

Síndrome da Toxicidade Precoce Induzida pela Quimioterapia Antineoplásica: Efeito Terapêutico de Metoclopramida e Corticosteróide Versus Placebo e Proposta de um Modelo Patogênico

(1) Gilson L. Delgado
(2) Walter Stefanuto

(3) Neil Ferreira Novo

UNITERMOS: Quimioterapia antineoplásica: náuseas e vômitos. Quimioterapia antineoplásica: toxicidade. Quimioterapia antineoplásica: metoclopramida, corticosteróides. Corticosteróides. Metoclopramida.

KEY WORDS: Antineoplastic chemotherapy: Nausea & vomiting. Antineoplastic chemotherapy: toxicity. Antineoplastic chemotherapy: metoclopramide, corticosteroids. Corticosteroids. Metoclopramide.

RESUMO: Foram analisados 80 pacientes com mais de 15 anos de idade e de ambos os sexos, submetidos a tratamento ambulatorial quimioterápico antineoplásico (salvo, cisplatina, e medicamentos orais ou intramusculares); estes pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos (N = 20): (M) metoclopramida — 10 mg intravenosos; (C) hidrocortisona — 200 mg intravenosos; (M+C) — associação das duas drogas nas mesmas doses, e (P) — placebo, sempre administradas imediatamente antes da infusão dos quimioterápicos antineoplásicos. Cada paciente teve relacionada a presença e a severidade dos sintomas da toxicidade precoce e o grau dos seus estados reacionais psico-emocionais. Todos os pacientes que já estavam em terapêutica citostática antes, haviam recebido M, na dose 10 mg intramusculares, antes das infusões com as drogas antineoplásicas.

Concluiu-se que: a) a M intramuscular ou intravenosa não é efetiva para o controle da toxicidade precoce nas condições experimentais utilizadas; b) o C é útil no controle, não só das náuseas e vômitos, mas, também, da anorexia, mal-estar geral e artralgias e mialgias; c) a associação M+C não melhora estes efeitos; d) há nítida componente psicogênica na toxicidade precoce dos quimioterápicos antineoplásicos e, para reforço desse fato, demonstra-se que, em certas situações, quanto maior a intensidade dos estados reacionais psico-emocionais dos pacientes maior a intensidade e a frequência dos sintomas da toxicidade precoce.

Finalmente, propõe-se e fundamenta-se a existência de uma verdadeira Síndrome da Toxicidade Precoce (STP) induzida pela quimioterapia antineoplásica, com 2 componentes nítidas e interrelacionadas: uma componente somática e outra, psico-emocional. Propõe-se um modelo teórico que envolve a mediação das prostaglandinas e dos leucotrienos e que justifica os aspectos clínico-terapêuticos encontrados em tão grave problema; apoiados neste modelo, propõe-se sejam modificados e/ou alterados os métodos clínico-terapêuticos utilizados atualmente nesta área.

A proposta da "Síndrome da Toxicidade Precoce" foi defendida por G. L. Delgado como tese original para Mestrado na Pontifícia Universidade Católica de São Paulo — Sorocaba (1983).

(1) Médico da Disciplina de Oncologia Clínica da Fac. Medicina de Sorocaba — PUCSP — (Prof. José Ramos Jr.), um dos Diretores do Serviço de Oncologia Clínica de Sorocaba.

(2) Médico do Setor de Quimioterapia do Serviço de Oncologia Clínica de Sorocaba — Santa Casa de Misericórdia.

(3) Bioestatístico das Disciplinas de Bioestatística da Escola Paulista de Medicina, e da Fac. Medicina de Sorocaba — PUCSP.

A presença de sintomas desagradáveis acompanhando um tratamento quimioterápico antineoplásico (QT) é notada desde a introdução desta modalidade de terapêutica, principalmente náuseas e vômitos. Estes sintomas representam o motivo mais freqüente de interrupção do tratamento, além de outras graves complicações menos freqüentemente induzidas^{7, 12, 21}.

A QT, hoje, tem papel bem estabelecido como arma antitumoral (remissiva ou adjuvante), e o problema da toxicidade precoce passou a ter relevância no planejamento terapêutico.

Conceitua-se toxicidade precoce (TP) como o conjunto de sintomas que surge até, no máximo, 24 horas após o uso parenteral de quimioterápicos antineoplásicos e com duração de, no máximo, 3 dias. Inclui uma gama de sintomas relativamente bem definidos e freqüentes (náuseas, vômitos, anorexia, mal-estar geral, artralguas e/ou mialgias), e outros, menos freqüentes e pouco relacionados a drogas específicas (como febre, parestesias, cefaléia, fogachos, sonolência etc.).

Há certos sintomas que são mais freqüentes com certas drogas, como, por exemplo, calafrios pela bleomicina, hipotensão arterial com a injeção intravenosa rápida de VM-26 (*) etc. Outros, definitivamente possuem origem alérgica, como episódios febris, exantemas cutâneos e urticária e, raramente, anafilaxia sistêmica.

O que se observa na literatura é a preocupação quase que exclusiva em relação aos mecanismos fisiológicos e farmacológicos das náuseas e vômitos induzidos pela QT^{18, 24, 37, 40}. Ora, é observação universal que há sintomas da TP muito freqüentes, às vezes, até mais freqüentes e incomodativos que náuseas e vômitos (v. g.: mal-estar geral e anorexia) e que não são adequadamente observados.

Além disso, não se pode relegar mecanismos psicológicos de ajustamento à doença e à QT^{20, 31}, fornecendo elementos para enfrentar os desafios e agressões psicológicas que vão surgindo paulatinamente na evolução do paciente; estes seriam tão importantes que, se não adequadamente "trabalhados" pelo doente, poderiam levar à eventual piora destes sintomas de toxicidade precoce.

A análise das observações relativas ao uso de drogas como medidas profiláticas da TP mostra que as fenotiazinas são consideradas como de primeira escolha no uso prático da maioria das ocasiões^{14, 40}. Entretanto, no Brasil houve a difusão do uso da metoclopramida (M), e, empiricamente, dos corticosteróides (C).

Há muitos anos, a M em doses baixas, havia sido definitivamente excluída da terapêutica profilática da TP nos E.U.A.^{13, 29, 30}. Entretanto, os trabalhos muito recentes de Gralla e cols. (1981)^{16, 17} e mu-

tos outros autores^{22, 32, 40, 44} mostram eficácia do uso de altas e moderadas doses de M para o controle de vômitos induzidos por drogas potentes emetizantes, como a CDDP, DTIC, ADM etc. Há trabalhos, mesmo, mostrando eficácia de baixas doses da M nestas circunstâncias^{8, 30, 45}.

Da mesma forma, apesar de se demonstrar uma efetividade real dos C na profilaxia da TP, as drogas e as doses utilizadas são muito variáveis^{1, 11, 25, 36} e só um trabalho é adequadamente controlado com grupo placebo²³.

Por isso, decidiu-se estudar o efeito de M e C em baixas doses, intravenosas, na TP, utilizando um grupo-placebo para controle. Simultaneamente tentou-se uma correlação entre o estado reacional psicoemocional dos pacientes e a intensidade da TP apresentada por estes pacientes.

