

PROFILAXIA DA SÍNDROME DA TOXICIDADE PRECOCE POR QUIMIOTERAPIA PELO USO DE ANTIPROSTAGLANDÍNICOS: CORTICOSTERÓIDES OU CETOPROFENO

GILSON L. DELGADO¹, WALTER STEFANUTO²

Pontifícia Universidade Católica – Sorocaba, SP

RESUMO

Foram estudados prospectivamente 29 pacientes, que foram aleatoriamente distribuídos em dois grupos de tratamentos: tratamento C-hidro cortisona (500mg) intravenosa, ou dexametasona (20mg) intravenosa; e tratamento P-cetoprofeno intramuscular (3 x 50mg). Ambos os tratamentos eram associados com metoclopramida intravenosa (20mg). Todos os pacientes receberam esquemas quimioterápicos sem o envolvimento de cisplatinum.

Não se conseguiu observar diferenças entre os dois tratamentos profiláticos para as náuseas, vômitos, anorexia, astenia, artralgiás/mialgiás, sonolência, insônia, e, semiquantitativamente, para todos os sintomas da síndrome da toxicidade precoce (STP).

Conclui-se que o cetoprofeno é tão útil quanto o corticosteróide para a profilaxia da STP induzida por quimioterápicos não "potente emetizantes", e que os resultados obtidos corroboram ainda mais para o modelo patogênico teórico proposto, e que envolve a mediação de prostaglandinas e leucotrienos na gênese dos sintomas da STP.

UNITERMOS: Quimioterapia antineoplásica síndrome da toxicidade precoce, antiprostaglandínicos, cetoprofeno, corticosteróide.

INTRODUÇÃO

A componente "tóxica" da síndrome da toxicidade precoce (STP) corresponde ao conjunto de sintomas e sinais observados até 24 horas após a injeção parenteral de quimioterápicos antineoplásicos (QT), com duração de três ou mais dias. Os sintomas observados mais frequentemente são náuseas, anorexia, astenia, artralgiás/mialgiás e vômitos, e mais outros 14 descritos^{1, 2}. É proposto um modelo patogênico teórico que envolve a mediação de prostaglandinas e leucotrienos, sendo estes bio-sintetizados por indução dos QT injetados, e os responsáveis pelos sintomas tóxicos observados na STP¹⁻³.

Isto explicaria o porquê da utilização de anti-prostaglandínicos esteróides ser eficaz na profilaxia das náuseas e vômitos³⁻⁷ mas, também, para a astenia, artralgiás/mialgiás^{2, 3} e da anorexia^{2, 6}. O uso de antiprostaglandínico não-esteróide (indoprofen) revelou-se eficaz para a profilaxia da STP induzida para regimes quimioterápicos sem cisplatinum, e de eficácia comparável à da hidro cortisona, e ambos melhores que o placebo³.

Neste trabalho objetivou-se comparar o uso de hidro cortisona ou dexametasona ao do cetoprofeno na profilaxia da STP induzida por esquemas quimioterápicos sem cisplatinum.

METODOLOGIA

Foram prospectivamente estudados 29 pacientes portadores de neoplasias malignas em tratamento quimioterápico ambulatorial sem o uso

TABELA 1: Características dos pacientes (N=29)

Idade (anos) = média = 51,4 (variação = 18-77)
Todos caucasianos.
Sexo – masculino = 5; feminino = 24
Drogas e doses recebidas (sempre em associação de 2 ou 3 entre si) – doses em mg/m ² :
adriamicina – 30-50
5-fluorouracil – 600-800
mitomicina C – 10
ciclofosfamida – 500-800
mostarda nitrogenada – 6
vincristina – 1,4
metotrexate – 50-250
epidoxorrubicina – 80

¹Professor Assistente da disciplina de Oncologia Clínica, Diretor da Onco-Clínicas Especializadas. ²Oncologista Clínico. Endereço para correspondência: ¹Rua Abraão Mahuad, 140, Sorocaba, SP. 18030.

de cisplatinum (Tabela 1). Todos os pacientes receberam, de forma aleatória, os dois tratamentos considerados, antes da injeção de QT, e observados os sintomas e sinais da STP (Tabela 2).

