

PROFILAXIA DA SÍNDROME DA TOXICIDADE PRECOCE INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA UTILIZANDO METOCLOPRAMIDA E CORTICOSTERÓIDE ASSOCIADOS À SEDAÇÃO COM DIAZEPAN E PROMETAZINA

GILSON L. DELGADO¹, WALTER STEFANUTO², NEIL F. NOVO³

Pontifícia Universidade Católica de São Paulo — Sorocaba, SP

RESUMO

Foram estudados 27 pacientes portadores de diversas neoplasias malignas em tratamento ambulatorial, com diversos esquemas quimioterápicos incluindo cisplatino, e que apresentaram grande intensidade de síndrome da toxicidade precoce (STP) com esquemas profiláticos anteriores. Foi sugerido o emprego de sedação com diazepam (5mg i.v.) e prometazina (50mg i.m.) associadas à metoclopramida e dexametasona, i.v., e em doses menores que as mais habitualmente empregadas (60mg e 40mg, respectivamente).

Após as devidas análises concluiu-se que o esquema profilático estudado apresentou uma toxicidade muito baixa e nítido efeito profilático para diversos sintomas da STP, e não apenas para as náuseas e vômitos, aplicabilidade em nível ambulatorial e aceitabilidade pelos pacientes.

UNITERMOS: *Quimioterapia antineoplásica, síndrome da toxicidade precoce, metoclopramida, dexametasona, diazepam.*

INTRODUÇÃO

A proposta de uma síndrome da toxicidade precoce pela quimioterapia antineoplásica (STP) inclui uma componente tóxica que tem como base um modelo patogênico teórico envolvendo a mediação de prostaglandinas e leucotrienos, sendo estas substâncias as responsáveis pelos sintomas observados¹⁻³.

Conceitua-se a STP como o conjunto de sintomas e sinais observados após a injeção parenteral dos quimioterápicos antineoplásicos (QT), com duração de até três ou mais dias. Os sintomas mais frequentes sendo: náuseas, vômitos, anorexia, astenia, artralgiás/mialgiás, e mais de 14 outros descritos¹⁻³.

Esta proposição justifica os bons resultados obtidos com antiprostaglandínicos esteróides e não-esteróides na profilaxia da STP, com eficácia observada em relação às náuseas e vômitos²⁻⁶, astenia, mialgiás/artralgiás^{3, 4} e anorexia^{2, 3, 6}. Antiprostaglandínicos não-esteróides só foram testados na profilaxia de esquemas sem cisplatino^{2, 4}.

O grupo de Aapro vem desenvolvendo diversos trabalhos utilizando altas doses de dexametasona associada a altas doses de metoclopramida, e a outros antieméticos, com resultados considerados bons, mas com toxicidade razoavel-

mente grave^{7, 8}. Nossa proposta é a utilização de substâncias, racionalmente, incluindo corticosteróides, mas, com doses menores das drogas, e tentando minimizar os efeitos colaterais e mantendo o efeito terapêutico profilático.

METODOLOGIA

Foram estudados prospectivamente 27 pacientes adultos e portadores de neoplasias malignas em QT ambulatorial com diversos quimioterápicos potentes emetizantes, inclusive com cisplatino (DDP) (Tabela 1). Todos os pacientes apresentaram STP grave com o primeiro esquema profilático (esquema A), tornando-se, assim, elegíveis para a aplicação do esquema B.

Os tratamentos profiláticos foram: **esquema A** — 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 das injeções de QT, associando-se ou não a injeção final da associação de dimenidrato, vitamina B₆, dextrose e levulose ("Dramin B₆ DL", Rorer do Brasil); **esquema B** — ver Tabela 2.

Os pacientes responderam a um questionário relativo aos sintomas da STP ao fim de 48 horas após cada tratamento. O intervalo entre os dois

¹Professor Assistente da disciplina de Oncologia Clínica. Diretor da Onco-Clínicas Especializadas (OCE), Sorocaba. ²Oncologista Clínico da OCE. ³Bio estatístico. Endereço para correspondência: ¹Rua Abraão Mahuad, 140. Sorocaba, São Paulo, 18030.