Material e Métodos

Foram estudados 80 pacientes tratados em nossos serviços de quimioterapia antineoplásica ambulatorial, no período de 01 de outubro a 11 de novembro de 1982, todos com idade superior a 15 anos, sem a presença detectada de insuficiência renal ou hepatocítica.

Cada paciente, aleatoriamente e em estudo cego-unilateral, foi enquadrado em um dos 4 grupos, reunidos conforme a terapêutica sorteada:

Grupo M — metoclopramida, 10 mg + sol. de glicose 50% (10ml) aplicados intravenosa e lentamente.

Grupo C — hidrocortisona (succinato sódico), 200 mg + sol. de glicose 50% (10ml), aplicados intravenosa e lentamente.

Grupo M+C — metoclopramida, 10 mg + hidrocortisona, 200 mg, aplicados intravenosa e lentamente.

Todas as injeções foram sempre realizadas imediatamente antes das infusões intravenosas dos quimioterápicos antineoplásicos. As enfermeiras não relataram aos pacientes qualquer alteração nos esquemas observados.

Todos os pacientes eram portadores de neoplasias malignas, a grande maioria já tendo sido submetida à QT prévia e, nestas, sempre com a metoclopramida, 10 mg intramuscular antes da infusão dos citostáticos.

O Quadro n.º 1 mostra as características dos pacientes nos diversos grupos. Cada paciente submetia-se a uma entrevista até 24 horas após o ciclo quimioterápico em estudo e, se necessárias, outras consultas após este tempo; na ocasião, um questionário era preenchido pelo próprio A., sem prévio conhecimento do paciente. Como os parâmetros para a avaliação são, o máximo possível, objetivos, praticamente não houve a possibilidade de indução dos resultados pelo ânimo do observador.

(*) No final deste texto há um glossário com os nomes químicos e/ou genéricos das drogas usadas abreviadamente.

QUADRO 1
Características gerais de cada grupo estudado

	Sexo		Idade (+)		Raça (*)			Pacientes no 1.º ciclo	Pacientes c/ potentes emetizantes (§)	Leucemias e e linfomas	Carcinomas	Sarcomas
	masc.	fem.	média	(var.)	b.	n.	out					
M	3	17	45.4	(19 — 76)	19	1	—	4	13	1	15	4
C	12	8	59.4	(19 — 82)	19	1	—	5	10	2	16	2
M+C	5	15	50.8	(28 — 76)	17	2	1	4	11	1	18	1
P	8	12	54.4	(16 — 73)	17	3	—	3	7	2	16	2

(+): em anos; (*): b. — branca; n. — negra; out — outras; Foram utilizadas as seguintes drogas no estudo, em associação DTIC), antimetabólitos (5-fluorouracil e metotrexate, doses baixas), alcalóides (vincristina e vincalécoblastina).

(§) — Adriamicina, Actinomicina D, DTIC e Mostarda nitrogenada. ou isoladamente: Alquilantes (ciclofosfamida, mostarda nitrogenada e antibióticos (adriamicina, bleomicina, mitomicina C, actinomicina D) e

Nas fichas de observação foram avaliados: a presença ou a ausência de cada sintoma comumente em associação com a toxicidade precoce demonstrada pelos quimioterápicos em consideração. Na maioria das ocasiões associou-se 2 ou mais drogas, o que torna a amostragem mais representativa da prática diária. Foram utilizadas as mesmas drogas no ciclo anterior e no ciclo em estudo. Quando uma droga foi utilizada de forma "postergada", por 3 a 5 dias (ex.: 5-fluorouracil, actinomicina D) somente o primeiro dia de cada ciclo foi analisado. Para se comparar os resultados com o uso de metoclopramida intramuscular, sempre se graduou cada sintoma considerado também no ciclo sincrónico a esta ministração.

Uma graduação da intensidade dos sintomas é muito difícil de se obter; optou-se pela característica que melhor representa a toxicidade precoce: a incapacitação causada pelo(s) sintoma(s). O tempo foi considerado, e estabeleceu-se a seguinte escala:

- 0 — sem sintoma evidenciado;
- 1 — se os sintomas surgem e se mantêm só nas primeiras 6 horas após a infusão de QT;
- 2 — se os sintomas surgem e se mantêm entre 6 e 12 horas após QT;
- 3 — se os sintomas surgem e se mantêm entre 12 e 24 horas após QT;
- 4 — se os sintomas iniciam-se logo após a QT e permanecem pelas 12 horas seguintes;
- 5 — se os sintomas iniciam-se logo após a QT e permanecem pelas 24 horas seguintes;
- 6 — se os sintomas permanecem por mais que 24 horas.

Para se avaliar a variação da intensidade dos sintomas da TP entre o ciclo com M intramuscular (anterior) e este, com o tratamento de prova, optou-se pelo seguinte modo:

Melhor resultado — quando o maior número de sintomas diminuiu o seu índice e nenhum deles o aumentou.

Pior resultado — o inverso, mesmo que somente um dos sintomas tivesse índice mais alto;

Inalterado — o resultado em que não houvesse variação nos índices de intensidade nos 2 ciclos considerados.

Nesta observação não se considerou o sintoma "sonolência".

Para o estudo de correlação entre os estados reacionais psico-emocionais (ERPE) e a intensidade dos sintomas da toxicidade, optou-se por reuni-los em número, com os seguintes índices:

- 0 — nenhum sintoma apresentado;
- 1 — quando a TP se caracterizou por apresentar um único sintoma. Náuseas e vômitos foram considerados um único sintoma nesta avaliação.
- 2 — 2 sintomas associados;
- 3 — 3 ou mais sintomas associados.

Os índices comumente utilizados para avaliação do grau de ansiedade ou depressão^{2,28,46,50} são muito complexos ou complicados para o uso clínico diário e, conseqüentemente, não muito práticos; neste estudo optou-se por utilizar um método original, também tomando por base o grau de incapacitação causado pelo impacto da QT em pacientes previamente "normais" ou "neuróticos"; é mais simples, objetivo, de fácil avaliação e seguro:

- 0 — com comportamento psicológico considerado normal, ou seja, não apresenta nenhum sinal grave que o classifique como ansioso ou depressivo (*);
- 1 — o paciente apresenta características de reação ansiosa ou angústia, mas, que não interfere com suas atividades regulares;
- 2 — a ansiedade é grande, freqüentemente manifestada como angústia, interferindo parcialmente com as atividades regulares, mas, o paciente não necessitando de psi-

(*) As conceituações de normalidade, ansiedade normal e anormal, e depressão podem ser discutidas amplamente em May²⁸, Schavelzon²⁹, Petitjean et al.⁵⁰

cotrópicos para normalização de sua vida habitual; consegue usar seus mecanismos de ajustamento para manter-se em um padrão regular de comportamento; os estados depressivos, devem sempre estar neste grupo, mesmo os mais leves, que não necessitem medicação psicotrópica;

- 3 — o paciente é nitidamente neurótico, ou, sua reação, ansiosa ou depressiva é tal que necessita medicação psicotrópica para o adequado equilíbrio psico-social.

Nenhum paciente analisado apresentava vômitos antecipatórios.

Para o adequado tratamento estatístico, considerou-se agrupados: 0 + 1 — indivíduos sem manifestações psico-reativas graves; 2 + 3 — pacientes com manifestações psico-reativas consideráveis.

