteção completa durante o período tardio. Os objetivos secundários foram avaliar os eventos adversos além dos episódios de vômito ou náusea e avaliar o impacto das náuseas e vômitos na qualidade de vida (QV) por meio do questionário FLIE.

As análises estatísticas foram realizadas usando o *Stata 12*. Para todas as medidas de eficácia de resultados binários, a comparação entre o regime de pregabalina e o regime de controle foi feita usando regressão logística. Avaliamos asso-

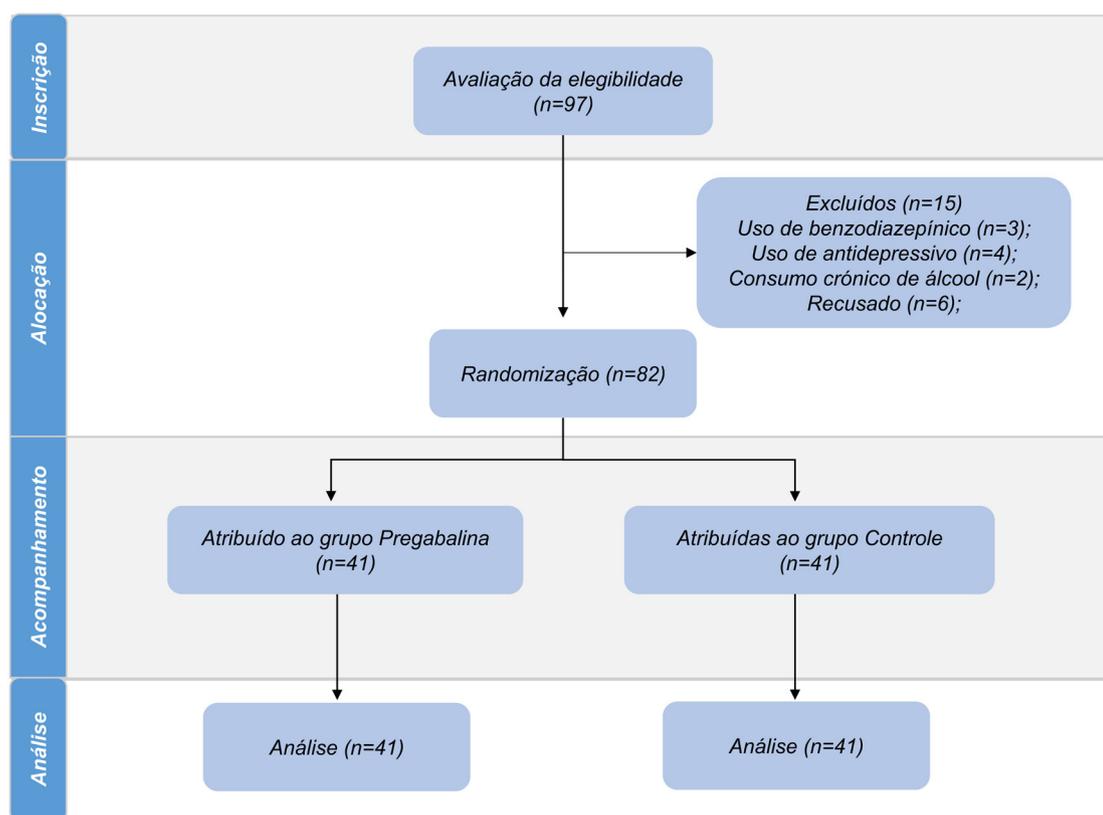
ciações entre variáveis categóricas por meio do teste  $X^2$ . Como queríamos testar se a adição de pregabalina era superior ao placebo, utilizamos testes de significância unilaterais com um limiar de significância de  $P \leq 0,05$ .

Foi estimado que um total de 82 indivíduos seriam necessários para um ensaio paralelo bidirecional para detectar um efeito do tratamento, assumindo uma diferença de 30% na proporção de pacientes que experimentam controle completo de náuseas e vômitos entre os braços, com um nível de significância de 5% e uma potência de 80%.

