

Amifostina Reduz os Efeitos Colaterais e Melhora a Taxa de Resposta Completa Durante a Radioterapia: Resultados de uma Meta-análise

Amifostine Reduces Side Effects and Improves Complete Response Rate During Radiotherapy: Results of a Meta-analysis

André Deeke Sasse*
Luciana Gontijo de Oliveira Clark*
Emma Chen Sasse*
Otávio Augusto Camara Clark*

Resumo

Com o objetivo de avaliar a eficácia da amifostina na redução dos efeitos colaterais da radioterapia e verificar se existe ou não proteção das células tumorais pela droga, realizamos uma revisão sistemática da literatura com meta-análise dos 14 estudos randomizados (RCT) incluídos, envolvendo 1451 pacientes, comparando o uso de radioterapia versus radioterapia associada à amifostina no tratamento de neoplasias malignas. A revisão demonstrou que o uso da amifostina reduz significativamente os efeitos colaterais da radioterapia. A eficácia da radioterapia não foi afetada pelo uso deste medicamento e os pacientes que receberam a amifostina obtiveram as maiores taxas de resposta completa.

Palavras-chave

Radioterapia, Amifostina, Efeitos colaterais, Toxicidade, Agentes Radioprotetores.

Abstract

In order to evaluate the efficacy of amifostine in diminishing radiotherapy side effects and whether or not it protects the tumor, we performed a systematic review and meta-analysis of 14 included randomized controlled trials, comprising 1451 patients, comparing the use of radiotherapy vs. radiotherapy plus amifostine for cancer treatment. This review shows that amifostine significantly reduces the side effects of radiation therapy. The efficacy of radiotherapy was not itself affected by the use of this drug and patients receiving amifostine were able to achieve higher rates of complete response.

Key words

Radiotherapy, Amifostine, Side effects, Toxicity, Radiation-protective agents.

Um dos principais fundamentos no tratamento do câncer é a continuidade dos ciclos de quimioterapia e radioterapia. Interrupções ou atrasos no curso do tratamento, ocasionados principalmente por efeitos colaterais acentuados, podem reduzir as taxas de resposta tumoral e colocar em risco o sucesso do tratamento (1). Desde a década passada houve uma grande melhora no controle dos efeitos colaterais ocasionados pelo tratamento do câncer. Uma das causas para este progresso foi o emprego de drogas citoprotetoras como a

amifostina. A amifostina foi desenvolvida como parte do programa nuclear e é um tioposfato inorgânico que demonstrou capaz de proteger tecidos normais contra os efeitos tóxicos de alguns quimioterápicos e da radioterapia. Esta droga foi aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA – órgão Americano responsável pela aprovação de novas drogas) com a indicação de reduzir a nefrotoxicidade secundária à quimioterapia com cisplatina e também para diminuir a xerostomia causada pela radioterapia (2). Vários estudos prospectivos randomizados foram publicados nos últimos anos.

Infelizmente os resultados são conflitantes. Por exemplo, Leong não observou redução na taxa de esofagite nos pacientes com

* Núcleo Brasileiro de Oncologia Baseada em Evidências André Deeke Sasse

** Este artigo foi previamente publicado na *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 1;64(3):784-91.

neoplasia de pulmão tipo não pequenas células (NSCLC) tratados com quimiorradioterapia e amifostina (3). Entretanto, Antonadou relatou taxas significativamente menores de esofagite para pacientes com a mesma patologia submetidos ao mesmo esquema associado à amifostina (38.9% vs. 84.4%, $p < 0.001$) (4).

O painel de especialistas da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO – Sociedade Americana de Oncologia Clínica) recomenda o uso da amifostina para diminuir a incidência da xerostomia associada à radioterapia (5). A xerostomia é o efeito colateral mais comum associado à radioterapia na região da cabeça e pescoço. Enquanto a xerostomia aguda é causada por reação inflamatória, a xerostomia tardia, instalada até um ano após a radioterapia, reflete a fibrose da glândula salivar e é considerada permanente. Opiniões conflitantes sobre a eficácia e segurança da amifostina levaram a um debate interessante entre dois renomados autores, demonstrando que mesmo após 20 anos do desenvolvimento clínico e uso deste medicamento ainda existe uma grande controvérsia sobre sua aplicação clínica (2). Apesar de não haver até o momento nenhuma publicação que comprove uma evolução pior para o paciente tratado com amifostina associada à quimioterapia ou radioterapia, ainda persiste a questão fundamental se esta droga protegeria as células tumorais além das células normais. Algumas revisões discursivas sugerem que faltam evidências confirmando a proteção tumoral e os dados disponíveis na literatura sugerem que os pacientes recebendo amifostina obtêm um controle igual ou mesmo superior ao grupo que não recebe a droga (6, 7). No entanto a confirmação estatística destes fatos ainda não foi publicada. Esta revisão sistemática com meta-análise foi realizada para responder a esta questão e quantificar o grau de redução nos efeitos colaterais obtido pelo uso da amifostina.

MÉTODOS

Estratégia de busca

Através de busca em bases de dados computadorizadas (MEDLINE, LILACS, EMBASE e CENTRAL – Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials) foram identificados estudos randomizados com estudo paralelo, publicados entre 1973 e 2004, comparando o uso de radioterapia *versus* radioterapia associada à amifostina para o tratamento do câncer. Empregando uma ampla estratégia de busca com palavras ligadas à amifostina (amifostine* OU ethyo* OU WR-2721 OU wr2721 OU WR-1065 OU wr1065 OU WR-33278 OU wr33278) em todos os campos, buscamos localizar todos os estudos em que a amifostina foi utilizada e então selecionamos individualmente aqueles que preencheram nossos critérios de busca. Não houve restrições na busca por características metodológicas, no entanto, foram levantados artigos publicados apenas nas línguas ocidentais. Todas as referências dos artigos considerados relevantes foram avaliadas na tentativa de se detectar novos estudos. Dois dos autores (ES e AS) revisaram a lista de referências e selecionaram independentemente os estudos. Todos os artigos originais dos estudos considerados relevantes e com possibilidade de inclusão foram obtidos na íntegra para análise detalhada.