TABELA 1: Características dos pacientes (N=27)

Idade média = 51,4 anos (variação = 15-72)
Todos caucasianos
Sexo – masculino = 8; feminino = 19
Drogas e doses recebidas (sempre em associação de 2 ou 3 entre si):
5-fluorouracil – 600-800mg/m ²
adriamicina – 30-80mg/m ²
mitomicina C – 10mg/m ²
ciclofosfamida – 800-1000mg/m ²
metotrexate – 50-450mg/m ²
actinomicina D – 0,35mcg/m ²
vincristina – 1,4mg/m ²
cisplatino – 50-100mg/m ²
epidoxorrubicina – 80mg/m ²
bleomicina – 15mg
DTIC – 375mg/m ²

TABELA 2: Esquema B

Hora	Droga e administração
0	prometazina – 50mg intramuscular dexametasona – 10mg intravenosos (i.v.) metoclopramida – 10mg i.v. s. fisiológico – 50ml + diazepam – 5mg i.v. a 60 gotas/min (gpm).
0,5	s. glicofisiológico – 1000ml i.v. a 100gpm
3,5	s. glicosado 5% – 250ml + dexametasona – 10mg + metoclopramida – 20mg } i.v. a 60gpm
5	injeções dos quimioterápicos i.v.
5,5	s. glicofisiológico – 250ml i.v. a 60gpm
7	s. fisiológico – 250ml + metoclopramida – 30mg } i.v. a 40gpm
9	dexametasona – 20mg i.v.

tratamentos sempre foi de 7 dias no mínimo. Quando o tratamento foi de drogas administradas em três a cinco dias seguidos, só foi avaliado o primeiro dia de tratamento.

A intensidade de cada sintoma foi avaliada: 0 – ausência do sintoma; 1 – duração de até 6 horas; 2 – duração de até 12 horas; 3 – duração de até 24 horas; 4 – duração de mais de 24 horas. No caso de vômitos também se leva em consideração o número de episódios eméticos³.

A intensidade da STP é avaliada conforme a seguinte escala: 0 – ausência de sintomas; 1 – a presença de apenas um sintoma (náuseas e vômitos, simultaneamente, são considerados apenas um sintoma); 2 – presença de dois sintomas e, 3 – presença de três ou mais sintomas⁴.

Os dados foram analisados estatisticamente pelo teste do "qui-quadrado", e foi estabelecido em 0,05 o nível de rejeição da hipótese da nulidade (χ^2 crítico = 3,84)⁹. Os resultados significantes foram assinalados com asterisco.

RESULTADOS

Cada sintoma foi analisado semiquantitativamente quanto à sua frequência nas duas observações (Tabela 3). Náuseas, vômitos, anorexia, astenia, artralguas/mialgias, foram analisados segundo sua significância (Tabela 4).

TABELA 3: Frequência de cada sintoma nos dois esquemas

Sintoma	Esquema A	Esquema B
Náuseas	25 (92,5%)	16 (59,0%)
Vômitos	21 (77,7%)	14 (51,8%)
Astenia	20 (74,0%)	13 (48,1%)
Anorexia	18 (66,6%)	13 (48,1%)
"Nervosismo"*	18 (66,6%)	11 (40,7%)
Febre/calafrios	15 (55,5%)	5 (18,5%)
Cefaléia	14 (51,8%)	9 (33,3%)
Insônia	12 (44,4%)	8 (29,6%)
Artralguas/mialgias	10 (37,0%)	7 (25,9%)
Fogachos	12 (44,4%)	10 (37,0%)
Agitação*	10 (37,0%)	9 (33,3%)
Tonturas	9 (33,3%)	4 (14,8%)
Sonolência	8 (29,6%)	6 (22,2%)
Polifagia	5 (18,5%)	5 (18,5%)
Parestesias	5 (18,5%)	6 (22,2%)
Depressão*	2 (7,4%)	7 (25,9%)
Diarréia	0	1 (3,7%)

* Corresponde a algumas das manifestações psico-reativas da componente psicossocial da STP³.

TABELA 4: Valores de χ^2 (ou de "p" no teste de Fisher⁺), obtidos pelas comparações entre os dois tratamentos, considerando a presença ou ausência de cada sintoma

Sintoma	Todos os esquemas	Esquemas com DDP
Náuseas	6,4840*	p = 0,07586 ^{&}
Vômitos	2,9233 [§]	p = 0,4722*
Anorexia	1,2780	0,5429
Astenia	2,8051 [§]	1,1428
Artralguas	0,3434	0,1388

(+) – nas restrições impostas por Cochran⁹

(*) – significância para p ≤ 0,05

(&) – significância para p = 0,075

(§) – significância para p = 0,10

Em relação à intensidade da STP, o teste do "qui-quadrado" mostrou diferenças significantes entre os dois tratamentos, tanto quando se levou em consideração apenas a presença ou não dos sintomas ($\chi^2 = 4,666^*$), quanto sob uma análise semiquantitativa [STP leve (0 + 1) ou intensa (2 + 3)] ($\chi^2 = 8,4728^*$).