## RESULTADOS

Dos 97 pacientes potenciais, 88 puderam participar. Nove foram excluídos por uso de benzodiazepínico, antidepressivo tricíclico ou consumo crônico de álcool e seis recusaram participar. De setembro de 2019 a fevereiro de 2020, foram ran-

domizados consecutivamente 82 pacientes, dos quais 41 para o grupo experimental (pregabalina) e 41 para o Grupo Controle (placebo) (Figura 1). As características basais dos pacientes elegíveis foram semelhantes entre os grupos (Tabela 1).



**Figura 1** - Fluxograma de seleção de pacientes.

**Tabela 1** - Características demográficas e clínicas dos pacientes.

Características	Pregabalina (n=41)	Placebo (n=41)
Sexo masculino (%)	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Idade*	51,4 + 10,7	52,1 + 11,8
ECOG 0 (%)	41 (100%)	41 (100%)
<b>Tipo de câncer (%)</b>		
Mama	39 (95,1%)	35 (85,4%)
Ovário	1 (2,4%)	2 (4,9%)
Útero	0 (0%)	2 (4,9%)
Endométrio	1 (2,4%)	1 (2,4%)
Cabeça e pescoço	0 (0%)	1 (2,4%)
<b>Tipo de quimioterapia (%)</b>		
Doxorrubicina (60mg/m <sup>2</sup> ) + Ciclofosfamida (600mg/m <sup>2</sup> )	38 (92,7%)	35 (85,4%)
Carboplatina (AUC5) + paclitaxel (175mg/m <sup>2</sup> )	2 (4,9%)	5 (12,2%)
Docetaxel (75mg/m <sup>2</sup> ) + Ciclofosfamida (600mg/m <sup>2</sup> )	1 (2,4%)	0 (0%)
Doxorrubicina (60mg/m <sup>2</sup> )	0 (0%)	1 (2,4%)
<b>Estágio Clínico (%)</b>		
I	2 (4,9%)	2 (4,9%)
II	16 (39%)	16 (39%)
III	23 (56,1%)	20 (48,8%)
IV	0 (0%)	3 (7,3%)
<b>Intenção do tratamento (%)</b>		
Neoadjuvante	28 (68,2%)	23 (56,1%)
Adjuvante	13 (31,7%)	16 (39%)
Paliativo	0 (0%)	2 (4,9%)

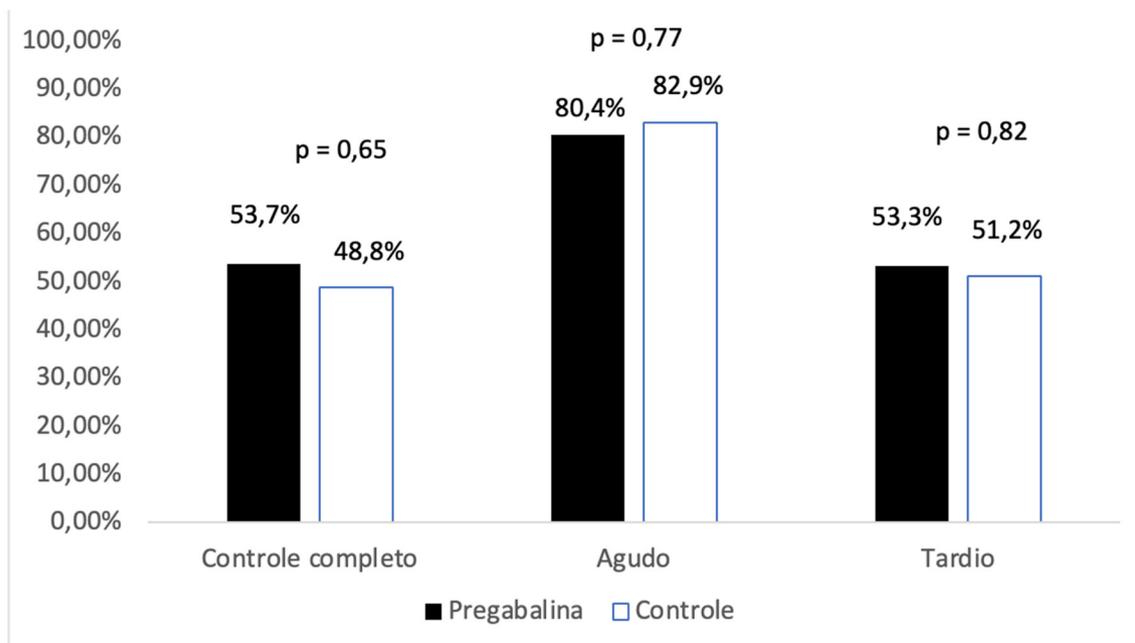
\*Os resultados são expressos como número de pacientes (porcentagem) ou média +/- DP; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

A maioria dos pacientes era do sexo feminino e recebeu quimioterapia altamente emetogênica (98,8%), todos tiveram ECOG 0 (100%). Apenas 2,4% dos pacientes apresentavam doença metastática.

