

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA METOCLOPRAMIDA COMO ANTIEMÉTICO APÓS O USO DE HYCANTHONE NA ESQUISTOSSOMOSE MANSONI CRÔNICA *

JOÃO CARLOS PINTO DIAS , NAFTALE KATZ

RESUMO

Cento e treze pacientes (7 a 18 anos de idade) com esquistossomose mansoni crônica foram tratados com 2,5 mg/kg de hycanthon e receberam 10 mg i.m. de metoclopramida ou placebo visando-se a prevenção de vômitos. A avaliação, realizada em ensaio duplo cego por 2 observadores independentes, não revelou nenhum benefício da metoclopramida em relação ao grupo controle, tanto quando este antiemético foi aplicado simultaneamente com o hycanthon como quando administrado 4 horas após. Ressalta-se a necessidade de emprego de metodologia rigorosa neste tipo de ensaio, deixando em aberto a necessidade de estudo de maiores doses da metoclopramida no tocante ao objetivo em questão.

INTRODUÇÃO

Na terapêutica clínica da esquistossomose mansoni pelo hycanthon, droga de elevada eficácia

nesta parasitose (4, 6, 12, 15), tem sido relatada, paralelamente a ocorrência de algumas reações colaterais muito graves e mesmo fatais (1, 9, 14, 17), uma série de manifestações indesejáveis, transitórias e de menor intensidade.

Destas destacam-se as náuseas e os vômitos, sendo estes últimos presentes em 15 a 35% dos pacientes tratados com hycanthon (6, 7, 12).

No sentido de prevenir ou mesmo tratar tal sintomologia, a administração parenteral de metoclopramida tem sido amplamente utilizada.

A metoclopramida é uma droga cuja ação antiemética provavelmente se faz através de dois mecanismos: um central, no tronco cerebral, inibindo o desencadeamento do vômito ao nível de quimiorreceptores, e um periférico, através da ação direta no estômago e duodeno, diminuindo a estase e a pressão dentro des-

* — Trabalho da Seção de Parasitose da Prefeitura Municipal de Belo Horizonte e do Centro de Pesquisas "René Rachou", INERU — FOC. Apresentado no XI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, fevereiro de 1975.

tas vísceras (2, 5, 11). Esta droga tem sido usada como preventivo antiemético em diferentes quadros mórbidos em especialidades como Medicina Interna, Anestesiologia, Cirurgia, Ginecologia e Oncologia (3, 5, 8, 10, 12).

No presente trabalho foi avaliada através de teste "duplamente cego" a ação profilática antiemética da metoclopramida em pacientes esquistossomóticos tratados com hycanthono.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram tratados em ensaio "duplo cego" 120 pacientes com esquistossomose mansoni crônica na forma intestinal, todos eliminando ovos viáveis de *S. mansoni* nas fezes. O grupo etário selecionado compreendeu pacientes entre 7 e 18 anos de idade, ficando a média em torno dos 13,5 anos. Esta seleção foi motivada por estudo anterior⁷, em que se observou serem os vômitos mais frequentes em pacientes mais jovens. Quanto ao sexo 73 pacientes pertenciam ao masculino (64,6%) e 40 ao feminino (35,4%). Pacientes portadores de outras parasitoses foram aceitos para o estudo, desde que o tratamento com hycanthono pudesse ser feito, sem associação com outro tipo de medicamento.

O tratamento com hycanthono (Etrenol[®], Winthrop) foi realizado nas condições da rotina da Seção de Parasitoses⁷, utilizando-se a dose única de 2,5 mg/kg i.m.

A metoclopramida foi administrada i.m., na dose total e única de 10 mg, vindo o produto em ampolas de 2,0 cm³ de solução

cristalina (Plasil[®], Lepetit). O laboratório Lepetit preparou igual número de ampolas de placebo em solução cristalina, contendo 2,0 cm³ destinadas ao ensaio "duplo cego". As ampolas de placebo e metoclopramida foram rigorosamente iguais, apenas rotuladas com as siglas "PL-1 e PL-2", de significado desconhecido para os autores do trabalho e sua equipe técnica.

A dois grupos de pacientes foram aplicados o hycanthono, seguindo-se a administração de "PL-1" ou "PL-2" conforme dois esquemas diferentes:

- "PL-1" ou "PL-2" quatro horas após o hycanthono.
- "PL-1" ou "PL-2" imediatamente após o hycanthono.

Os esquemas utilizados basearam tanto no conhecimento do período de ação da metoclopramida (via i. m.), que vai de aproximadamente 5 minutos até quatro horas após a injeção^{2, 5}, quanto no tempo médio de surgimento dos vômitos após o emprego do hycanthono no esquema e grupo etário em questão, estabelecido em torno de 4 a 6 horas.