Avaliação crítica dos estudos incluídos

Três dos revisores (AS, ES, LC) avaliaram a qualidade metodológica dos estudos, de acordo com as características descritas por Egger e o quarto autor (OC) revisou os dados (8). Foi dada atenção especial para a geração e mascaramento da seqüência de alocação, mascaramento do estudo per se, análise por intenção de tratamento, uso de placebo e financiamento dos estudos. Estes dados foram aplicados em avaliação de subgrupos e foram realizadas análises de sensibilidade para testar a estabilidade de nossas conclusões.

Extração dos dados

Os resultados finais de interesse foram: mortalidade, taxa de

resposta (completa, parcial e global), recaída, incidência de efeitos colaterais da radioterapia (xerostomia aguda e tardia, mucosite, disfagia, pneumonite, dermatite e cistite) e os efeitos colaterais secundários à administração da amifostina (náusea, vômitos, hipotensão transitória e reações alérgicas). Dados de todos os estudos foram extraídos independentemente por dois autores. No caso de desacordo, um terceiro revisor foi consultado. O nome do primeiro autor e o ano da publicação do estudo foram utilizados para identificação. Todos os dados foram extraídos diretamente do texto ou quando possível foram calculados de acordo com as informações disponíveis.

Métodos Estatísticos

Foi utilizado o software disponibilizado pela Colaboração Cochrane – RevMan 4.2 para realizar esta meta-análise. Os resultados foram calculados como *Odds Ratio* ou diferença de risco (*risk difference* – RD) e apresentados com o intervalo de confiança (IC) de 95% correspondente. A heterogeneidade estatística dos resultados foi avaliada através do teste de qui-quadrado (chi) e relatada como descrito por Higgins (9, 10). Quando detectada heterogeneidade, uma possível explicação foi intensamente procurada. Se uma explicação razoável foi identificada, realizamos uma análise em separado daqueles dados. Se a causa, no entanto não estava aparente e a heterogeneidade foi originada por dados divergentes em termos de direção de resultados (isto é, dados favorecendo um e outro tratamento), optou-se por não agrupar os dados.

Resultados

Trinta e três estudos publicados entre 1973 e 2004 foram identificados como potencialmente elegíveis. Destes, dezoito foram excluídos: quatro não eram realmente randomizados (11-14), um tinha amifostina em ambos os braços (15), três avaliavam quimioterapia e não radioterapia (3, 16, 17) e dez eram publicações duplicadas (4, 18-26). Quatorze estudos, envolvendo 1451 pacientes preencheram nossos critérios de inclusão e foram incluídos nesta meta-análise (27-40). Os sítios tumorais primários avaliados foram: cabeça e pescoço em seis estudos (27, 29-33), pelve em quatro artigos (33-36) e tórax em seis publicações (28, 33, 37-40). Seis estudos avaliaram pacientes recebendo radioterapia associada à quimioterapia (27-29, 32, 38, 39) e oito radioterapia apenas (30, 31, 33-37, 40). A amifostina foi administrada por via endovenosa em doze estudos (29-32, 34-40), por via subcutânea em dois (27, 33), antes da radioterapia diária em onze (27, 29-31, 33-38, 40) e duas vezes por semana antes da quimioirradiação em dois estudos (32, 39). A dose de amifostina utilizada variou entre 150 mg/m² (miligramas por metro quadrado) e 340 mg/m². Dos quatorze estudos incluídos, dois foram financiados exclusivamente pela indústria farmacêutica e cinco tiveram financiamento misto (pelo fabricante e pela instituição acadêmica). Em sete estudos não houve menção à fonte de financiamento.

Mucosite/esofagite/proctite

Foram agrupados dados de doze estudos comparando amifostina ao placebo ou observação (29-33, 35-40). Cinco destes avaliavam pacientes com tumores de cabeça e pescoço (29-33), seis avaliavam esofagite em pacientes com tumores torácicos (28, 33, 37-40) e três avaliavam proctite em pacientes com tumores pélvicos (33, 35, 36). Koukorakis avaliou mucosite para todos estes sítios (33). A meta-análise demonstrou que a amifostina reduziu em 63% as chances de desenvolver mucosite grau 3-4 quando comparada ao placebo ou observação (OR, 0.37; 95% IC, 0.29-0.48; $p=0.00001$) (Figura 1). Os resultados foram estatisticamente significativos para radioterapia de cabeça e pescoço, com redução de 56% nas taxas de mucosite grau 3-4 (OR 0.44; 95% IC 0.30 a 0.65; $p<0.0001$). No sítio torácico a redução das taxas de esofagite foi de 62%, (OR 0.38; 95% IC, 0.26-0.54; $p=0.00001$). Nos tumores pélvicos a redução da proctite foi da ordem de 83% (OR 0.17; 95% IC 0.07 a 0.43;

p=0.0002), no entanto encontramos extrema heterogeneidade estatística neste quesito ($X^2=54.06$, $df=13$, $p=0.00001$; $I^2=76.0\%$). Como planejado, as possíveis causas desta heterogeneidade foram exploradas para se determinar se a avaliação conjunta destes dados era apropriada. Foram realizadas análises em separado, de acordo com as doses de amifostina utilizadas. Na avaliação de mucosite, quando foram excluídos os estudos que utilizaram amifostina em menos que 50% das sessões de radioterapia (28, 32, 39) e aqueles que utilizaram doses mais baixas de amifostina (150mg/m² a 200 mg/m²) (30, 31, 40), as análises demonstraram redução substancial da heterogeneidade estatística ($X^2=10.08$, $df=7$, $p=0.18$; $I^2=30.5\%$), e a significância do efeito foi mantida (OR 0.11; 95% IC, 0.06-0.18; $p=0.00001$). Considerando que todos os estudos tinham um ponto estimado que favorecia o uso da amifostina e cinco destes estudos alcançaram significância estatística, nossa interpretação é que a amifostina quando utilizada em doses mais altas (> 300 mg/m²) reduz consistentemente a mucosite causada pela radioterapia.