O desfecho primário da resposta global completa (Figura 2) não foi estatisticamente diferente entre os Grupos Experimental e Con-

trole (53,7 *versus* 48,8%,  $P = 0,65$ ). Também não houve diferença na fase aguda (80,4% *versus* 82,9%,  $P=0,77$ ) e fase tardia 53,7% *versus* 51,2%,  $P=0,82$ ) (Figura 2/Tabela 2).

Não foram observados eventos adversos graves e nenhum paciente interrompeu a medicação (Tabela 3). No questionário FLIE, não houve diferença significativa entre os grupos de tratamento.



**Figura 2** - Porcentagem de pacientes que obtiveram resposta completa de náuseas e vômitos. Para cada grupo, n=41.

**Tabela 2** - Pacientes que atingiram controle de náuseas, controle de vômitos e controle completo por fase de estudo e Grupo de Tratamento.

Grupo de Tratamento	Agudo (dia 1)			Retardado (dias 2-5)			Global (dias 1-5)		
	Pregabalina n=41	Placebo n=41	Valor-P	Pregabalina n=41	Placebo n=41	Valor-P	Pregabalina n=41	Placebo n=41	Valor-P
Sem êmese	37 (90,2%)	37 (90,2%)	1,0	34 (82,9%)	31 (75,6%)	0,41	32 (78%)	30 (73,2%)	0,6
Sem náusea	32 (78%)	34 (82,9%)	0,57	22 (53,6%)	23 (56,1%)	0,82	22 (53,7%)	22 (53,7%)	1,0
Sem resgate	37 (90,2%)	37 (90,2%)	1,0	28 (68,2%)	33 (80,5%)	0,20	28 (68,3%)	31 (75,6%)	0,46
Controle completo	33 (80,5%)	34 (82,9%)	0,77	22 (53,7%)	21 (51,2%)	0,82	22 (53,7%)	20(48,8%)	0,65

Nota: Número de pacientes em cada grupo (porcentagem). Proteção completa indica ausência de êmese, náusea e terapia de resgate.

Tabela 3 - Eventos adversos\*.

Eventos adversos	Pregabalina	Placebo
Dor de estômago	3 (7,32%)	5 (12,2%)
Tontura	2 (4,88%)	2 (4,88%)
Salivação excessiva	1 (2,44%)	0 (0%)
Queimação	0 (0%)	1 (2,44%)
Fraqueza	6 (14,63%)	6 (14,63%)
Coceira	1 (2,44%)	0 (0%)
Constipação	2 (4,88%)	3 (7,32%)
Tremor	1 (2,44%)	0 (0%)
Neuropatia	1 (2,44%)	1 (2,44%)
Sonolência	2 (4,88%)	1 (2,44%)

\*Número de pacientes (porcentagem). Nenhuma das variáveis diferiu significativamente entre os grupos ( $p > 0,05$ ).

## DISCUSSÃO

Neste ensaio clínico piloto randomizado, a adição de pregabalina à ondansetrona e dexametasona durante o primeiro ciclo de quimioterapia moderada e altamente emetogênica não melhorou o controle completo de NVIQ em comparação ao placebo. Não houve diferença estatisticamente significativa no desfecho primário de resposta completa.

A pregabalina e a gabapentina são medicamentos antiepilépticos estruturalmente semelhantes ao ácido gama-aminobutírico (GABA), embora nenhum deles tenha atividade nos sistemas GABAérgicos. Ambos compartilham o mesmo mecanismo de ação, que se baseia no fato de que os canais de cálcio voltagem-dependentes (VGCC) alfa 2 e delta reduzem o fluxo de cálcio neuronal<sup>28,29</sup>.