Para a análise estatística dos resultados obtidos, utilizou-se os seguintes testes: o teste do χ^2 para tabelas de associação; teste exato de Fisher para tabelas de associação, nas ocasiões das restrições impostas por Cochran; partição do χ^2 para tabelas 2 X N^{42} . Em todos os testes foi fixado em 0.05 o nível de rejeição da hipótese de nulidade, e os valores significantes são assinalados com asterisco.

Resultados

1. Observação dos efeitos profiláticos sobre a toxicidade precoce das drogas utilizadas no estudo

a) Sobre as náuseas e vômitos, em particular.

As tabelas n.º 1 e n.º 2 mostram a incidência das náuseas e vômitos nos pacientes dos 4 grupos estudados.

TABELA 1
Incidência de náuseas

	Presentes	Ausentes	% pacs. que apresentaram náuseas
M	12	8	60%
C	5	15	25%
M+C	10	10	50%
P	9	11	45%
Total	36	44	

$$\chi^2 = 5.25 \text{ (N.S.) } (\chi \text{ crítico} = \chi (2 \text{ gl}; 0.05) = 5.99)$$

TABELA 2
Incidência de vômitos

	Presentes	Ausentes	% pacs. que apresentaram vômitos
M	8	12	40%
C	3	17	15%
M+C	8	12	40%
P	7	13	35%
Total	26	54	

$$\chi^2 = 3.87 \text{ (N.S.) } (\chi^2 \text{ crítico} = 5.99)$$

Embora o tamanho da amostra não tenha permitido evidenciar diferenças significantes nos resultados,

os valores relativos sugerem que o grupo com o uso de C teve redução acentuada da incidência de vômitos (menor ainda das náuseas); os resultados dos outros grupos sendo comparáveis, ou, mesmo, piores que o grupo P.

A Tabela n.º 3 mostra a incidência relativa nos 4 grupos estudados, das náuseas e vômitos analisados em particular para os pacientes submetidos aos quimioterápicos potentes emetizantes (DTIC, Adriamicina, Actinomicina D e Mostarda nitrogenada).

TABELA 3
Incidência de náuseas e vômitos com o tratamento com quimioterápicos potentes emetizantes

	M	C	M+C	P	Total
Total de pacientes submetidos a estes quimioterápicos	13	10	11	7	41
Náuseas	9 (69%)	4 (40%)	3 (42%)	3 (42%)	22 (53%)
Vômitos	8 (61%)	2 (20%)	4 (36%)	2 (28%)	16 (39%)

A análise comparativa deste grupo, subconjunto do grupo anteriormente analisado, mostra, praticamente, os mesmos resultados obtidos com a associação de todos os quimioterápicos. Há um pormenor de interesse: o grupo C não apresenta resultados tão bons quanto na análise global, embora levemente melhor para o controle dos vômitos que das náuseas. A associação M+C e só M não mostrou resultados melhores que o grupo P.

b) Sobre a anorexia, mal-estar e artralguas e/ou mialgias

As Tabelas n.º 4, 5 e 6 mostram a incidência destes sintomas nos pacientes dos 4 grupos estudados.

Houve significância em relação à efetividade do uso de C e redução da frequência do mal-estar indu-

TABELA 4
Incidência de anorexia

	Presentes	Ausentes	% pacs. com anorexia
M	11	9	55%
C	5	15	25%
M+C	6	14	30%
P	8	12	40%
Total	30	50	

$$\chi^2 = 4.48 \text{ (N.S.) } (\chi^2 \text{ crítico} = 5.99)$$

TABELA 5
Incidência de mal-estar

	Presentes	Ausentes	% pacs. que apresentaram mal-estar
M	14	6	70%
C	6	14	30%
M+C	11	9	55%
P	10	10	50%
Total	41	39	

$$\chi^2 = 6.55 \text{ (N.S.) } (\chi^2 \text{ crítico} = 5.99)$$

TABELA 6
Incidência de artralgias e/ou mialgias

	Presentes	Ausentes	% pacs. que apresentaram os sintomas
M	7	13	35%
C	4	16	20%
M+C	2	18	10%
P	6	14	30%

Total 19 55

$\chi^2 = 2.4$ (N.S.) (χ^2 crítico = 5.99)

zido pela QT. O tamanho da amostra talvez não tenha permitido evidenciar diferenças significativas nas outras ocasiões analisadas, mas, os valores relativos permitem sugerir fortemente que o grupo que recebeu C apresentou uma incidência muito pequena (comparativamente aos outros grupos) de anorexia, mal-estar e artralgias e/ou mialgias. Interessante é que, para a anorexia e as artralgias e/ou mialgias, conclusões semelhantes também podem ser tiradas para o grupo M+C e, em todas as situações, o grupo M apresentou resultados relativos semelhantes ou piores que o P.

2. Observação dos efeitos profiláticos, sobre a toxicidade precoce, das drogas utilizadas nesta observação, comparados ao ciclo anterior com metoclopramida intramuscular.

Analisando-se aqueles pacientes que foram submetidos a mais de 1 ciclo de QT e de forma percentual, os resultados obtidos estão nas Tabelas n.º 7, 8, 9, 10 e 11.

Observação da sonolência, em particular. Como em nenhuma ocasião se observou qualquer sinal que pudesse ser imputado a efeitos colaterais da M, salvo a sonolência, resolveu-se estudá-la comparativamente ao uso da M intramuscular. (Tabela n.º 12).

TABELA 7
Resultados obtidos em relação às náuseas

	Grupos	M	C	M+C	P
Intensidade observada no ciclo em estudo comparado à M intramuscular (I)	Melhor	8 (66%)	2 (40%)	6 (60%)	5 (55%)
	Inalter.	2 (17%)	1 (20%)	2 (20%)	2 (22%)
	Pior	2 (16%)	2 (40%)	2 (20%)	2 (22%)

TABELA 8
Resultados obtidos em relação aos vômitos

	Grupos	M	C	M+C	P
(I)	Melhor	5 (62%)	2 (66%)	6 (75%)	4 (57%)
	Inalter.	1 (12.5%)	—	1 (12.5%)	2 (28%)
	Pior	2 (25%)	1 (33%)	1 (12.5%)	1 (14%)

Embora o tamanho da amostra não permita análises não relativas, é interessante observar que o uso da M intravenosa induz maior frequência de sonolência que o uso intramuscular e, a relação do sintoma à M torna-se bem firme pela comparação dos

TABELA 9
Resultados obtidos em relação à anorexia

	Grupos	M	C	M+C	P
(I)	Melhor	4 (36%)	4 (80%)	5 (83%)	5 (62.5%)
	Inalter.	3 (27%)	1 (20%)	1 (16%)	1 (12.5%)
	Pior	4 (36%)	—	—	2 (25%)

TABELA 10
Resultados obtidos em relação ao mal-estar

	Grupos	M	C	M+C	P
(I)	Melhor	8 (57%)	3 (50%)	7 (63%)	6 (60%)
	Inalter.	5 (35%)	1 (16%)	1 (9%)	1 (10%)
	Pior	—	2 (32%)	3 (27%)	3 (30%)

TABELA 11
Resultados obtidos em relação às artralgias e/ou mialgias

	Grupos	M	C	M+C	P
(I)	Melhor	6 (85%)	2 (50%)	2 (100%)	5 (83%)
	Inalter.	—	—	—	—
	Pior	1 (15%)	2 (50%)	—	1 (17%)

TABELA 12
Resultados obtidos em relação à sonolência

	M	C	M+C	P
Pacientes que relataram o sintoma	7	2	3	4
comparativa- menor	2 (29%)	1 (50%)	1 (33%)	1 (25%)
mente à M igual	—	1 (50%)	—	—
intramuscular maior	5 (71%)	—	2 (66%)	3 (75%)

resultados menos frequentes nos grupos C e M+C (2/3 no grupo M+C contra 0/2 no grupo só C).