Os tratamentos profiláticos foram: Corticosteróide (C) em 250ml de solução salina fisiológica eram diluídos 20mg de metoclopramida e 500mg de hemissuccinato de hidrocortisona ou 20mg de dexametasona, e injetados em infusão intravenosa antes da injeção da QT; Cetoprofeno (P) — 12 horas antes, no momento e 12 horas após a injeção de QT, eram injetados intramuscularmente 50mg de cetoprofeno sódico por dose, e, imediatamente antes da QT, 250ml de salina fisiológica acrescida de 20mg de metoclopramida, i.v. em infusão.

Os pacientes não tinham o conhecimento do conteúdo das infusões venosas, e responderam a um questionário relativo aos sintomas da STP ao fim de 48 horas após o tratamento. O intervalo entre os dois tratamentos sempre foi maior que 7 dias.

A intensidade dos sintomas é mensurável pela duração deste sintoma, conforme a escala: 0 — ausência do sintoma; 1 — duração de até 6 horas; 2 — duração de até 12 horas; 3 — duração até 24 horas; 4 — duração de mais de 24 horas. Para os vômitos também se anota o número de episódios eméticos^{1, 2}.

TABELA 2: Sintomas observados em cada tratamento

Sintomas	Tratamento C	Tratamento P
Náuseas	18	14
Vômitos	8	7
Astenia	14	18
Anorexia	12	11
Astralgias/mialgias	9	9
Dor local das injeções de QT	7	8
Polifagia	7	6
Cefaléia	7	7
Tonturas	8	8
Insônia	6	6
Sonolência	5	4
Fogachos	5	7
Febre/calafrios	4	5
Parestesias	4	8
Ansiedade (+)	15	14
Depressão (+)	8	4
Agitação (+)	6	12

(+) — *Correspondem a algumas das manifestações psicoreativas da componente psicossocial da STP⁹.*

A intensidade da STP segue a seguinte avaliação: 0 — ausência de sintomas; 1 — a presença de apenas um sintoma (náuseas e vômitos, simulta-

neamente, são considerados apenas um sintoma); 2 — presença de dois sintomas; 3 — presença de três ou mais sintomas^{2, 5}.

Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste do "Qui-quadrado", e foi estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade (X^2 crítico = 3,84)⁸.

RESULTADOS

Cada sintoma foi analisado em sua presença ou ausência nas duas observações (Tabela 2), e estatisticamente foram analisadas as náuseas, vômitos, anorexia, astenia e artralguas/mialgias (Tabelas 3, 4 e 5).

TABELA 3: Valores de X^2 para as comparações entre os 2 tratamentos, para a intensidade do sintoma considerado.

Sintoma	Quando considerados sintomas presentes ou ausentes	Quando considerados sintomas leves (0+1) ou intensos (2+3+4)
Náuseas	0,6274	1,1034
Vômitos	0,0	0,0
Anorexia	0,0	0,6868
Astenia	0,6274	1,1248
Artralguas	0,0	0,0

TABELA 4: Número de episódios de vômitos em ambos os tratamentos

	C	P
0	21	21
1-4	5	5
≥ 5	3	3

Em relação à intensidade da STP, o teste do X^2 não mostrou diferenças significativas entre os dois tratamentos ($X^2 = 0,0147$); 13 pacientes tiveram intensidade inalterada da STP do tratamento P em relação ao tratamento C, seis tiveram intensidade diminuída e 10 aumentaram a intensidade da STP.

Em nenhuma ocasião determinaram-se efeitos colaterais relacionados ao uso de corticosteróides ou de cetoprofeno, salvo dor reclamada por todos os pacientes pelas injeções intramusculares do cetoprofeno.