As propriedades antieméticas dos gabapen-

tinóides já foram testadas anteriormente, especialmente a gabapentina. A primeira evidência de que a gabapentina pode ter alguma atividade como medicamento antiemético foi demonstrada por Guttuso *et al.* Em pacientes com NVIQ refratária, a gabapentina diminuiu o grau de náusea tardia em 66,7% dos pacientes. Foi postulado que a gabapentina pode mitigar a atividade do neurotransmissor taquicinina e levar a uma atividade fisiológica semelhante à observada com os antagonistas do receptor NK-1, tornando-a uma intervenção potencial para náuseas e vômitos tardios<sup>30</sup>.

Em nossa instituição, conduzimos um estudo prospectivo, duplo-cego e controlado por placebo que demonstrou a eficácia da adição de gabapentina ao ondansetrona e à dexametasona na prevenção de NVIQ para quimiotera-

pia moderada e altamente emetogênica (65% versus 42,5%;  $P = 0,04$ ). O ensaio mostrou que a taxa de controle agudo completo e o uso de gabapentina foram fatores independentes para alcançar uma resposta global completa. O benefício da gabapentina foi maior na fase tardia<sup>31</sup>.

No entanto, o ensaio de Fase III da *Alliance* revelou que a gabapentina não melhorou significativamente as náuseas e vômitos tardios induzidos pela quimioterapia. Ambos os grupos gabapentina e placebo relataram controle satisfatório dos sintomas. Em contraste com o ensaio de Cruz *et al.*, onde a maioria dos pacientes recebeu uma dose mais elevada de gabapentina (900mg), os pacientes deste estudo receberam uma dose mais baixa (600mg). Não está claro se esta diferença na dosagem pode ter contribuído para a falta de atividade observada. Está bem estabelecido que existe uma relação dose-resposta dos gabapentinóides no tratamento da neuralgia pós-herpética e crises parciais<sup>32</sup>.

Embora a pregabalina e a gabapentina partilhem semelhanças nos seus perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos, existem diferenças significativas entre elas. A pregabalina tem uma farmacocinética mais previsível, uma maior afinidade de ligação ao seu receptor alvo, maior potência e uma curva dose-resposta mais acentuada na dor neuropática. Em contraste com a gabapentina, a curva dose-resposta da pregabalina não estabiliza mesmo nos níveis de dosagem recomendados. Estudos indicam que a pregabalina pode ter menos efeitos colaterais e ser mais eficaz que a gabapentina no tratamento da dor neuropática<sup>33</sup>.

Como antiepiléptico, a pregabalina pode ser mais eficaz que a gabapentina, com base na magnitude da redução na frequência das crises<sup>34</sup>. A grande afinidade da pregabalina com os canais de cálcio resulta na redução da liberação de vários neurotransmissores, incluindo glutamato, noradrenalina, serotonina, dopamina e substância P<sup>29</sup>. Dado que o bloqueio dos receptores de serotonina, substância P e dopamina desempenha um papel importante na fisiopatologia das náuseas e vômitos, especulou-se que a pregabalina poderia ter uma atividade antiemética.

A pregabalina foi estudada por sua eficácia na redução da dor aguda pós-operatória. No entanto, os resultados têm sido conflitantes, possivelmente devido a variações na dosagem e no tipo de cirurgia. A administração de pregabalina durante o período perioperatório demonstrou reduzir significativamente a necessidade de opioides nas primeiras 24 horas após a cirurgia<sup>35</sup>. Além disso, descobriu-se que diminui o vômito pós-operatório, embora possa aumentar o risco de distúrbios visuais. Uma metanálise focou no efeito da pregabalina pré-operatória na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios (NVPO) e concluiu que ela leva a uma redução significativa de NVPO. Portanto, a pregabalina deve ser considerada como parte de uma abordagem multimodal para o alívio da dor pós-operatória e uma potencial medida preventiva para NVPO<sup>36</sup>. A propriedade antiemética da pregabalina é pequena e pode ser um efeito indireto, causado pela redução do consumo de opioides e, conseqüentemente, pela diminuição dos eventos adversos relacionados aos opioides.