3. Observação dos resultados obtidos pela comparação da intensidade dos sintomas e o estado reacional psico-emocional (ERPE)

A relação entre o ERPE dos pacientes e a intensidade dos sintomas pode ser observada nas Tabelas n.º 13, 14 e 15.

TABELA 13
Estado reacional psico-emocional X intensidade dos sintomas

N.º sintomas apresentados (+)	M		C		M+C		P	
	Sem	Com (§)	Sem	Com	Sem	Com	Sem	Com
0 — 1	4	3	12	3	7	3	8	3
2 ou mais	4	9	2	3	2	8	2	7
Total	8	12	14	6	9	11	10	10
Teste exato de Fisher	p=0.2508		p=0.1313		p=0.0349*		p=0.0349*	

(+) — náuseas e vômitos, mesmo associadamente, foram considerados um só sintoma.

(§) — SEM e COM significam, respectivamente, pacientes "sem" e "com" manifestações psico-reativas graves (na escala de avaliação: 0+1 = SEM; 2+3 = COM).

TABELA 14

Estado reacional psico-emocional X presença de vômitos

Vômitos	M		C		M+C		P	
	Sem	Com	Sem	Com	Sem	Com	Sem	Com
Ausentes	6	6	14	3	8	6	10	6
Presentes	2	6	0	3	1	5	0	4
Total	8	12	14	6	9	11	10	10
Teste exato de Fisher	p=0.2596		p=0.0175*		p=0.1192		p=0.0433*	

O teste de Fisher mostra nítida associação entre a menor gravidade dos ERPE e a menor incidência de vômitos, nos grupos C e P. Estes resultados são concordantes com a análise global (Tabela n.º 13).

TABELA 15

ERPE X presença de artalgias e/ou mialgias, e de mal-estar geral

		M		C		M+C		P	
		Sem	Com	Sem	Com	Sem	Com	Sem	Com
Mal-estar geral	Ausente	5	5	11	4	7	2	7	7
	Presente	3	7	3	2	2	5	3	3
Artalgias e/ou mialgias	Ausentes	8	11	13	5	9	11	9	3
	Presentes	0	1	1	1	0	0	1	2

O teste exato de Fisher não foi significativo ($p < 0.05$) em nenhuma ocasião.

Não há associação que não possa ser imputada ao acaso entre a maior gravidade das manifestações psico-reativas dos pacientes e a maior frequência de mal-estar ou de artalgias e/ou mialgias, com qualquer tratamento.

A possibilidade de que os graus de ERPE, com o reconhecimento eventual de um tratamento diferente pelo paciente, pudessem interferir com a intensidade dos sintomas observados, pode ser estudada correlacionando-se a variação da intensidade da TP antes (com M intramuscular) e agora, (com qualquer tratamento intravenoso), em cada um dos grupos estudados (Tabela n.º 16).

TABELA 16

Intensidade dos sintomas comparando-se as administrações intramuscular e intravenosa, em cada um dos grupos de tratamento

		M		C		M+C		P	
		Sem	Com	Sem	Com	Sem	Com	Sem	Com
Intensidade dos sintomas comparativamente aos observados com M intramuscular	Menor	2	4	4	2	4	3	2	7
	Inalt. ou	4	6	7	2	4	5	5	3
	Pior								
Total		6	10	11	4	8	8	7	10

O teste exato de Fisher não se mostrou significativo em nenhuma das situações estudadas.

Os resultados sugerem não existir interferência psico-emocional na TP entre o tratamento profilático intramuscular ou intravenoso, em nenhuma ocasião.

4 Observação da frequência de cada sintoma induzido pela toxicidade precoce dos quimioterápicos antineoplásicos em cada um dos tratamentos intravenosos.

A Tabela n.º 17 mostra o número de pacientes que apresentaram cada sintoma nos 4 grupos observados.

TABELA 17

Número absoluto de pacientes que apresentaram o sintoma considerado (N = 20 para cada grupo)

Grupo	M	C	M+C	P	Total (N=80)
Mal-estar	10	5	7	6	28
Náuseas	11	6	10	6	33
Vômitos	9	3	6	4	22
Anorexia	9	1	4	4	18
Artalgias e/ou mialgias	1	2	0	3	6
Febre e/ou calafrios	1(*)	1	0	1	3
Exantema	0	0	1	1	2
Rubor e/ou fogachos	0	0	0	0	0
Cefaléia	0	2	1	1	4
Diarréia	0	0	1	1	2
Parestesias	1	0	1	0	2
Exacerbação da dor tumoral	1	0	0	1	2

(*) Com Bleomicina associada ao metotrexate.

5. Efeitos colaterais observados com M e C, intravenosos, isolada ou associadamente.

Cinco pacientes relataram dor no trajeto venoso durante a injeção de M e um paciente observou o sintoma com a injeção de C. Poderia ser mais dependente da infusão da solução glicosada hipertônica que diluiu cada uma das drogas, mas, nada foi observado no grupo P (solução hipertônica de glicose pura). A análise da sonolência, realizada anteriormente, mostra um efeito sedativo, mas, não importante, da M intravenosa.

Não se observou nenhuma outra manifestação comumente associada e/ou relacionada ao uso de M ou C.

Quatro pacientes eram diabéticos (2 no grupo M+C e 2 no grupo P) e não apresentaram qualquer descompensação da doença após estes tratamentos.

Se as parestesias das extremidades observadas em 2 pacientes (observadas durante as primeiras 24 horas após a QT, e que desaparecem após algum tempo), podem ser relacionadas a alguma forma de toxicidade de M intravenosa, não se pode afirmar, mas, os 2 pacientes observados estavam no grupo M e M+C (v. Tabela n.º 17).

Discussões e Comentários

Uma análise crítica da metodologia aqui aplicada é indispensável, por breve que seja, para adequado conhecimento dos limites deste trabalho e de suas conclusões. Parece interessante, mais uma vez, a demonstração da necessidade de estudos controlados para se chegar a conclusões mais próximas da verdade. A chamada "experiência pessoal" pouco valor tem em definições conclusivas mais universais.

Tentou-se controlar todos os fatores intervenientes externos e internos, nos estudos dos antieméticos em QT (fundamentados por Brunner-1983⁷): o tipo de quimioterápico antineoplásico empregado, quanto à sua potência emetizante; o uso prévio de antieméticos; se tratamento em regime ambulatorial ou de internação hospitalar; a importância do efeito placebo; as atitudes subjetivas do médico e da enfermagem; avaliações subjetivas por parte do observador; qualidade do sistema utilizado para assegurar o grau de severidade do sintoma observado e a qualidade do sistema usado para avaliar o(s) efeito(s) da droga anti-emetizante em estudo.