TABELA 5: Comparação da intensidade de cada sintoma considerado o tratamento com cetoprofeno em relação ao tratamento com corticóide

	Intensidade do Sintoma de P em relação a C		
	Inalterada	Diminuída	Aumentada
Náuseas	9	12	8
Vômitos	21	5	3
(Número de episódios de vômitos)	20	4	5
Anorexia	14	9	6
Astenia	12	6	11
Artalgias	20	5	4

COMENTÁRIOS

Não foram observadas diferenças significativas entre os dois tratamentos envolvendo o uso de antiprostaglandínicos esteróides e não-esteróides em nenhum sintoma analisado. O encontro de maior número de pacientes com maior intensidade de astenia com o cetoprofeno em relação ao corticosteróide é o único dado isolado (ver Tabela 5). Eventuais sintomas como sonolência ou insônia, que poderiam ser descritos pelo uso da metoclopramida ou do corticosteróide, não foram diferentes nos dois grupos, o que indica maior relação causa-efeito ao agente quimioterápico, ou à componente psicossocial da STP, ou à metoclopramida isoladamente.

Resultados anteriores já demonstraram nítida vantagem, quanto à profilaxia da STP, do corticosteróide sobre o placebo^{1, 3, 9} e sobre a metoclopramida^{1, 3}.

Conclui-se que o uso do cetoprofeno, nas condições observadas, é tão eficaz quanto o uso de corticosteróide, na profilaxia de STP induzida por QT sem cisplatinum, e esta droga pode ser um excelente substituto para o corticosteróide nestas condições, principalmente naqueles pacientes em que se contra-indica o uso da corticoterapia.

Estes resultados servem ainda mais para se firmar a intermediação de prostaglandinas e leucotrienos na gênese da STP^{1, 2}.

SUMMARY

Twenty-nine patients were studied prospectively and randomly allocated into 2 treatment groups: treatment S-intravenous hydrocortison (500mg) or dexamethasone (20mg), and treatment K-intramuscular ketoprophen (50mg 3x); both treatments were associated with intravenous metoclopramide (20mg). All patients received non-cisplatin containing regimens of chemotherapy.

We did not observe differences between the 2 treatments for nausea, vomiting, anorexia, asthenia, arthralgias/myalgias, somnolence, insomnia, and semi-quantitatively for all the symptoms of the precocious toxicity syndrome (PTS).

We concluded that ketoprophen is as useful as corticosteroids for prophylaxis of PTS, and that results point to the pathogenic model which involves the mediation of prostaglandins and leucotriens in the genesis of PTS.

UNITERMS: Cancer chemotherapy, precocious toxicity syndrome, anti-prostaglandins, ketoprophen, corticosteroids

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Delgado GL. Síndrome da toxicidade precoce dos quimioterápicos antineoplásicos: sua profilaxia e proposta de um modelo patogênico teórico. Sorocaba, Tese de Mestrado - Faculdade de Ciências Médicas da PUC - SP, 28.10.1983, Banco de Tese.
2. Delgado GL, Stefanuto W, Novo NF. Síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica: efeito terapêutico da metoclopramide e corticosteróide versus placebo, e proposta de um modelo patogênico teórico. Acta Oncol Bras. 1983; 3: 19-29.
3. Delgado GL. Antiprostaglandínicos na profilaxia da síndrome da toxicidade precoce por quimioterápicos antineoplásicos. Tese de Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas da PUC - SP, 24.08.1984, Banco de Teses.
4. Aapro MS, Alberts DS. Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. N Engl J Med. 1981; 305: 520.
5. Lee BJ. Methylprednisolone as an antiemetic. N Engl J Med. 1981; 304: 486.
6. Markman M, Sheider V, Ettinger DS, Quaskey SA, Mellits ED. Antiemetic efficacy of dexamethasone. Randomized, double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer chemotherapy. N Engl J Med. 1984; 311: 549-52.
7. Rich WM, Abdulhayoglu G, Di Saia PJ. Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy a pilot study. Gynecol Oncol. 1980; 9: 13-8.
8. Siegel S. Estatística não-paramétrica para as ciências do comportamento. McGraw-Hill do Brasil, São Paulo, 1975.
9. Delgado GL. Componente psíquica da síndrome da toxicidade precoce induzida por quimioterapia antineoplásica. Rev Bras Cancerol. 1985; 31: 149-55.