A pregabalina continua sendo um medicamento com custos elevados tanto para os pacientes quanto para o sistema de saúde. Uma limitação do nosso estudo é que o governo brasileiro não financia antagonistas de NK1 devido ao seu alto custo. Outra limitação é a nossa compreensão atual dos mecanismos de ação da pregabalina como um antiemético. Para validar os resultados deste estudo, mais ensaios clínicos de alta qualidade devem ser realizados. Esses ensaios devem ser randomizados, controlados, multicêntricos, duplo-cegos e ter amostras maiores. O resultado primário destes ensaios deve ser o efeito antiemético da pregabalina. Essa é a razão pela qual nosso braço de controle foi constituído apenas para um regime duplo com corticosteroide e 5HT3RA.

A avaliação comparativa do esquema antiemético triplo *versus* esquema antiemético duplo na êmise induzida por quimioterapia mostrou melhor controle com três medicamentos<sup>21</sup>. Agora, há evidências de que um regime de quarteto incluindo olanzapina, NK1RA, 5HT3RA e

corticosteróides alcançou um melhor controle de NVIQ<sup>17</sup>. O custo dos medicamentos antieméticos é uma preocupação, especialmente nos países em desenvolvimento, onde muitos destes medicamentos são inacessíveis. O custo dos medicamentos para tratar um sintoma específico do câncer pode variar amplamente e muitos desses medicamentos são caros.

O elevado número de produtos utilizados e a sua frequência entre os pacientes com câncer podem contribuir significativamente para uma sobrecarga financeira dos pacientes. Portanto, os pacientes e os médicos devem avaliar a relação risco-benefício de uma prescrição, especialmente tendo em conta os dados limitados que apoiam o uso de alguns medicamentos.

## CONCLUSÃO

Concluindo, a pregabalina não é eficaz no controle de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. Mais trabalhos são necessários para investigar outros medicamentos antipsicóticos para a prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia. Avaliações adicionais são necessárias para

agentes antieméticos promissores, como a pregabalina. Além disso, estudos para avaliar os efeitos de diferentes combinações de antieméticos (usando combinações de agentes mais antigas e mais recentes) e determinar a combinação ideal para prevenção e controle de NVIQ.

## Declaração do autor CRediT

Conceituação: Rossi, CS; Cruz, FJSM. Metodologia: Rossi, CS; Cruz, FJSM. Validação: Rossi, CS; Cruz, FJSM. Análise estatística: Cruz, FJSM; Giglio, AD. Análise formal: Rossi, CS; Cruz, FJSM; Giglio, AD. Investigação: Rossi, CS. Redação-elaboração do rascunho original: Rossi, CS; Cruz, FJSM; Giglio, AD; Yamada, AMTD. Redação-revisão e edição: Rossi, CS; Cruz, FJSM; Giglio, AD; Yamada, AMTD. Visualização: Rossi, CS; Cruz, FJSM; Giglio, AD; Yamada, AMTD. Supervisão: Rossi, CS; Cruz, FJSM; Giglio, AD; Yamada, AMTD. Administração do projeto: Rossi, CS.

Todos os autores leram e concordaram com a versão publicada do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

1. Chan VT, Yeo W. Antiemetic therapy options for chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients. *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2011; 3: 151-60.
2. Lorusso D, Bria E, Costantini A, Di Maio M, Rosti G, Mancuso A. Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life - An Italian survey. *Eur J Cancer Care* (Engl). 2017; 26(2): e12618.
3. Sommariva S, Pongiglione B, Tarricone R. Impact of chemotherapy-induced nausea and vomiting on health-related quality of life and resource utilization: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 99: 13-36.
4. Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol*. 2007; 18(2): 233-40.
5. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, Del Favero A, Tonato M. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol*. 2014;32(2):101-6.
6. del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, Castro PC. 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): 2301-8.