Em estudo aleatório superaria parte destas dificuldades, embora o acaso nos pregue peças desagráveis, como por exemplo neste trabalho, a distribuição sexual da população submetida à metoclopramida. De qualquer forma, ainda é melhor este tipo de estudo. O fato da observação ser cega-unilateral não parece invalidar ou interferir nestas conclusões: uma escala objetiva foi aplicada na avaliação da intensidade dos sintomas; não houve, portanto, alguma possibilidade de influência do ânimo do observador. Tentou-se com isto, desviar-se da maioria dos métodos utilizados na avaliação das náuseas e vômitos: questionários^{16,30}, conhecimento prévio da experimentação pelo paciente^{14,16,30}, outras escalas de mensuração da intensidade dos vômitos^{8,16,29}. Todos estes métodos sempre nos parecem inoportunos, principalmente pela indução da possível influência psicogênica. A qualidade destes métodos, por complexos que são, de difícil avaliação pelo paciente ou pelo observador, também é fator interveniente indesejável, como por exemplo, a quantidade vomitada pelo tempo, o número de episódios de vômitos, sem se considerar o intervalo de tempo em que esses vômitos ocorreram, ou o considerando de forma muito variável, ou subjetiva e de difícil padronização.

Demonstrou-se que os métodos da avaliação da intensidade dos fenômenos observados, apesar de falhos, podem ser considerados bons e aplicáveis, por práticos que se mostraram, principalmente porque: primeiro, são, o máximo possível, objetivos e independentes da utilização de tabelas complexas; segundo, porque se fundamentam, principalmente, no grau de incapacitação que o fenômeno pertinente determina no paciente e, para o pragmatismo clínico-terapêutico atual, é faceta das mais importantes.

A representatividade da amostra estudada poderia ser discutida na sua homogeneidade em relação às drogas, principalmente; sempre se optou por esta amostragem por ser ela parcela importante e adequada da população doente que frequenta os ambulatórios de quimioterapia antineoplásica brasileiros e, inclusive, "per si", a única disponível para nossas observações.

O uso de placebos sempre foi bastante questionado como um procedimento ético ou não em sua essência. Os diversos estudos e reflexões sobre o problema^{19,33,38,49} levam à conclusão da importância da manutenção de um "grupo placebo" na maioria das ocasiões.

Observe-se que não se tentou nenhum estudo do eventual papel da intensidade da TP alterando a intensidade do ERPE. Embora possa haver alguma conclusão neste sentido (ou seja, quanto maior a intensidade da TP, maior seria o grau do ERPE). Há indícios de que isto seja verdadeiro: o já referido abandono da terapêutica antineoplásica pelos pacientes²¹, decorrente da intensidade e desconforto da TP, pode ser uma manifestação conseqüente. Mas, também, nenhum A. estudou o inverso, ou seja, que estes pacientes, por serem psico-emocionalmente desorganizados apresentam maior intensidade de TP e, também por isso, abandonam mais freqüentemente a terapêutica; óbvio está que, alguns por serem portadores de personalidades menos maduras, mais facilmente desistiriam de suas metas.

Os resultados obtidos são por demais explícitos "per si". Foi bem documentada a demonstração de que a M intravenosa não mostrou melhores resultados que o P, relativamente às principais manifestações observadas. O uso do C intravenoso, na dose utilizada, foi mais eficaz para o controle das náuseas, vômitos, anorexia, mal-estar e artralgias e/ou mialgias. Entretanto, quando uma análise com o grupo isolado dos citostáticos emetizantes mais potentes (DTIC, adriamicina, actinomicina D, mostarda nitrogenada), foi realizada, os efeitos antieméticos obtidos com estas doses de C não foram tão evidentes.

A justificativa dos resultados obtidos com o estudo da relação entre a intensidade dos sintomas observados (medidos conforme o número de sintomas apresentados pelo paciente) e o grau de ERPE, é de difícil análise. A significância estatística obtida só com os grupos M+C e P, poderia ser decorrente de fatores não compreendidos, inclusive, estatísticos. Na análise individualizada dos vômitos e o grau de ERPE, o mesmo ocorreu para os grupos C e P. É quase certo, portanto, da importância do C nestas situações, mas, também é quase indiscutível o efeito placebo. Ou seja, em situações "sem tratamento", quanto maior a intensidade da TP (ou dos vômitos), maior o grau de ERPE. Todavia, o efeito placebo não seria importante para o controle da maioria dos pacientes com manifestações mais sérias (e, nesta análise, não se incluiu pacientes com náuseas e vômitos

antecipatórios). Um outro fato que corrobora para esta observação, é o de que não se observou alteração na intensidade da TP com o uso de injeções intramusculares ou intravenosas, em que o paciente pudesse, eventualmente, deixar-se influenciar por reconhecer estas situações como sendo de "injeções diferentes para combate de manifestações tóxicas".

Quais os motivos pelos quais os corticóides reduziriam a frequência destes sintomas da TP? Não há justificativa conhecida, mas, se isso ocorre na prática clínica, então, esta classe de drogas torna-se superior para o controle destes efeitos tóxicos, principalmente se associado a outras substâncias (não conhecidas) com feitos aditivos ou complementares. Pode-se continuar refletindo sobre um efeito inibidor dos corticosteróides sobre o sistema das prostaglandinas, como proposto para mecanismo de seu efeito antiemetizante, por Rich e cols.³⁶

Relativamente à patogenia das inflamações agudas, conhece-se os seguintes fatos relacionados a estes fenômenos considerados: 1) na inflamação aguda, o endoperóxido cíclico PGG_2 poderia ter importância fundamental como mediador do edema e da dor; pela instabilidade desta substância, não é improvável que um aumento da sua formação possa produzir efeitos de breve duração (Kuehl e cols., 1977); 2) as fosfolipases, de fonte lisossomal, são as enzimas responsáveis pela conversão dos fosfolípidos em ácido araquidônico, o precursor natural das prostaglandinas; ora, o desencadear de qualquer processo inflamatório agudo é a alteração da integridade das membranas lisossomiais, com conseqüente liberação dos diversos sistemas enzimáticos⁴⁷.

Os corticosteróides podem reduzir a biodisponibilidade do substrato da ciclo-oxigenase (o ácido araquidônico), reduzindo a formação das prostaglandinas (Gryglewsky, 1976); o motivo pelo qual este fato ocorreria talvez seja a expressão particular dos corticóides em estabilizarem as membranas lisossomiais, conseqüentemente, impedindo a liberação das fosfolipases⁴⁷, ou, estimulando a produção de proteínas que inibiriam a fosfolipase A_2 ²⁷. A Fig. n.º 1 esquematiza os fenômenos descritos.

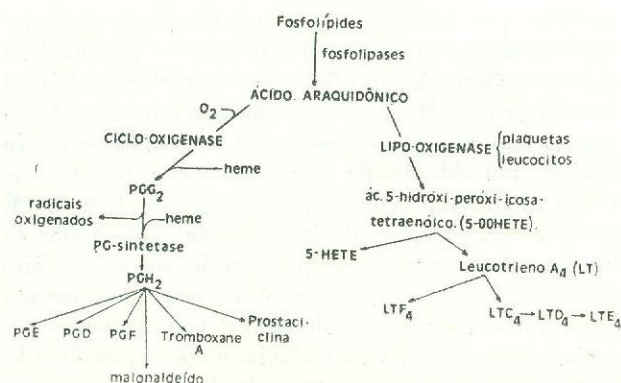


Fig. 1 — Mecanismo simplificado do metabolismo do ácido araquidônico através das vias da ciclo-oxigenase e da lipo-oxigenase. (Baseado em Goetzl¹⁸ e em Metz²⁷).