O trabalho desenvolveu-se entre agosto e novembro de 1974, sendo cada paciente submetido ao exame clínico e a seguir tratado com hycanthono. A técnica da Seção ficou encarregada da administração de "PL-1" ou "PL-2" segundo o esquema "a" ou "b" supradiscriminados. O critério para administração de "PL-1" e "PL-2" foi do tipo caso-pareado, sempre se procedendo a aplicação de "PL-2" em um paciente desde que o anterior tivesse recebido "PL-1", e assim sucessi-

vamente. De um total de 120 pacientes tratados, 113 retornaram a revisão (94,2%).

A revisão dos pacientes realizou-se obrigatoriamente de 48 a 96 horas após o tratamento, pelos autores do trabalho, independentemente entre si, em fichas separadas desconhecendo se ao paciente fora administrado "PL-1" ou "PL-2". Ao fim dos tratamentos, confrontaram-se as observações e solicitou-se ao Laboratório Lepetit que descodificasse as siglas supracitadas, constando então a informação de que a metoclopramida era o composto "PL-1" e o placebo o "PL-2".

O tratamento estatístico dos resultados fez-se pelo teste de χ^2 , com p ao nível de 0,05, sendo empregado o teste de T para as médias de vezes em que os vômitos ocorreram nos diferentes esquemas.

RESULTADOS

A avaliação baseou-se fundamentalmente na ocorrência de vômitos relatada pelos pacientes e anotada, individualmente, pelos dois observadores, segundo a droga e o esquema empregados. Para cada paciente anotou-se ainda o número de vezes em que os vômitos ocorreram nas primeiras 24 horas, lançando-se os totais destes eventos, por sexo, droga e esquema (Tabela I).

A Tabela II apresenta as confrontações de drogas e esquemas utilizados, com os respectivos resultados e interpretações dos testes de χ^2 . A última confrontação refere-se à todos os resultados de "PL-1" contra os de "PL-2", isto é, a somatória dos esquemas "a"

e "b" de cada droga contra a outra.

Para que de maneira indireta se pudesse medir a intensidade dos vômitos relatados comparou-se o número de vezes em que os pacientes vomitaram, segundo as drogas empregadas (Tabela III).

Os dados apresentados nas Tabelas II e III demonstram que não houve diferença estatisticamente significativa do número e intensidade dos vômitos, quando foram utilizados metoclopramida ou placebo administrados imediatamente ou 4 horas após o uso de hycanthono.

Outras reações colaterais, que apareceram com maior frequência encontram-se na Tabela IV.

Os resultados obtidos revelam que em relação aos outros efeitos colaterais considerados, também não foram encontrados diferenças significativas com o uso de placebo ou metoclopramida. Resalta-se que a concordância da observação, independente dos dois ensaiadores variou de 60,0 a 91,3% respectivamente para a anorexia e sonolência.

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

O emprego da metoclopramida associada ao hycanthono vem se constituindo numa prática bastante frequente entre os clínicos de nosso meio. Com efeito, embora na literatura especializada não constem observações programadas, é crescente o uso de metoclopramida com a finalidade de prevenir ou atenuar a emese que frequentemente se segue a administra-

T A B E L A I

26

Nº DE PACIENTES QUE RELATARAM VÔMITOS E Nº DE VEZES EM QUE ESTES OCORREM
NOS DOIS ESQUEMAS, COM A PL-1 E PL-2 APÓS O USO HYCANTHONE

DROGA (código)	Esquema utilizado*	V ô m i t o s						Total de casos
		Sexo Masculino		Sexo Feminino		Total		
		Nº de casos	Nº vezes	Nº casos	Nº vezes	Nº casos	Nº vezes	
PL - 1	A	7	24	5	26	12	50	29
PL - 2	A	10	31	3	6	13	37	25
PL - 1	B	7	17	0	0	7	17	30
PL - 2	B	7	28	2	2	9	32	29

(*) = A: Droga aplicada 4 horas após o hycanthone

B: Droga aplicada conjuntamente com hycanthone

TABELA II

CONFRONTAÇÕES ENTRE AS DROGAS E OS ESQUEMAS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO DO VÔMITO APÓS O USO DO HycANTHONE, ATRAVÉS DO NÚMERO DE PACIENTES QUE REFERIRAM VÔMITOS (TABELA I), SEGUNDO O TESTE DE χ^2 . (*)

Confrontação (droga + esquema)	Teste de χ^2	Interpretação da diferença
PL-1 A x PL-2 A	0,30	não significativa
PL-1 A x PL-1 B	2,81	não significativa
PL-2 A x PL-2 B	2,77	não significativa
PL-1 B x PL-2 B	0,33	não significativa
PL-1 x PL-2	0,60	não significativa

(*) = Concordância entre os 2 observadores = 97%

ção do hycanthone. Tal prática foi testada no presente ensaio, objetivando-se avaliar sua eficácia, uma vez que o embasamento empírico e a informação destituída de programação científica conduzem frequentemente a conclusões gratuitas e portanto, de valor muito relativo.