Xerostomia aguda

As taxas de xerostomia aguda foram relatadas em quatro (29, 31-33) dos seis estudos incluídos nesta meta-análise. Comparada ao placebo ou observação, a amifostina reduz as chances de desenvolver xerostomia aguda grau 2-3 em 76% (OR 0.24; 95% IC 0.15 a 0.36; $p<0.00001$). Nós encontramos alguma heterogeneidade estatística nestes estudos ($X^2=7.86$, $df=3$, $P=0.05$; $I^2=61.8\%$), porém todos os quatro estudos tiveram seu ponto estimado favorecendo a amifostina e três deles alcançaram significância estatística. Nós concluimos que a amifostina é efetiva na prevenção da xerostomia aguda nos pacientes com tumores de cabeça e pescoço recebendo radioterapia.

Xerostomia tardia

Para os pacientes com tumores de cabeça e pescoço as taxas de xerostomia tardia foram relatadas em apenas dois estudos (29, 31). A análise demonstrou que a amifostina quando comparada

ao placebo ou observação reduz significativamente a chance de desenvolver xerostomia tardia grau 2-3 em 67% (OR 0.33; 95% IC 0.21 a 0.51; $p<0.00001$) nos pacientes recebendo radioterapia. Encontramos evidências de heterogeneidade estatística entre os estudos ($X^2=4.06$, $df=1$, $P=0.04$; $I^2=75.4\%$), mas como ambos tiveram o ponto estimado favorecendo a amifostina, nossa interpretação é que este medicamento é efetivo na prevenção da xerostomia tardia em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço recebendo radioterapia.

Disfagia

Dados sobre disfagia foram extraídos de três estudos (29, 30, 32) dos seis incluídos. Comparada ao placebo ou observação, a amifostina reduziu a chance de desenvolver disfagia grau 3-4 em 74% (OR 0.26; 95% IC 0.07 a 0.92; $p=0.04$). (Figura 2). Como havia homogeneidade estatística entre os estudos ($X^2=0.78$, $df=2$, $P=0.68$; $I^2=0\%$), nós concluimos que a amifostina é efetiva na prevenção de disfagia em pacientes em tratamento com radioterapia.

Pneumonite

Para aqueles pacientes recebendo radioterapia torácica, dados sobre pneumonite estavam disponíveis em três (37-39) dos cinco estudos avaliados. Comparada ao placebo ou observação, a amifostina reduziu em 85% as chances de desenvolver pneumonite aguda (OR 0.15; 95% IC 0.07 a 0.31; $p<0.00001$). Mais uma vez, na presença da homogeneidade estatística ($X^2=0.43$, $df=2$, $P=0.81$; $I^2=0\%$), concluimos que a amifostina é efetiva na prevenção da pneumonite em pacientes recebendo radioterapia (Figura 3).

Cistite

Dados extraídos de quatro artigos (33-36) incluindo pacientes recebendo radioterapia pélvica demonstraram que a amifostina reduz significativamente as chances de cistite em 83% (OR 0.17; 95% IC 0.09 a 0.32; $p<0.00001$) (Figura 4). Em face da homogeneidade entre os estudos ($X^2=3.94$, $df=3$, $P=0.27$;

