

Neuropatia induzida pelo tratamento antineoplásico sistémico

Introdução

O desenvolvimento do tratamento antineoplásico sistémico (TAS) incluindo fármacos mais antigos e os mais recentes melhorou significativamente o potencial de cura das doenças neoplásicas ou, quando a cura não é possível, a probabilidade de prolongar a sobrevivência. Esta evolução pode causar efeitos laterais agudos e crónicos graves. A neuropatia é um deles e ocorre com frequência. A neuropatia depende do fármaco, da duração e da dose, mas embora o risco seja específico para o fármaco, os sintomas e sinais são muito semelhantes entre os diferentes agentes [1].

Numa revisão sistemática e meta análise de cerca de 4000 doentes submetidos a qualquer TAS a prevalência de neuropatia no primeiro mês foi de 68,1% e de 30,90% aos 6 meses [2]. Os doentes com neuropatia induzida por TAS podem ter sintomas perturbadores, que interferem com as actividades diárias, declínio físico, incapacidade e quedas mais frequentes do que os que não têm neuropatia [3]. Como actualmente não há métodos eficazes para reverter a neuropatia, a prevalência e a persistência das neuropatias são um factor muito importante na sobrevivência do cancro.

A neuropatia induzida pelo TAS é percebida por muitos médicos como um efeito lateral de um tratamento que salva ou pelo menos prolonga a vida e que, portanto, tem um impacto importante na vida dos doentes pelo que é considerada aceitável [4]. No entanto, os doentes podem considerar a questão do ponto de vista dos sintomas muito desagradáveis causadores de sofrimento e, conseqüentemente, de redução da qualidade de vida.

O mecanismo do dano nervoso induzido pelo TAS é multifactorial, envolvendo a disrupção de microtúbulos, *stress* oxidativo, disfunção mitocondrial, alteração da actividade dos canais iónicos, danificação da bainha de mielina, dano do ADN, processos imunológicos e neuroinflamação [5].

Existem vários factores de risco para o desenvolvimento de neuropatia induzida pelo TAS onde se incluem: a idade do doente (risco mais elevado nos mais velhos); a ocorrência de neuropatia antes do início do TAS (ex., neuropatia diabética); tabagismo; alteração da função renal; exposição a outros agentes neurotóxicos; anticorpos paraneoplásicos; neuropatia paraneoplásica; factores genéticos; a dose cumulativa do agente antineoplásico [4].

Os fármacos que mais frequentemente causam neuropatia são usados para o tratamento dos cancros da mama, colo-rectal, do pulmão, do ovário, linfomas e mielomas [2]. As classes de fármacos mais neurotóxicas são os baseados na platina (em particular a oxaliplatina e a cisplatina), os taxanos (paclitaxel e docetaxel), epotilonas (ixabepilona) imunomoduladores (talidomida). Outros agentes também frequentemente usados, mas menos neurotóxicos são o bortezomib e os alcalóides da vinca (vincristina e vimblastina).

Sintomas

A neuropatia induzida pelo TAS é predominantemente sensitiva, mas pode ser acompanhada por alterações motoras e autonómicas [4]. Excepto com o paclitaxel e a oxaliplatina, que causam neuropatia aguda durante ou imediatamente após a infusão, os sintomas da neuropatia surgem semanas a meses após o início do TAS, sendo a sua gravidade geralmente proporcional à dose cumulativa do fármaco.

A neuropatia aguda induzida pela oxaliplatina caracteriza-se pela sensibilidade ao frio, desconforto na garganta, desconforto ao engolir líquidos frios e espasmos musculares [6]. Embora esses sintomas possam ocorrer durante a infusão o pico de intensidade ocorre dois a três dias após cada dose. Quando administrado a cada duas semanas os sintomas não

recuperam entre os ciclos e com os tratamentos subsequentes a gravidade dos sintomas intensifica-se [3]. O paclitaxel também causa frequentemente neuropatia aguda nos dias que se seguem a cada dose. O padrão temporal é semelhante ao da oxaliplatina, mas os sintomas são sobretudo dor tipicamente no tronco e ancas [6]. Diferentemente do que acontece com a oxaliplatina os sintomas produzidos pelo paclitaxel tendem a resolver mais entre os ciclos e não aumentam de intensidade, em geral, nos ciclos subsequentes.

Alguns doentes têm um agravamento paradoxal dos sintomas após terminarem o tratamento, assim como um fenómeno conhecido por *coasting* em que uma neuropatia ligeira piora ou aparece uma neuropatia nova [4]. A dor e as alterações sensoriais podem persistir por meses ou anos após terminar o TAS, podendo um doente estar curado, mas ter uma neuropatia debilitante induzida pelo tratamento.