Os resultados aqui apresentados demonstram que a administração de metoclopramida imediatamente ou 4 horas após a do hycanthone não proporcionou nenhum benefício aos pacientes assim tratados, quando cotejados com os controles pareados que receberam placebo (Tabelas I, II e III). Assim, tanto os dados re-

ferentes ao número de pacientes que apresentaram vômitos como no número de vezes em que os vômitos ocorreram por paciente nas primeiras 24 horas após o emprego do hycanthone, não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo que recebeu metoclopramida e aquele tratado com placebo. Igualmente não houve diferença no tocante aos resultados quando as drogas foram aplicadas simultaneamente ou quatro horas depois do hycanthone, confirmando a ausência de ação preventiva da metoclopramida com relação ao vômito desencadeado por este esquissomocida. Estes resultados

TABELA III

CONFRONTAÇÕES ENTRE AS DROGAS E OS ESQUEMAS UTILIZADOS NA PREVENÇÃO DO VÔMITO APÓS O USO DO HYCANTHONE, ATRAVÉS DO NÚMERO DE VEZES EM QUE OS PACIENTES VOMITARAM (TABELA I), SEGUNDO O TESTE DE T (*).

Confrontação (droga + esquema)	Teste de T	Nº graus liberdade	Interpretação da diferença
PL-1 A x PL-1 B	0,30	17	não significativa
PL-1 (A+B) x PL-2 (A+B)	1,43	39	não significativa
PL A (1+2) x PL B (1+2)	0,39	49	não significativa

(*): Concordância entre os 2 observadores = 93%

contra indicam a administração preventiva de 10 mg i. m. de metoclopramida após o uso hycanthono, por sua ineficácia. O insucesso poderia dever-se ao próprio mecanismo ainda mal definido da fisiogênese do vômito devido ao hycanthono, que não seria interrompido pela metoclopramida, aplicada conjuntamente ou 4 horas após seu uso. Por outro lado, é possível que a dose de metoclopramida aqui empregada tenha sido insuficiente para a obtenção do efeito pretendido. As Tabelas II, III e IV demonstram que a concordância entre os observadores foi bastante significativa quanto a avaliação do efeito

colateral - a emese - sendo ainda bastante aceitável mesmo para eventos subjetivos, como sonolência, náusea, tonteira e cefaleia (todos com mais de 80% de concordância). Quanto a "nenhuma reação", a concordância foi de 91.2% sendo que o evento anorexia apresentou somente 60% de concordância, o que representou a maior disparidade entre os 2 observadores.

A homogeneidade etária dos pacientes aqui estudados foi também acompanhada por certa homogeneidade social, econômica e cultural do grupo, muito constante na população que procura a Seção de Parasitoses da PMBH

TABELA IV

OUTRAS REAÇÕES COLATERAIS APÓS O USO DE HYCANTHONE ASSOCIADO À APLICAÇÃO DE PL-1 (A+B) E PL-2 (A+B), PELA FREQUENCIA EM NÚMERO E PORCENTAGEM, CONFRONTAÇÃO PELO TESTE DE x^2 E PERCENTUAL DE CONCORDÂNCIA DA SUA EVIDENCIAÇÃO PELOS DOIS OBSERVADORES.

Evento	PL-1 (A+B)		PL-2 (A+B)		Diferença pelo x^2	Concordância entre os examinadores (%)
	Freq.	%	Freq.	%		
Náusea	28	47,5	23	42,6	não significativa	80,4
Tonteira	25	42,3	23	42,6	não significativa	84,2
Sonolência	12	20,3	12	22,2	não significativa	91,3
Cefaléia	9	15,5	9	16,7	não significativa	82,3
Anorexia	6	10,2	9	16,7	não significativa	60,0
Nenhuma reação	19	32,2	14	25,9	não significativa	91,2

Obs. Pacientes que tomaram PL-1 (total) = 59

Pacientes que tomaram PL-2 (total) = 54

para o tratamento da Esquistossomose. Por outro lado, 94,2% dentre os 120 pacientes tratados voltaram à revisão, não se caracterizando desta forma um grupo "selecionado" ou "especial".

No tocante ao tamanho da amostra utilizada, o número de pacientes estudados foi aparentemente satisfatório para o tipo de ensaio e o evento em pauta. De fato, considerando como base um levantamento anterior⁷, em que 98 pacientes de grupo etário semelhante referiram vômitos dentre 296 reavaliados nas primeiras 24 hs. após o emprego de 2.5 mg/kg de hycanthonne i. m. através do teste pelo erro padrão¹⁶ pode dizer-se que os 113 pacientes presentemente estudados tinham 87% de chance de referirem vômitos na mesma proporção.