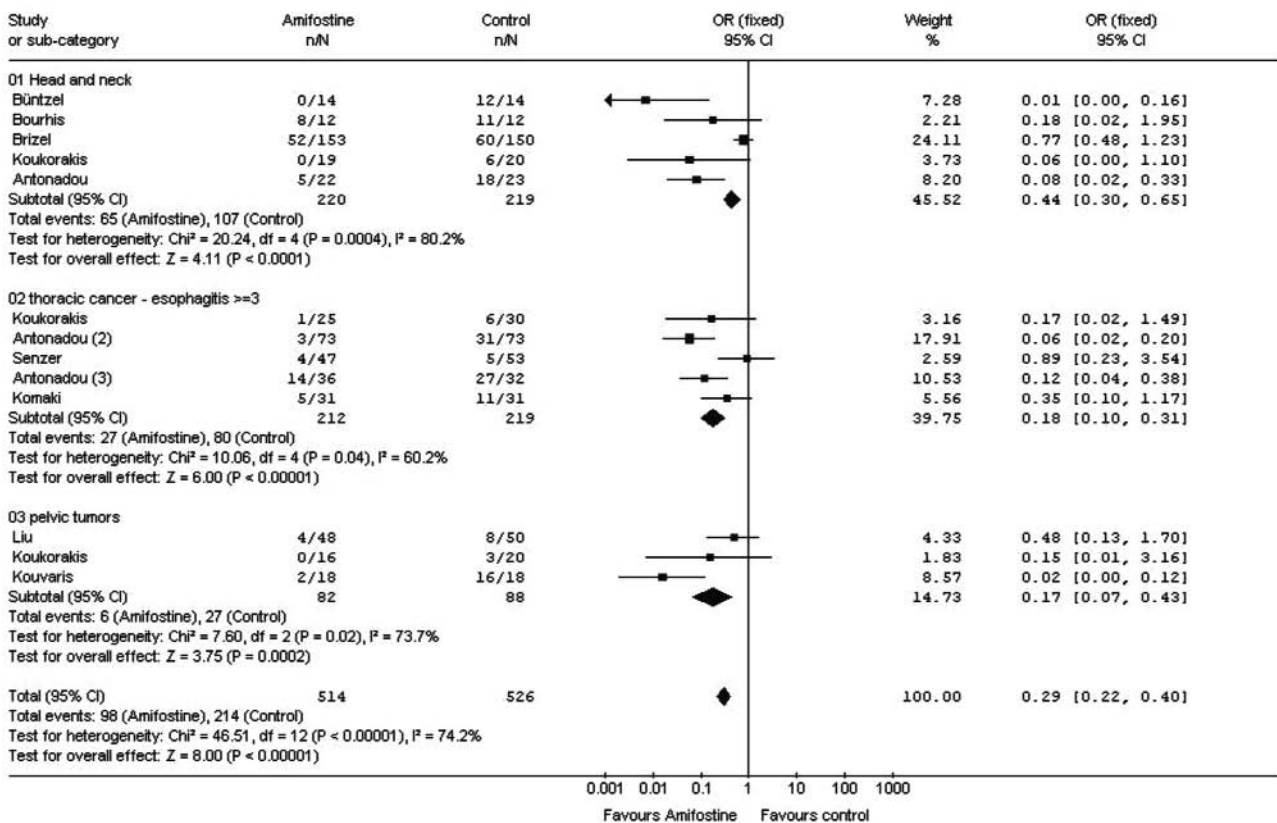


Figura 1 . Meta-análise de estudos avaliando o efeito da amifostina em mucosite graus III e IV relacionada à radioterapia. n: número de eventos; N: número total de pacientes; OR: Odds Ratio; CI: intervalo de confiança; df: graus de liberdade; I2: índice de heterogeneidade

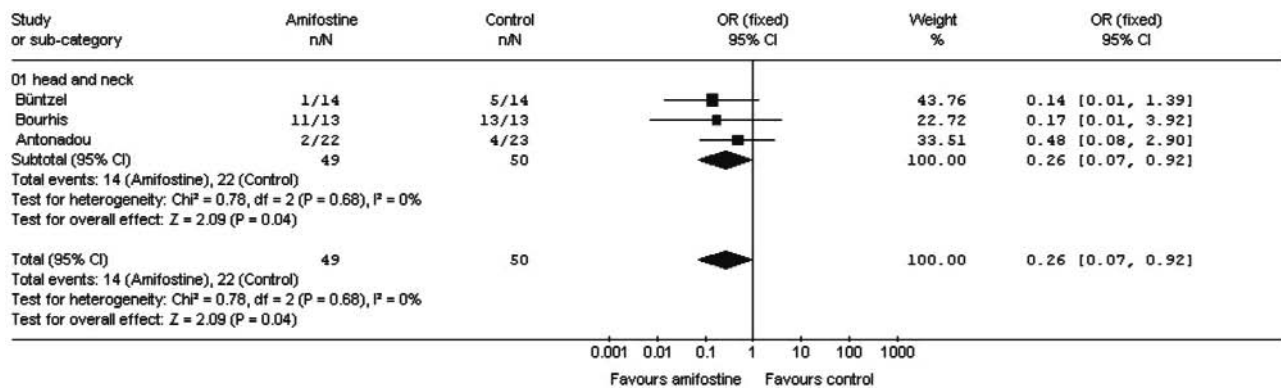


Figura 2 . Meta-análise de estudos avaliando o efeito da amifostina em disfagia relacionada à radioterapia em neoplasias de cabeça e pescoço.

I²=23.8%), concluímos que a amifostina é efetiva em prevenir cistite nos pacientes recebendo radioterapia pélvica.

Dermatite

Somente um dos estudos encontrou diferença significativa nas taxas de dermatite em pacientes com tumores pélvicos tratados com radioterapia e radioterapia mais amifostina (33). Três outros artigos não encontraram qualquer diferença, um em tumores pélvicos (36) e dois (30, 32) em tumores de cabeça e pescoço. Devido à excessiva heterogeneidade estatística entre os estudos, não foi possível realizar a meta-análise.

Resposta clínica

Dados para resposta clínica ao tratamento foram relatados em nove (29, 31-33, 35-39) dos quatorze estudos avaliados. As taxas de resposta parcial foram similares entre os grupos (OR 0.93; 95% IC 0.65 a 1.33; p=0.69). No entanto, as taxas de resposta completa foram superiores nos pacientes utilizando amifostina (OR 1.81; 95% IC 1.10 a 2.96; p=0.02), sem nenhuma evidência de heterogeneidade entre os estudos (X²=4.28, df=7, P=0.75; I²=0%) (Figura 5). As taxas de resposta global não mostraram diferença estatística nos dois grupos (OR 1.31; 95%IC 0.90 a 1.89; p=0.16). Cinco estudos (29, 31, 32, 35, 38) apresentaram dados em taxas de recaída e não foi encontrada qualquer relação entre o uso de amifostina e recidivas tumorais (RD 0.00; 95% IC -0.08 a 0.07; p=0.92), sem evidência de heterogeneidade estatística entre os resultados (X²=1.74, df=4, P=0.78; I²=0%). Deste modo, concluímos com suficiente evidências que o uso da amifostina não protege as células tumorais.