Oito pacientes tiveram intensidade inalterada da STP do tratamento B em relação ao tratamento A, 17 tiveram sua intensidade diminuída e apenas dois aumentaram a intensidade da STP observada de B em relação a A.

Não se observou um aumento da incidência de distúrbios do sono (sonolência ou insônia) relacionados ao uso de drogas sedantes ou estimulantes no tratamento B em relação ao A ($\chi^2 = 0,0952$ para a sonolência e $0,7000$ para a insônia).

A Tabela 6 compara a variação da intensidade de cada sintoma principal relacionando o tratamento B ao A.

TABELA 5: Número de episódios de vômitos em ambos os tratamentos.

	Tratamento A	Tratamento B
0	6	13
1 - 3	6	7
4 - 6	6	3
≥ 7	10	5

TABELA 6: Comparação das intensidades de cada sintoma considerado, do tratamento B em relação ao tratamento A.

Sintoma	diminuída	inalterada	aumentada
Náuseas	16	7	4
Vômitos	14	7	6
Anorexia	11	9	7
Astenia	13	11	3
Artralgias	4	21	2

Não se observou nenhum paciente diabético descompensar-se, ou hiperglicemias após cada um dos tratamentos, assim como crises hipertensivas ou descompensação da função miocárdica.

COMENTÁRIOS

Plezia e cols.⁸ estudaram o efeito antiemético de um regime profilático para os esquemas quimioterápicos que incluem DDP, utilizando metoclopramida, difenidramina, diazepam, dexametasona e tietylperazina, em 24 pacientes, divididos

em dois grupos de 12. No primeiro grupo, de pacientes hospitalizados, 75% não apresentaram vômitos e os 25% restantes apresentaram apenas um episódio de vômito; contudo, observou-se sonolência em 92% e diarreia em 18%. No segundo grupo, de pacientes ambulatoriais, 50% não apresentaram vômitos, e 33% apenas um episódio de emese.

O mesmo grupo de pesquisadores repetiu a observação com as mesmas drogas, porém, administradas de maneira diferente: um regime A, com medicação oral na noite anterior e a cada 4 horas no dia da QT (dexametasona + tietylperazina + diazepam), e intravenosa 1/2 hora antes e 1 1/2 hora após a QT (dexametasona + metoclopramida + difenidramina); um regime B, igual ao A, mas, sem a medicação da noite anterior⁷. Observaram ausência de náuseas e de vômitos em 37% dos pacientes com o regime A, e em 56% com o regime B; diminuição da intensidade das náuseas e vômitos em 32% dos pacientes no regime A e em 15% dos pacientes no regime B. Porém, os efeitos colaterais importantes foram observados, como sonolência (90%), "nervosismo" (40%) e diarreia (21%), no regime B.

Diversos autores também experimentaram a importância de manter o corticosteróide^{5, 6, 10-12} e a metoclopramida em doses altas^{8, 10, 13-15} em esquemas com QT potentes emetizantes ou com uso de DDP. O diazépínico parece ser importante, inclusive pelo provável efeito de amnésia em relação aos estímulos para o condicionamento reflexo das náuseas e/ou vômitos antecipatórios^{16, 17}.

Ora, uma associação que inclua estas três drogas consideradas, além da prometazina (que reduziria os efeitos extrapiramidais da metoclopramida em doses altas e, ainda, promoveria uma sedação suplementar), usando menores doses de drogas, e com menor evidência de efeitos tóxicos seria muito desejável, se se observassem efeitos terapêuticos profiláticos adequados.

Foi observada uma toxicidade muito baixa com este esquema B; o efeito profilático foi nítido para diversos sintomas da STP, e não apenas para as náuseas e vômitos. Uma menor frequência de "nervosismo" (que corresponde, em verdade, à componente puramente psíquica da ansiedade, com agitação, inquietude e um "medo difuso") foi observada após o esquema B, provavelmente pela indução de sedação calmante, sem sonolência. Não se consegue explicar a maior frequência de depressões após o esquema B.

Cefaléia, febre/calafrios e tonturas também

foram nitidamente menos freqüentes após o esquema B.

Todos os resultados obtidos com o segundo esquema são comparáveis aos obtidos na literatura com doses bem mais elevadas das mesmas drogas (ou similares).