Considere-se um papel de certa relevância, mesmo indireta, das prostaglandinas nas inflamações agudas, que seriam responsáveis pelas manifestações de mal-estar, astenia, mialgias e artraltrias (no caso, induzidas pela QT). Eis aí um importante ponto para justificar a participação dos corticosteróides no controle dessas manifestações (o que não ocorreria com a metoclopramida ou com o placebo).

Para efeito de raciocínio, torna-se importante o conhecimento de que não existe uma simples relação, tipo 1:1, entre prostaglandinas e inflamação; muito do que se sabe hoje sobre inibidores das prostaglandinas, pode refletir alterações muito mais complexas, talvez, até desconhecidas, incluindo proporções diversas dos derivados do ácido araquidônico, em resposta e em relação ao estímulo nocivo²⁷.

A análise da incidência dos sintomas decorrentes do "efeito tóxico" da QT mostra que, apesar da preocupação dos AA. voltar-se para as náuseas e vômitos, a anorexia e o mal-estar geral são tão frequentes e incomodativos quanto estes sintomas (Tabela n.º 16), e isto é experiência universal. Propõe-se a necessidade da conceituação de uma SÍNDROME DA TOXICIDADE PRECOCE INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA (STP). Desta forma, é necessário, para um adequado controle da STP (e, não só das náuseas e vômitos) novas substâncias e procedimentos não farmacológicos. Os corticosteróides seriam um exemplo típico desta substância: age sobre as náuseas e vômitos, anorexia, mal-estar geral, artraltrias e/ou mialgias.

A associação de drogas com diferentes pontos de atuação farmacodinâmica nos processos fisiopatológicos da STP seria o segundo passo para o controle sintomático do processo. Já é proposta bem firmada a associação de antieméticos com diferentes mecanismos de ação no complexo sistema fisiológico dos vômitos⁴⁰. Nossa proposição é mais ampla: diferentes drogas ou modalidades terapêuticas, associadas, para influir em diferentes pontos da gênese da STP. Logicamente, isto implica novos e mais consistentes estudos sobre a toxicidade dos diferentes agentes quimioterápicos antineoplásicos. É nítida esta falha: os resultados indiretos a confirmam. A metoclopramida, em altas doses, intravenosa ou oral, é indiscutivelmente útil para o controle dos vômitos induzidos pela CODP^{15,17,22,32,40,44}, mas, baixas doses, ou, mesmo, altas doses com outros quimioterápicos, não mostram a mesma efetividade, ou esta é discutível^{8,13,14,30,45}; as fenotiazinas não são adequadas para o controle das náuseas e vômitos das drogas potentes emetizantes^{13,24} (e, nesta observação, também assim se comportou o C e a associação M+C).

Em resumo: pouco, ou quase nada se conhece sobre a toxicidade precoce induzida pela QT. Primeiro, porque, este conceito sindrômico é original, e, portanto, não se avaliou o problema "in totum". Segundo, porque, mesmo as análises existentes atualmente, de cada sintoma em particular, são incomple-

tas, às vezes, até, intuitivas, ou comparadas a situações semelhantes, mas, sem o conhecimento fisiopatológico mais aprofundado; com exceção das náuseas e vômitos, e alguns aspectos da anorexia, tornam-se anti-científicas, pois, carentes de observação e de documentação experimental.

Como reunião de sintomas, já ficou estabelecido nas observações que estas manifestações se agrupam em 2 componentes: uma, de predominância somática, e, outra, de predomínio psico-emocional. Agora, seriam estas manifestações, ou a maioria delas, pelo menos, produzida por um mecanismo comum?

Uma relação entre a intensidade da STP e o grau do estado reacional psico-emocional do paciente já ficou exposta anteriormente. A justificativa da componente somática exige a introdução de um modelo teórico, que, parece-nos, bastante lógico e simples, e, se se o reconhece como incompleto, também se o considera como pioneiro.

Os quimioterápicos antineoplásicos produziram suas manifestações tóxicas precoce (pelo menos a maioria delas), através de um estímulo, direto ou indireto, de produção de prostaglandinas e leucotrienos (v. Fig. n.º 1). Estas substâncias seriam as responsáveis principais pela sintomatologia clínica, o que justificaria a curta duração dos sintomas da síndrome, já que estas substâncias fisiológicas possuem curta vida biológica³⁴.

Não é descabida a proposição de os citostáticos ativarem enzimas mesmo indiretamente; é fato bem demonstrado que a lipo-oxigenase dos leucócitos é estimulada pela vitamina E, e a ciclo-oxigenase, tanto pela vitamina E, quanto pela vitamina C^{15,34}. Mas, o mais provável mecanismo de atuação, seria uma ação direta dos quimioterápicos, alterando a integridade da membrana lisossomal, e liberando enzimas para a digestão química. Há uma experiência "in vitro", com tumores mamários de ratos, que demonstra a nítida ação labilizadora da ciclofosfamida sobre as membranas lisossomiais³.

Um papel das prostaglandinas como indutoras diretas de vômito já foi proposto por Rich e cols.³⁶; estas substâncias são potentes emetizantes.

As artralguas e/ou mialgias, e o mal-estar geral, são manifestações indiscutíveis de processos inflamatórios agudos. A PGG₂ é nítida mediadora do edema e da dor experimental (Kuehl e cols. 1977)³⁴. Mais provável e importante seria a atuação dos leucotrienos, com potência vasodilatadora de 100 a 10.000 vezes maior que a da histamina; além disso, o leucotrieno-B e o 5-HETE (ácido 5-hidróxi-icosatetraenoico) são poderosos quimiotáticos dos neutrófilos e dos eosinófilos¹⁵. Isto poderia explicar, inclusive, nossos achados anteriores de elevação dos eosinófilos periféricos após o uso de QT, mesmo sem a destruição tumoral maciça, ou em imunossupressão por ciclofosfamida, na artrite reumatóide^{9,10}.

A anorexia também poderia ser justificada (excluindo-se os outros já demonstrados mecanismos fi-

siopatológicos)^{5,6}, por uma proposta ação inibitória sobre o centro da fome, no hipotálamo, pelas prostaglandinas. Mas, muito mais importante, seria por mecanismos de indução de uma distensão gástrica, e conseqüentes estímulos inibitórios vagais ao centro da fome. A PGE promove o relaxamento do esfíncter pilórico, e a 16,16-dimetil-PGE₂, no rato e no homem, reduz o esvaziamento gástrico⁴⁸.

Há um possível papel dos leucotrienos na gênese da febre⁴; poderia haver fenômenos vasoativos importantes imputados a estas substâncias, ou por seus relacionamentos com outras substâncias reconhecidas vasoativas³⁴, que lavariam a justificar os fenômenos vasculares como a cefaléia, os fogachos e as parestesias.