Efeitos colaterais

Foi possível extrair dados sobre toxicidade secundária ao uso da amifostina em dez dos quatorze artigos. Náusea e vômitos são

descritos como efeitos colaterais comuns com o uso da amifostina, porém, somente um estudo (27) encontrou um aumento significativo na incidência de náusea grau 3-4 e outro (31) em vômitos grau 3-4. Na meta-análise, a incidência geral de náusea grau 3-4 foi maior para os pacientes utilizando amifostina (OR 2.47; 95% IC 1.38-4.40; p=0.002), sem evidência de heterogeneidade estatística entre os estudos (X²=5.69, df=6, p= 0.46; I²=0%). A incidência de vômitos grau 3-4 também foi superior nos pacientes usando amifostina (OR 2.23; 95% IC 1.09-4.56; p=0.03), com homogeneidade entre os estudos (X²=3.78, df=4, p=0.44; I²=0%). Estes efeitos colaterais foram controlados com o regime de antieméticos padrão em sete estudos (29, 30, 32, 34, 35, 38, 39). O uso de amifostina aumenta significativamente o risco de hipotensão transitória grau 3-4 nos estudos que utilizaram a aplicação endovenosa lenta (RD 0.03; 95% IC 0.01 a 0.05; p=0.001), entretanto, este efeito colateral foi satisfatoriamente controlado com as precauções usuais recomendadas pelo fabricante.

Nos estudos utilizando a via subcutânea de administração, não houve aumento da hipotensão transitória grau 3-4 (27, 33). Reações alérgicas foram consideradas efeitos colaterais menores e foram encontradas em menos de 3% de todos os pacientes recebendo amifostina

DISCUSSÃO

Esta meta-análise demonstrou tanto a eficácia quanto a tolerabilidade da amifostina. A amifostina (previamente identificada como WR-2721), foi um produto do programa nuclear que age como protetor do tecido normal, mas teoricamente não do tecido tumoral contra as agressões da quimio e radioterapia. Este medicamento é eficiente e facilmente manejável, e é

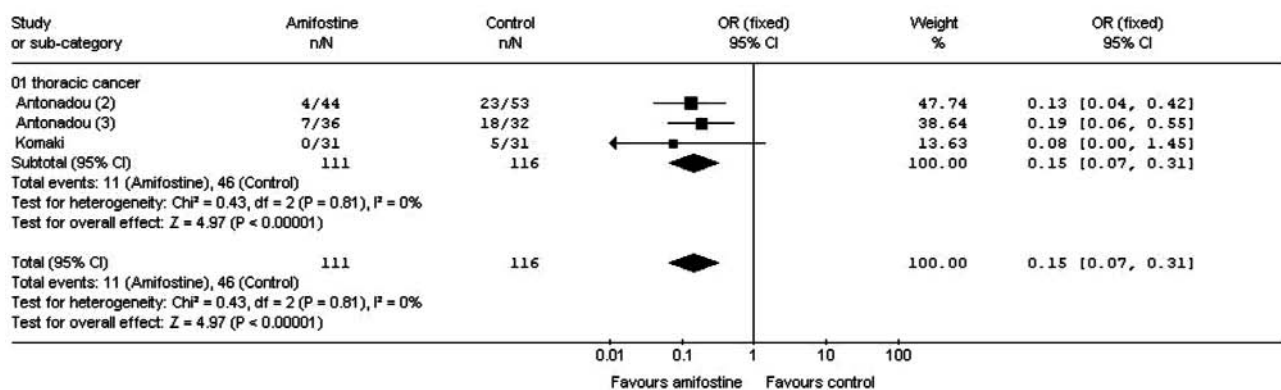


Figura 3 . Meta-análise de estudos avaliando o efeito da amifostina em pneumonite relacionada à radioterapia em neoplasias torácicas.

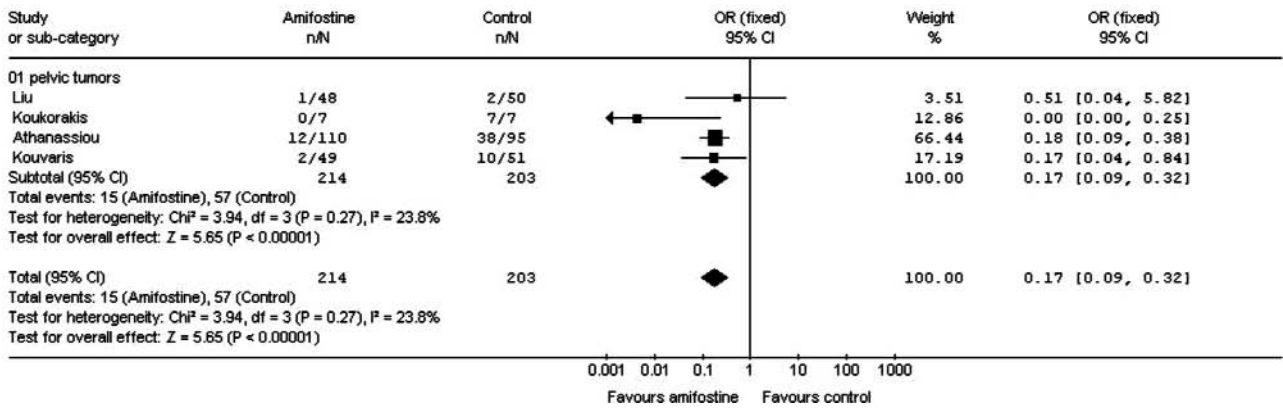


Figura 4 . Meta-análise de estudos avaliando o efeito da amifostina em cistite relacionada à radioterapia em neoplasias pélvicas.

utilizado como quimio e radioprotetor. Pode ser aplicado no tratamento de diferentes tipos de tumor (cabeça e pescoço, pulmões, pelve, etc) concomitantemente com quimiorradiação ou radioterapia isolada.

Não se sabe, entretanto, qual o exato mecanismo pelo qual esta droga exerce seu papel radioprotetor. Como havia controvérsia sobre o seu potencial pleno para aliviar os efeitos colaterais do tratamento, buscou-se realizar esta revisão sistemática para responder a esta questão.