SUMMARY

CLINICAL EVALUATION OF METOCHLOPRAMIDE AS ANTI-EMETIC AFTER HYCANTHONNE TREATMENT OF CHRONIC SCHISTOSOMIASIS MANSONI

A clinical trial with 113 schistosome patients in the chronic phase of the disease was performed with hycanthonne at 2.5 mg/kg and a 10 mg intramuscular dose of metochlopramide or placebo to prevent vomiting. The assessment of drug activity, carried out in double blind trial by 2 independent investigators, did not reveal any advantage of the use of metochlopramide as compared with the placebo group, neither when this anti-emetic was simultaneously administered with hycanthonne, nor when given 4 hours later. It is emphasized the need for a strict methodology in this kind of trial further studies with higher metochlopramide doses being suggested.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório Lepetit, pela cessão de ampolas de metochlopramide ("Plasil") e de placebo, codificadas para este experimento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANDRADE, Z.A.; SANTOS, H.A.; BOROJENIC R. & GRIMAUD, J.A. — Lesões hepáticas produzidas por hycanthonne — Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 16:160-170, 1974.
- BOISSON, J. & ALBOT, G. — Sur l'interêt therapeutique du metochlopramide A prrpos de 2.300 observations — Revue critique et indications de son emploi. Les cahier Col. Med. Hôp. Paris, 1:45-54, 1966.
- CARVALHO, A. — A metochlopramide em tuberculose. Hospital, 70:1075-1083, 1966
- COUTINHO A.D. & BARRETO, V. S. — Nossa experiência com o Hycanthonne no tratamento da Esquistossomose mansônica — Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo 13:57-70, 1971.
- CREMONESI E.; TENUTO, R.A. & BAIÃO, G.S. — Metochlopramide na prevenção do vômito pós-operatório — Rev. Bras. Anest. 17:1-4, 1967.
- CUNHA, A.S.; CARVALHO, D.G.; CAMBRAIA, J.N.S. & CANÇADO, J.R. — Manifestações de intolerância ao Hycanthonne no tratamento da Esquistossomose mansônica. Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 13:213-222, 1971.
- DIAS, J.C.P. — Quantificação dos efeitos colaterais após o uso de hycanthonne intramuscular em pacientes com Esquistossomose mansoni crônica. Env. P. Publ. Rep. Soc. Bras. Med. Tropical.
- DREYEUS, P. — Lametoclonremide en medicine et en gastroenterologie. Sem. Therapeutique, 40: 455-458, 1964.
- GANE, N.F.C. — Analysis of fatal and reactions associated with hycanthonne therapy for bilharzia. Abstract of Communications of the IX International Congress on Tropical Medicine and Malaria, II:91-1973.
- JUSTIN-BESANÇON, L.; GRIVAUX, M. & WATTEZ, E. — L'épreuve au metochlopramide en radiologie digestive — Soc. Med. Hôpitaux de Paris, 114: 721-730, 1964.
- JUSTIN-BESANÇON, L.; LAVILLE, C. & THORMINET, M. — La metochlopramide et sus analogues. Introduction à étude biologique — C.R. Acad. Sciences Paris, 258: 3484-3486, 1964.
- KATZ, N.; PELLEGRINO J.; & OLIVEIRA, C.A. — Further clinical trials with hycanthonne, a new antischistosomal agent. Am. J. Trop. & Hyg., 18: 924-929, 1969.

- LAVILLE, C. — Protection exercée par le metochlopramide contre les effects vomitifs du sulfate de cuivre. Path.Biol. 12: 577-578, 1964.
- MARINHO, R.P.; GODOY P4; RAZO, P. & NEVES, J. — Hepatopatia pós tratamento da Esquistossomose mansoni pelo Hycanthonne — III Registro de um novo caso de atrofia amarela aguda. Rev. Inst. Med Trop. São Paulo, 16: 354-361, 1974.
- PRATA, A. — Esquistossomose e Hycanthonne. An I Encontro Nacional sobre Esquistossomose (CASESQ) São Paulo: 119-123, 1973.
- SILVA, G.R. — Considerações gerais sobre amostragem em investigações do campo in Epidemiologia da doença de Chagas. Objetivos e metodologia dos estudos longitudinais. Conselho Nacional de Pesquisas, Relatório Técnico nº 1, 1974.
- WHO — Report of a WHO consultant group on the comparative evaluations of new schistosomicidal drugs from use in treatment camparing. Geneva, 26-29, June 1972.