7. Takahashi T, et al. A prospective study of palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in malignant lymphoma patients following highly emetogenic chemotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23(1): 189-94.
8. Yokoe T, et al. Effectiveness of antiemetic regimens for highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review and network meta-analysis. *Oncologist*. 2019; 24(6): e347-57.
9. Suzuki K, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Ann Oncol*. 2016; 27(8): 1601-6.
10. Navari RM, Rapoport BL, Powers D, Arora S, Clark-Snow R. Rolapitant for the prevention of nausea in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer Med*. 2018; 7(7): 2943-50.
11. Yuan DM, et al. Efficacy and safety of neurokinin-1 receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(4): 1661-75. Review.
12. Zhang Y, et al. Optimal prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting for moderately emetogenic chemotherapy: a meta-analysis. *Future Oncol*. 2018; 14(19): 1933-41.
13. Clemmons AB, Orr J, Andrick B, Gandhi A, Sportes C, DeRemer D. Randomized, placebo-controlled, phase III trial of fosaprepitant, ondansetron, dexamethasone (FOND) versus FOND plus olanzapine (FOND-O) for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with hematologic malignancies receiving highly emetogenic chemotherapy and hematopoietic cell transplantation regimens: the FOND-O trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018; 24(10): 2065-71.
14. Iihara H, et al. Clinical trial protocol of doublet therapy and olanzapine for carboplatin-induced nausea and vomiting in patients with thoracic cancer: a multicentre phase II trial. *BMJ Open*. 2019; 9(7): e028056.
15. Navari RM. Olanzapine for the prevention and treatment of chronic nausea and chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014; 722: 180-6. Review.
16. Tienchaiananda P, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of combination olanzapine, ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving doxorubicin plus cyclophosphamide. *Ann Palliat Med*. 2019; 8(4): 372-80.
17. Navari RM, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med*. 2016; 375(2): 134-42.
18. Bymaster FP, et al. Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine. *Neuropsychopharmacology*. 1996; 14(2): 87-96.
19. Berger MJ, et al. NCCN guidelines insights: antiemesis, version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(7): 883-93.
20. Hesketh PJ, Bohlke K, Kris MG. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update summary. *J Oncol Pract*. 2017; 13(12): 825-30.
21. Razvi Y, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. *Support Care Cancer*. 2019; 27(1): 87-95. Review.
22. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother*. 2016;16(11):1263-77. Review. Erratum in: *Expert Rev Neurother*. 2016; 16(11): iii.
23. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesth Analg*. 2007;105(6):1805-15. Review. Erratum in: *Anesth Analg*. 2008; 106(5): 1584.
24. Li F, et al. The efficacy of pregabalin for the management of postoperative pain in primary total knee and hip arthroplasty: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2017; 12(1): 49.
25. Wang YM, et al. Pregabalin can decrease acute pain and postoperative nausea and vomiting in hysterectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(31): e7714. Review.
26. Grunberg SM, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – state of the art. *Support Care Cancer*. 2011;19 Suppl 1: S43-7. Review.
27. Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL. 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): 35-41.
28. Fink K, Dooley DJ, Meder WP, Suman-Chauhan N, Duffy S, Clusmann H, et al. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex. *Neuropharmacology*. 2002;42:229–36.
29. Field MJ, Cox PJ, Stott E, Melrose H, Offord J, Su TZ, et al. Identification of the alpha2-delta-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci*. 2006;103:17537–42.
30. Guttuso T Jr, Roscoe J, Griggs J. Effect of gabapentin on nausea induced by chemotherapy in patients with breast cancer. *Lancet*. 2003; 361(9370): 1703-5.
31. Cruz FM, et al. Gabapentin for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2012; 20(3): 601-6.
32. Barton DL, Thanarajasingam G, Sloan JA, Diekmann B, Fuloria J, Kottschade LA, Lyss AP, Jaslowski AJ, Mazurczak MA, Blair SC, Terstriep S, Loprinzi CL. Phase III double-blind, placebo-controlled study of gabapentin for the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy, NCCTG N08C3 (Alliance). *Cancer*. 2014 Nov 15;120(22):3575-83. doi: 10.1002/cncr.28892.
33. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010 Oct;49(10):661-9. doi: 10.2165/11536200-000000000-00000.
34. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clin Pharmacokinet*. 2010; 49(10): 661-9.
35. Zhang J, Ho KY, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2011 Apr;106(4):454-62. doi: 10.1093/bja/aer027.

36. Grant, M. C., Betz, M., Hulse, M., Zorrilla-Vaca, A., Hobson, D., Wick, E., & Wu, C. L. (2016). The Effect of Preoperative Pregabalin on Postoperative Nausea and Vomiting: A Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia*, 123(5), 1100-1107. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001404>

DOI: 10.15343/0104-7809.202448e15402023P

Recebido: 26 outubro 2023.  
Aceito: 20 fevereiro 2024.  
Publicado: 11 março 2024.