Apesar dos recentes avanços tecnológicos na radioterapia, como o uso de radioterapia conformal tridimensional e com intensidade modulada para otimizar o tratamento, enquanto poupa os tecidos normais, os pacientes ainda sofrem com os efeitos colaterais agudos e tardios do tratamento.

Efeitos colaterais agudos como a mucosite e esofagite, apesar de não serem diretamente fatais, têm um efeito debilitante muito acentuado por causa da dor e do impacto na alimentação, muitas vezes com perda de peso de difícil controle. Estes sintomas podem ser severos o suficiente para que o médico adie a continuação do tratamento, o que muitas vezes é um ponto negativo no

resultado final da terapêutica ou mesmo para que o paciente abandone o tratamento completamente.

Alguns efeitos colaterais, como a xerostomia, aparecem mais tardiamente no decorrer do tratamento ou mesmo após o seu término e têm um impacto negativo na qualidade de vida do paciente.

A saúde oral e dental tem um papel importante na qualidade de vida dos pacientes durante a evolução da radioterapia (41) e a xerostomia interfere diretamente com atividades básicas do dia-a-dia com a alimentação e a fala.

O objetivo desta revisão sistemática foi compilar partes de evidências derivadas exclusivamente de estudos randomizados sobre amifostina como radioprotetor, de modo a estabelecer sua eficácia clínica real. Vários aspectos técnicos devem ser mencionados em relação a esta meta-análise. Todas as nossas análises foram baseadas em dados publicados e não em dados individuais dos pacientes. Os resultados, portanto, devem ser interpretados com precaução. O viés de publicação pode ser uma ameaça à validação desta meta-análise. Apesar de não termos encontrado nenhuma evidência de viés em relação aos

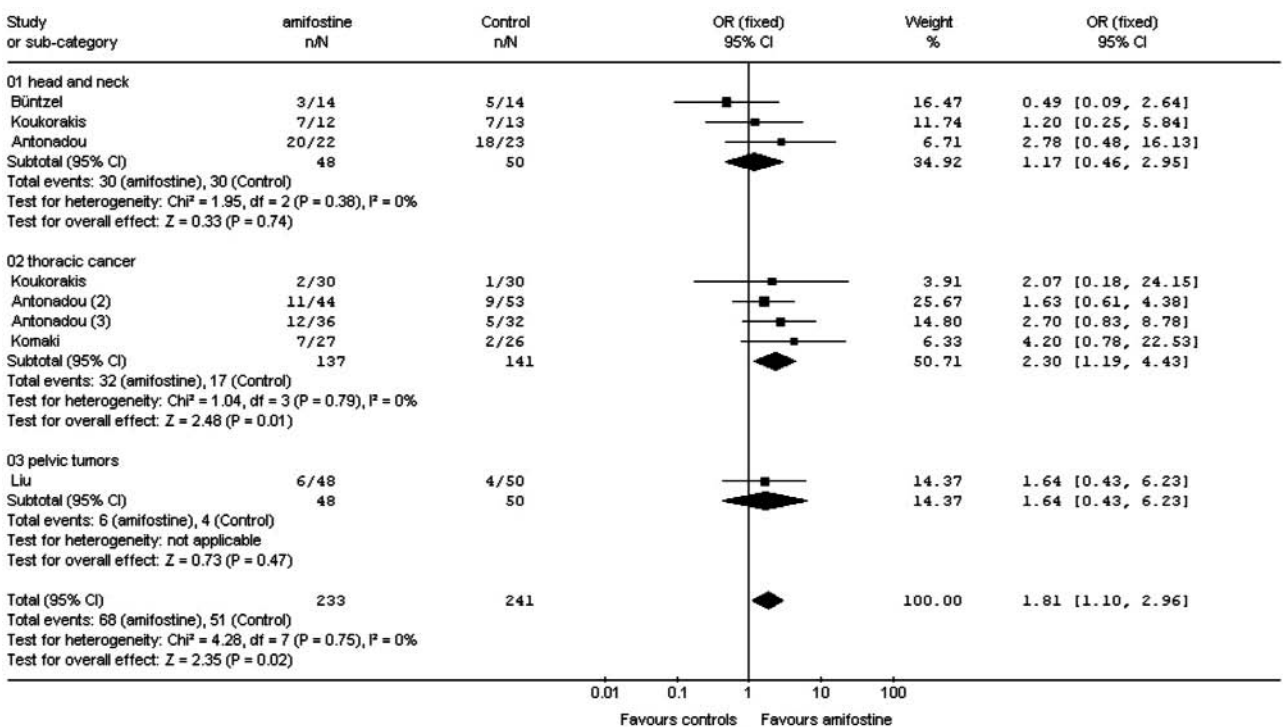


Figura 5 . Meta-análise de estudos avaliando o efeito da amifostina na taxa de respostas completas nos pacientes tratados com radioterapia em neoplasias de cabeça e pescoço, torácicas e pélvicas.

métodos gráficos e estatísticos, é difícil excluir completamente estas possibilidades nos estudos incluídos. A heterogeneidade entre os estudos também é outra limitação em nossa meta-análise. Nós identificamos o uso de amifostina em menos de 50% do tratamento da radioterapia e o emprego de doses mais baixas da droga como fontes de heterogeneidade em alguns pontos como mucosite e xerostomia. Com o planejado, análises em separado foram realizadas de acordo com as diferentes situações. Quando nós excluímos os estudos com doses mais baixas de amifostina ou com seu emprego em menos que 50% do curso da radioterapia, as análises resultaram em resolução (no caso da mucosite) ou redução substancial (no caso da xerostomia) da heterogeneidade estatística e a significância do resultado em si foi mantida.