Este modelo teórico se molda muito bem ao efeito farmacológico dos corticosteróides sobre a STP, da forma multi-sintomática. Lembrando as considerações anteriores, o C inibiria, provavelmente, a biodisponibilidade de ácido araquidônico³⁶, e, conseqüentemente, reduzindo a síntese posterior das prostaglandinas e leucotrienos. Se isto é real, então, outros inibidores da síntese de prostaglandinas, ou drogas anti-prostaglandínicas, devem apresentar algum efeito sobre a STP, mesmo que parcial. Rich e cols.³⁶ citam um efeito antiemetizante do ibuprofen, reconhecido anti-inflamatório anti-prostaglandínico.

Deste conceito emergente de "síndrome" de toxicidade precoce depreende-se uma necessidade de modificação na visão metodológica do estudo da gênese e do controle dos seus sintomas componentes.

Conclusões

Nas condições experimentais e dedutivas utilizadas neste trabalho, conclui-se que:

1. A metoclopramida, na dose de 10 mg intravenosos antes da infusão dos quimioterápicos antineoplásicos, não possui efeito profilático sobre a STP; indiretamente, pode-se deduzir da ineficácia da metoclopramida, na dose de 10mg intramusculares, na profilaxia da TP.

2. A hidrocortisona, na dose de 200 mg intravenosos, antes da infusão dos quimioterápicos antineoplásicos, possui um efeito profilático, embora não em todos os pacientes, no controle da TP, não só reduzido a frequência das náuseas e dos vômitos, mas, também, a da anorexia, do mal-estar e das artralguas e/ou mialgias.

3. A associação da metoclopramida com a hidrocortisona, nas mesmas doses quando utilizadas isoladamente, não melhorou os resultados isolados de nenhuma das drogas.

4. Uma componente psicogênica da TP é bem estabelecida, e, outra evidência experimental da existência dessa componente é a de que, quanto maior a intensidade do estado reacional psico-emocional do paciente, maior a intensidade (ou gravidade) da TP, pelo menos em algumas condições, incluindo o grupo placebo.

5. O efeito placebo, entretanto, não é importante para o controle da maioria dos pacientes com TP.

6. É proposta e fundamentada, a existência de uma "síndrome de toxicidade precoce induzida pela quimioterapia antineoplásica" (STP). Um modelo teórico envolvendo a mediação das prostaglandinas e dos leucotrienos foi criado, e justifica os mais importantes aspectos clínico terapêuticos encontrados na prática diária. Apoiado neste modelo, propõe-se a modificação ou a alteração da metodologia atualmente utilizada para pesquisas clínico-terapêuticas nesta área.

GLOSSÁRIO: Nomes genéricos e/ou químicos das drogas utilizadas de forma abreviada no texto.

CDDP — Cisplatina ou, Cis-diaminodichloroplatinum (II)

DTIC — Imidazol carboxamida-dimetil-triazeno

VM-26 — Teniposide

ADM — Adriamicina

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a importante revisão e observações oportunas deste texto, pelo Prof. Dr. Antonio Carlos Guerra da Cunha (Livre Docente de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas — Sorocaba — PUCSP).

SUMMARY

The authors studied 80 adults patients of both sexes in ambulatory basis cancer chemotherapy (ex-

cept for cisplatinum and oral or intramuscular agents). They were randomly allocated into 4 groups (N = 20): (M) — metoclopramide, 10 mg intravenous; (C) — hydrocortisone, 200 mg intravenous; (M+C) — the association M and C, and (P) — placebo, all of them administered immediately before citostatic administration. Each patient was questioned to the severity of the observed symptom (nausea, vomiting, anorexia, arthralgias, myalgias, esthenia etc). and the grade of their psycho-emotional reaction status. Almost all the patients were not in their first chemotherapeutic pulse and have received M intramuscularly (10 mg) in the previous pulse.

We concluded that: a) intramuscular or intravenous M is not effective for toxicity control in the considered experimental conditions; b) C is useful not only for nausea and vomiting but also for anorexia, asthenia, arthralgias and myalgias; c) the association M + C does not reforce the effects observed with C; d) there is an obvious psychogenic component on the precocious toxicity of citostatic drugs, and in some situations, the greatest toxicity was observed with more intense psycho-emotional reactions.

Finally, is proposed the presence of a Precocious Toxicity Syndrome due to cancer chemotherapy, with 2 interrelated components: somatic and psycho-emotional. A theoretical model of pathogenesis involves the biochemical mediation of prostaglandins and leucotriens; these propositions justify almost all the clinical and therapeutic aspects of this problem. Nevertheless, supported in this pathogenic model we can see that the actual clinical-therapeutic methodology in this area may be modified and/or altered substantially.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AAPRO, M. S. & ALBERTS, D. S. — Dexamethasone as an antiemetic in patients treated with cisplatin. *N. Engl. J. Med.* 305: 520, 1981.
2. ALTMAIER, E. M.; ROSS, W. E. & MOORE, K. — A pilot investigation of the psychologic functioning of patients with anticipatory vomiting. *Cancer* 49: 201-4, 1982.
3. ANTON, R. & BRANDES, K. — Lysosomes in mice mammary tumors treated with cyclophosphamide. Distribution related to course of disease. *Cancer* 21: 433-500, 1963.
4. ATKINS, E. — Fever-new perspectives on an old phenomenon. *N. Engl. J. Med.* 308: 958-9, 1983.
5. BERNSTEIN, I. L. — Learned taste aversions in children receiving chemotherapy. *Science* 200: 1302-3, 1978.
6. EERNSTEIN, I. L.; WEBSTER, M. M. & BERNSTEIN, I. D. — Food aversions in children receiving chemotherapy for cancer. *Cancer* 50: 2961-3, 1982.
7. BRUNNER, K. — Novos avanços em cuidados clínicos. Postgraduated Advanced Course on Clinical Cancer Chemotherapy. São Paulo, Brasil, 2-6 Maio 1983.
8. BUI, N. B.; MARIT, G.; ALBIN, H.; DURAND, M.; MAURIAC, L. & HOERNI, B. — Métoclopramide à forte dose au cours de chimiothérapies anticancéreuses lourdes. Étude de phase II chez 80 malades consécutifs. *Bull. Cancer (Paris)* 69: 330-5, 1982.
9. DELGADO, G. L.; KALIL, G.; FRAGETTI, L. A. & RAMOS, J., Jr. — Alterações hematológicas e bioquímicas relacionadas com a evolução clínica e terapêutica antitumoral: ciclofosfamida, em dois pacientes portadores de artrite reumatóide. VIII Congresso Brasileiro de Reumatologia (Tema Livre). Pernambuco (Recife), 26-31 julho de 1970.
10. DELGADO, G. L.; FERREIRA, J. D. H. R.; ARAUJO, R. P. M. & RAMOS, J., Jr. — Elevação do número absoluto de eosinófilos sanguíneos após quimioterapia antineoplásica. Provável relação com melhor resposta terapêutica. *Revista Brasil. Cancerologia*, Nov/Dez: 23-9, 1976.
11. DRAPKIN, R.; McALOON, E.; SOKOL, G.; PALADINE, W. & MARKS, R. — The antiemetic effect of dexamethasone in patients receiving cis-platinum. *Proced. ASCO* 22: 340, 1981.
12. ENCK, R. E. — Mallory-Weiss lesion following cancer chemotherapy. *Lancet* (29 Oct): 927-8, 1977.
13. FRYTAK, S. & MOERTEL, C. G. — Management of nausea and vomiting in the cancer patient. *J. Am. Med. Assoc.* 254: 393-6, 1981.
14. FRYTAK, S.; MOERTEL, C. G.; EAGAN, R. T. & O'FALLON, J. R. A — double-blind comparison of metoclopramide and prochlorperazine as antiemetics for platinum therapy. *Proced. ASCO* 2: 350, 1981.