Conclui-se pela utilização preferencial de esquemas profiláticos da STP induzida por drogas "potentes emetizantes" que envolvem corticosteróide, metoclopramida e diazepam, em doses moderadas, racionalmente administradas em regime ambulatorial, pelo evidente controle profilático multissintomático ("sindrômico") e pela baixa toxicidade demonstrada.

Ainda, estes esquemas todos necessitam maior racionalização e experimentação, porque sua eficácia não é completa, evitando, apenas, que frações de pacientes se exponham menos a risco de desenvolverem STP intensa, ou, ainda, não afetando todas as facetas sintomáticas reveladas na STP.

SUMMARY

Twenty-seven patients with malignant disease were studied. They all received ambulatory chemotherapy including cis-platinum and showed great intensity of precocious toxicity syndrome (PTS) with other prophylactic treatments.

They received: diazepam (5mg i.v.), promethazine (50 mg i.m.) and lower doses than those commonly reported of metoclopramide (60mg i.v.) and dexamethasone (40mg i.v.), as described in the text.

We have concluded that this proposed schema is very useful for prophylactic control of several symptoms of PTS (and not only for nausea and vomiting), can be used as an outpatient basis, and has a minimal toxicity.

UNITERMS: *Cancer chemotherapy, precocious toxicity syndrome, metoclopramide, dexamethasone, diazepam.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Delgado GL. Síndrome da toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica: conceito e proposta de um modelo patogênico teórico. *Veredas (Revista da PUC/SP)*. 1985; 104: 87-132.
2. Delgado GL. Antiprostaglandínicos na profilaxia da síndrome da toxicidade precoce por quimioterápicos antineoplásicos. Tese de Doutorado, Sorocaba PUC/SP, agosto de 1984.
3. Delgado GL, Stefanuto W, Novo NF. Síndrome da toxicidade precoce induzida por quimioterapia antineoplásica: efeito terapêutico da metoclopramida e corticosteróide versus placebo, e proposta de um modelo patogênico. *Acta Oncol Bras*. 1983; 3: 19-29.
4. Delgado GL, Stefanuto W, Novo NF. Associação de anti-inflamatórios à quimioterapia antineoplásica. *Rev Paul Med*. 1986; 104: 93-8.
5. Lee BJ. Methylprednisolone as an antiemetic. *N Engl J Med*. 1981; 304: 486.
6. Markman M, Shiedler V, Ettinger DS, Quarkem SA, Mellite ED. Antiemetic efficacy of dexamethasone. Randomized, double-blind, crossover study with prochlorperazine in patients receiving cancer therapy. *N Engl J Med*. 1984; 311: 549-52.
7. Kessler JF, Plezia PM, Alberts DS, Apro MS, Surwit EA, Graham V, Chase J. Five drug antiemetic combination for prevention of chemotherapy related nausea and vomiting. *Proc ASCO*. 1984; 3: 406.
8. Plezia PM, Alberts DS, Apro MS, Kessler JF, Graham V, Wilson V, Surwit EA. Immediate termination of intractable cisplatin-induced vomiting with an intensive 5-drug antiemetic regimen. *Proc ASCO*. 1983; 2: 363.
9. Siegel S. Estatística não paramétrica para as ciências do comportamento. McGraw-Hill do Brasil. São Paulo, 1975.
10. Eyre HJ, Ward JH. Control of cancer chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 1984; 54: 2642-8.
11. Frytak S, Moertel CG. Management of nausea and vomiting in the cancer patient. *J Amer Med Assoc*. 1981; 254: 393-6.
12. Kolaric K, Roth A. Methylprednisolone as an antiemetic in patients on cis-platinum chemotherapy. Results of a controlled randomized study. *Tumori*. 1983; 69: 43-6.
13. Alibi R, McCallum RW. Metoclopramide: pharmacology and clinical application. *Ann Intern Med*. 1983; 98: 86-95.
14. Krebs HB, Myers MB, Wheelock JB, Goplerud DR. Combination antiemetic therapy in cisplatin-induced nausea and vomiting. *Cancer*. 1985; 55: 2645-8.
15. Rich WM, Abdulhayoglu G, Di Saia PS. Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy - a pilot study. *Gynec Oncol*. 1980; 9: 193-8.
16. Maher J. Intravenous lorazepam to prevent nausea and vomiting associated with cancer chemotherapy. *Lancet*. 1981; 1: 91.
17. Friedlander M, Kearsley JH, Tattersall MHN. Oral lorazepam to improve tolerance of cytotoxic therapy. *Lancet*. 1981; 1: 1316.