Considerando que todos os estudos tinham um ponto estimado que favorecia o uso da amifostina e alguns destes estudos atingiram significância estatística, nossa interpretação é de que a amifostina reduz significativamente as chances de mucosite e xerostomia secundárias à radioterapia. Outra possibilidade de viés nesta revisão foi a fonte de financiamento dos estudos incluídos (42). A maior parte dos estudos incluídos nesta revisão foi financiada pelo fabricante da amifostina. Não encontramos nenhum estudo com financiamento particular independente. Nossa análise foi restrita à estudos publicados e como não há maneira de se detectar se uma revisão sofreu este tipo de viés, deve-se ficar cauteloso com meta-análises baseadas na literatura publicada apenas (43-45).

Esta revisão sistemática confirma que o uso da amifostina reduz significativamente o risco de mucosite, xerostomia aguda e tardia, disfagia, pneumonite e cistite nos pacientes recebendo tratamento com radioterapia. Efeitos colaterais ligados ao uso deste medicamento foram frequentemente leves e transitórios. As maiores preocupações foram com náusea, vômitos e hipotensão transitória. Entretanto, estes efeitos colaterais foram satisfatoriamente controlados com o uso regular de antieméticos e precauções usuais recomendadas pelo fabricante. O principal ponto de questionamento entre os radioterapeutas e oncologistas era a possibilidade da amifostina proteger também células tumorais, apesar disto nunca ter sido confirmado em estudos clínicos randomizados. Entretanto, como é comum, um único estudo randomizado poderia não ter o poder estatístico de responder a esta questão. Apesar da falta de evidências sugerindo proteção tumoral, vários médicos se recusam a usar a amifostina por medo de reduzir a efetividade do tratamento. Discussões globais sobre esse tópico foram engendradas. As opiniões contrárias em um artigo em particular (2), apesar de muito interessantes e bem colocadas, não foram capazes de resolver a questão. Nós concordamos com um dos autores que, realmente, "ausência de evidência não significa evidência de ausência" (absence of evidence is not evidence of absence). Como resultado desta revisão sistemática, vemos que a eficácia da radioterapia não foi afetada pelo uso da amifostina. Esta meta-análise confirma não apenas a ausência de proteção tumoral por parte deste medicamento, mas também comprova que pacientes recebendo amifostina conseguiram atingir níveis superiores de resposta completa. Uma possível explicação para este sucesso talvez seja a menor taxa de interrupções no curso do tratamento planejado e à redução dos efeitos colaterais, levando à maior aderência do paciente ao tratamento. O uso da amifostina causa por vezes hipotensão transitória e náusea, porém estes efeitos colaterais são menos intensos com a via de aplicação subcutânea e raramente são severos ao ponto de levar à interrupção do tratamento, desde que sejam seguidas as orientações do fabricante.

REFERÊNCIAS

1. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al.: Impact of treatment interruptions due to toxicity on outcome of patients with early stage (I/II) non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with hyperfractionated radiation therapy alone. *Lung Cancer*. 2003 Jun;40(3):317-23.
2. Brizel DM, Overgaard J. Does amifostine have a role in chemoradiation treatment? *Lancet Oncol*. 2003 Jun; 4(6):378-81.
3. Leong SS, Tan EH, Fong KW, et al.: Randomized Double-Blind Trial of Combined Modality Treatment With or Without Amifostine in Unresectable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(9):1767-74.
4. Antonadou D, Petridis A, Synodinou M, et al.: Amifostine reduces radiochemotherapy-induced toxicities in patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 18):2-9.
5. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, et al.: 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2895-903.
6. Bourhis J, Rosine D.: Radioprotective effect of amifostine in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2002 Dec;29(6 Suppl 19):61-2.
7. Koukourakis MI. Amifostine: is there evidence of tumor protection? *Semin Oncol*. 2003 Dec;30(6 Suppl 18):18-30.
8. Egger M, Smith GD, Altman D.: *Systematic Reviews in Health Care*. 2 ed. London: BMJ Books 2001.
9. DerSimonian R, Laird N. : *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials*. 1986 Sep;7(3):177-88.
10. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al.: Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*. 2003 Sep 6;327(7414):557-60.
11. Lenoble M. [Amifostine: current and future applications in cytoprotection]. *Bull Cancer*. 1996;83(9):773-87.
12. Niibe H, Takahashi I, Mitsuhashi N, et al.: [An evaluation of the clinical usefulness of amifostine (YM-08310), radioprotective agent. A double-blind placebo-controlled study. 1. Head and neck tumors]. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi*. 1985;20(5):984-93.
13. Niibe H, Takahashi I, Miyaiishi K, et al.: [An evaluation of the clinical usefulness of amifostine (YM-08310), radioprotective agent. A double-blind placebo-controlled study. 2. Abdominal and pelvic tumors]. *Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi*. 1985;20(5):994-1001.
14. Yuhas JM. Radiotherapy of experimental lung tumors in the presence and absence of a radioprotective drug, S-2-(3-aminopropylamino)ethylphosphorothioic acid (WR-2721). *J Natl Cancer Inst*. 1973;50(1):69-78.
15. Bardet E, Martin L, Calais G, et al.: Preliminary data of the GORTEC 2000-02 phase III trial comparing intravenous and subcutaneous administration of amifostine for head and neck tumors treated by external radiotherapy. *Semin Oncol*. 2002;29(6 Suppl 19):57-60.
16. Gallardo D, Mohar A, Calderillo G, et al.: Cisplatin, radiation, and amifostine in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 1999;9(3):225-30.
17. Peters K, Mucke R, Hamann D, et al.: Supportive use of amifostine in patients with head and neck tumors undergoing radio-chemotherapy. Is it possible to limit the duration of the application of amifostine? *Strahlenther Onkol*. 1999;175(Suppl 4):23-6.
18. Anne PR. Phase II trial of subcutaneous amifostine in patients undergoing radiation therapy for head and neck cancer. *Semin Oncol*. 2002;29(6 Suppl 19):80-3.
19. Antonadou D. Radiotherapy or chemotherapy followed by radiotherapy with or without amifostine in locally advanced lung cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12(1 Suppl 1):50-8.
20. Bennett CL, Lane D, Stinson T, et al.: Economic analysis of amifostine as adjunctive support for patients with advanced head and neck cancer: preliminary results from a