15. GOETZL, E. J. — Produtos de oxigenação do ácido araquidônico como mediadores da hipersensibilidade e inflamação. *Clín. Méd. Amer. Norte* 65: 807-26, 1981.
16. GRALLA, R. J.; ITRI, L. M.; PISKO, S. E.; SQUILLANTE, A. E.; KELSEN, D. P.; BRAUN, D. W., Jr.; BORDIN, L. A.; BRAUN, T. J. & YOUNG, C. W. — Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo, and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.* 305: 905-9, 1981.
17. GRALLA, R. L.; SQUILLANTE, A. E.; ITRI, L. M.; PISKO, S.; KELSEN, D. P. & YOUNG, C. W. — High-dose metoclopramide: effective antiemetic against cisplatin in randomized trials vs. placebo and prochlorperazine. *Proceed ASCO* 22: 344, 1981.
18. HARRIS, J. G. — Nausea, vomiting and cancer treatment. *CA* 28: 195-201, 1978.
19. HAYS, M. — Antiemetic efficacy of metoclopramide. *N. Engl. J. Med.* 306: 485, 1982.
20. HOLLAND, J. — Psychological aspects of oncology. *Med. Clin. North Amer.* 61: 737-48, 1977.
21. JUNQUEIRA, A. C. C. — Aspectos psico-sociais do tratamento do câncer. *Postgraduate Advanced Course on Clinical Cancer Chemotherapy*. São Paulo, 2-6 Maio 1983.
22. KAHN, T.; ELIAS, E. G. & MASON, G. R. — A single dose of metoclopramide in the control of vomiting from cis-dichlorodiamminoplatinum (II) in man. *Cancer Treat Rep* 62: 1106-7, 1978.
23. KOLARIC, K. & ROTH, A. — Methylprednisolone as an antiemetic in patients on cis-platinum chemotherapy. Results of a controlled randomized study. *Tumori* 69: 43-6, 1983.
24. LASLO, J. & LUCAS, V. S., Jr. — Emesis as a critical problem in chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 305: 948-9, 1981.
25. LEE, B. J. — Methylprednisolone as an antiemetic. *N. Engl. J. Med.* 304: 486, 1981.
26. MAY, R. — O Significado da Ansiedade. Zahar Edit., Rio de Janeiro, 1980.
27. METZ, S. A. — Agentes antiinflamatórios como inibidores da síntese de prostaglandinas no homem. *Clín. Méd. Amer. Norte* 65: 713-55, 1981.
28. MEYEROWITZ, B. E.; SPARKS, F. C. & SPEARS, I. K. — Adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. Psychosocial implications. *Cancer* 43: 1613-8, 1979.
29. MOERTEL, C. G. & REITEMEIER, R. J. — Controlled clinical studies of orally administered antiemetics drugs. *Gastroenterology* 57: 262-8, 1969.
30. MORRAN, C.; SMITH, D. C.; ANDERSON, D. A. & McARDLE, C. S. — Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: a prospective randomised trial of antiemetics. *Br. Med. J.* 1: 1323-4, 1979.
31. NERENZ, D. R.; LEVENTHAL, H. & LOVE, R. R. — Factors contributing to emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer* 50: 1020-7, 1982.
32. OGAW, G. S. — Metoclopramide as an antiemetic in chemotherapy. *N. Engl. J. Med.* 307: 249-50, 1982.
33. PAGANO-BOTANA, H. J. — Métodos utilizados na avaliação clínica de novas drogas. *Folha Med.* 67: 949-59, 1973.
34. PATRONO, C. — Sistema prostaglandínico y fármacos antilinfagísticos. In: *Inflamación*. Editada por Carlo Erba-Farmitália, 1978. pp. 29-47.
35. PETITJEAN, F.; SECHTER, D. & BITOUN, G. — Ansiedade e psicoterapias. *Nouv. Presse Med.* (ed. bras.) 1: 577-80, 1982.
36. RICH, W. M.; ABDULHAYOGLU, G. & DISAIA, P. J. — Methylprednisolone as an antiemetic during cancer chemotherapy — a pilot study. *Gynecol. Oncol.* 9: 13-8, 1980.
37. SALLAN, S. E. & CRONIN, C. M. — Nausea and vomiting. In: DeVita, V. T. Jr., Hellman, S., Rosenberg, S. A. (Eds.): *Cancer. Principles and practice of Oncology*. J.B. Lippincott, Co., Philadelphia, 1982. pp. 1704-7.
38. SCHAFER, A. — The ethics of the randomized clinical trial. *N. Engl. J. Med.* 307: 719-24, 1982.
39. SCHAVELZÓN, J. — Conducción psicológica del paciente y familiares. In: Schavelzón, J. (Ed.): *Cáncer. Enfoque psicológico*. Editorial Galerna, Buenos Aires, 1978. pp. 77-83.
40. SEIGEL, L. J. & LONGO, D. L. — The control of chemotherapy-induced emesis. *Ann. Intern. Med.* 95: 352-9, 1981.
41. SENN, H. J. — General patient care. *Eull. Cancer* 19: 15-6, 1981.
42. SIEGEL, S. — Non-parametric statistics for the behavioral sciences. Kogakusha, Tokio, 1969.
43. SPIEGEL, R. J. & PIZZO, P. A. — Symptomatic and supportive care of the cancer patient. In: Levine, A. S. (Ed.): *Cancer in the Young*. Masson Publishers Inc., New York, 1982. pp. 339-65.
44. STRUM, S. B.; OPFELL, R. W.; McDERMED, J. E. & REICH, L. P. — Intravenous metoclopramide prevention of cisplatin induced nausea and vomiting. *Proceed ASOCO* 22: 231, 1981.
45. SWANN, I. L.; THOMPSON, E. N. & QURESHI, K. — Domperidone or metoclopramide in preventing chemotherapeutically induced nausea and vomiting. *Brit. Med. J.* 2: 1188, 1979.
46. TODD, P. B. & MAGAREY, C. J. — Ego defenses and affects in women with breast symptoms: a preliminary measurement paradigm. *Br. J. med. Psychol.* 51: 177-89, 1978.
47. WEISSMANN, G. — Lisosomas y inflamación. In: *Inflamación*. Editada pela Carlo Erba-Farmaitália, 1978. pp. 118-135.
48. WILSON, D. & KAYMAKALAN, H. — Prostaglandinas: efeitos gastrintestinais e doença ulcerosa péptica. *Clín. médica Amer Norte* 65: 771-86, 1981.
49. ZELVELDER, W. G. — Placebos. *Hexágono Roche* 6: 16-24, 1979.
50. ZUCKERMAN, M. — The development of an affect adjective check list for the measurement of anxiety. *J. Consult. Psychol.* 24: 457-62, 1960.

Endereço para correspondência:

Gilson L. Delgado

R. Abraão Mahuad, 140

CEP 18.100 — Sorocaba — S. Paulo — Brasil