- randomized phase II clinical trial from Germany. *Cancer Invest.* 2001;19(2):107-13.
21. Buntzel J, Schuth J, Kuttner K, et al.: Radiochemotherapy with amifostine cytoprotection for head and neck cancer. *Support Care Cancer.* 1998;6(2):155-60.
 22. Kligerman MM, Liu T, Liu Y, et al.: Interim analysis of a randomized trial of radiation therapy of rectal cancer with/without WR-2721. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(4):799-802.
 23. Komaki R, Lee JS, Kaplan B, et al.: Randomized phase III study of chemoradiation with or without amifostine for patients with favorable performance status inoperable stage II-III non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Radiat Oncol.* 2002;12(1 Suppl 1):46-9.
 24. Momm F, Bechtold C, Rudat V, et al.: Alteration of radiation-induced hematotoxicity by amifostine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):947-51.
 25. Vacha P, Marx M, Engel A, et al.: [Side effects of postoperative radiochemotherapy with amifostine versus radiochemotherapy alone in head and neck tumors. Preliminary results of a prospective randomized trial]. *Strahlenther Onkol.* 1999;175(Suppl 4):18-22.
 26. Wasserman T, Mackowiak JI, Brizel DM, et al.: Effect of amifostine on patient assessed clinical benefit in irradiated head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(4):1035-9.
 27. Braaksmá M, Levendag P: Tools for optimal tissue sparing in concomitant chemoradiation of advanced head and neck cancer: subcutaneous amifostine and computed tomography-based target delineation. *Semin Oncol.* 2002;29(6 Suppl 19):63-70.
 28. Movsas B, Scott C, Langer C, et al.: Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: radiation therapy oncology group trial 98-01. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 1;23(10):2145-54.
 29. Antonadou D, Pepelassi M, Synodinou M, et al.: Prophylactic use of amifostine to prevent radiochemotherapy-induced mucositis and xerostomia in head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(3):739-47.
 30. Bourhis J, De Crevoisier R, Abdulkarim B, et al.: A randomized study of very accelerated radiotherapy with and without amifostine in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(5):1105-8.
 31. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al.: Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18(19):3339-45.
 32. Buntzel J, Kuttner K, Frohlich D, et al.: Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer. *Ann Oncol.* 1998;9(5):505-9.
 33. Koukourakis MI, Kyrias G, Kakolyris S, et al.: Subcutaneous administration of amifostine during fractionated radiotherapy: a randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2000;18(11):2226-33.
 34. Athanassiou H, Antonadou D, Coliarakis N, et al.: Protective effect of amifostine during fractionated radiotherapy in patients with pelvic carcinomas: results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;56(4):1154-60.
 35. Kouvaris J, Kouloulis V, Malas E, et al.: Amifostine as Radioprotective Agent for the Rectal Mucosa during Irradiation of Pelvic Tumors A Phase II Randomized Study Using Various Toxicity Scales and Rectosigmoidoscopy. *Strahlenther Onkol.* 2003;179(3):167-74.
 36. Liu T, Liu Y, He S, et al.: Use of radiation with or without WR-2721 in advanced rectal cancer. *Cancer.* 1992; 69(11):2820-5.
 37. Antonadou D, Coliarakis N, Synodinou M, et al.: Randomized phase III trial of radiation treatment +/- amifostine in patients with advanced-stage lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):915-22.
 38. Antonadou D, Throuvalas N, Petridis A, et al.: Effect of amifostine on toxicities associated with radiochemotherapy in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Oct 1;57(2):402-8.
 39. Komaki R, Lee JS, Milas L, et al.: Effects of amifostine on acute toxicity from concurrent chemotherapy and radiotherapy for inoperable non-small-cell lung cancer: report of a randomized comparative trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Apr 1;58(5):1369-77.
 40. Senzer N. : A phase III randomized evaluation of amifostine in stage IIIA/IIIB non-small cell lung cancer patients receiving concurrent carboplatin, paclitaxel, and radiation therapy followed by gemcitabine and cisplatin intensification: preliminary findings. *Semin Oncol.* 2002;29(6 Suppl 19):38-41.
 41. Ohrn KE, Sjoden PO, Wahlin YB, et al.: Oral health and quality of life among patients with head and neck cancer or haematological malignancies. *Support Care Cancer.* 2001 Oct;9(7):528-38.
 42. Juni P, Altman DG, Egger M.: Systematic reviews in health care: Assessing the quality of controlled clinical trials. *Bmj.* 2001 Jul 7;323(7303):42-6.
 43. Pham B, Platt R, McAuley L, et al.: Is there a "best" way to detect and minimize publication bias? An empirical evaluation. *Evaluation & the health professions.* 2001 Jun;24(2):109-25.
 44. Deeks JJ, Macaskill P, Irwig L.: The performance of tests of publication bias and other sample size effects in systematic reviews of diagnostic test accuracy was assessed. *Journal of clinical epidemiology.* 2005 Sep;58(9):882-93.
 45. Macaskill P, Walter SD, Irwig L.: A comparison of methods to detect publication bias in meta-analysis. *Statistics in medicine.* 2001 Feb 28;20(4):641-54.