As alterações sensoriais geralmente são as primeiras a desenvolver-se, envolvendo os pés e as mãos, habitualmente apresentando-se como uma neuropatia típica em “luvas e meias”, apresentando as partes mais distais dos membros os maiores défices. Os sintomas incluem entorpecimento, formigueiros, sensação táctil alterada, alteração da vibração, e parestesias e disestesias induzidas pelo toque o calor ou o frio. Aparece também com frequência dor espontânea como sensação de queimadura, lancinante ou de choque eléctrico e alodinia ou hiperalgesia mecânica ou térmica. Nos casos mais graves pode haver progressão para perda da percepção sensorial.

Os sintomas motores são menos frequentes e geralmente assumem a forma de fraqueza distal, distúrbios da marcha e do equilíbrio, tremor, e alterações dos movimentos com má coordenação [2,4]. Estes sintomas podem ter um impacto na qualidade de vida e na segurança dos doentes que não é considerado; por exemplo os doentes com cancro que desenvolvem neuropatia têm uma probabilidade de queda ou quase queda cerca de três vezes maior do que os que não

desenvolvem neuropatia [7]. Nos casos graves pode haver paresia e imobilização completa do doente.

Os sintomas autonómicos, menos frequentes do que os sensoriais, envolvem geralmente hipotensão ortostática, gastroparesia, obstipação e alteração das funções sexuais e urinárias [4].

Alguns doentes têm uma melhoria gradual com o tempo, mas a maioria fica com sintomas residuais mesmo anos mais tarde [2]. Os sobreviventes de cancro podem referir sintomas até 11 anos após o fim do tratamento [8]. Os estudos mostram que 10 a 60% dos sobreviventes de cancro têm sintomas de neuropatia. Os sintomas mais comuns são formigues nas mãos e nos pés em 30%, entorpecimento dos dedos dos pés ou nos pés em 19%, formigues nos dedos das mãos ou nas mãos em 15% e dor em queimadura ou lancinante nos dedos dos pés ou nos pés em 13%.

Segundo os estudos de electrodiagnóstico a neuropatia induzida pelo TAS pode ser caracterizada como uma neuropatia sensoriomotora axonal [4].

Diagnóstico

O diagnóstico de neuropatia induzida pelo TAS é um diagnóstico clínico, baseado no estabelecimento da relação temporal do TAS com os sintomas.

No exame físico deve procurar-se alodinia e hiperalgesia, examinar a sensibilidade das mãos e dos pés e avaliar a marcha e a capacidade de realizar movimentos finos, como apanhar uma moeda do chão ou apertar um botão da camisa.

Em geral, não são necessários exames ou análises. Mas em doentes com neuropatia prévia deve prevenir o seu agravamento pedindo, conforme apropriado, a hemoglobina A_{1c}, TSH e a vitamina B12 [2].

Os exames podem ser apropriados também se houver dúvidas no diagnóstico. Por exemplo, se houver neuropatia assimétrica ou neuropatia predominantemente motora, devem procurar outras causas [2].

Tratamento

Pode classificar-se a gravidade usando a *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) [9] em:

1. Assintomática – perda dos reflexos tendinosos profundos ou parestesias;
2. Sintomas moderados – limitação instrumental na actividades de vida diária;
3. Sintomas intensos – limitando o autocuidado
4. Consequências ameaçadoras da vida

Não há medicação que melhore consistentemente os sintomas como o entorpecimento e os formigueiros. No entanto, a prescrição é comum [2], o que além de não aliviar os sintomas, pode causar problemas de efeitos secundários, interações medicamentosas e custos. A medicação pode ser útil para as comorbilidades associadas, como alterações do sono, ansiedade e depressão.

Quando a neuropatia se acompanha de dor o único tratamento com provas de eficácia é a duloxetina [6]. Um estudo envolvendo 231 doentes com idades ≥ 25 anos em que se comparou a duloxetina com placebo verificou-se que 55% dos doentes com duloxetina vs. 38% com placebo tiveram uma melhoria pequena da dor [10]. A dose usada foi de 30 mg na primeira semana e 60 mg a partir da segunda semana. Apesar deste ser o único tratamento com alguma eficácia comprovada para a dor neuropática induzida pelo TAS, esta é reduzida. No caso de a dor não ficar satisfatoriamente tratada com a duloxetina, podem tentar-se os fármacos usados noutros tipos de dor neuropática. (Ver “Dor Neuropática” e os artigos sobre adjuvantes, neste blog).

Os doentes devem ser aconselhados quanto à evolução da situação em que é possível uma melhoria gradual dos sintomas e que muitas vezes permanecem sintomas residuais. Aos doentes devem ser dados conselhos sobre a sua segurança, como [2]:

- Evitar exposição a temperaturas extremas e a contacto prolongado com objectos frios;
- Devem ter cuidados em certas actividades para não se ferirem, dada a perda de sensibilidade, como na jardinagem e ao cozinhar (ex., o uso de luvas para lavar a louça);
- Ter cuidados com as mãos e os pés;
- Se instabilidade na marcha usar dispositivos de ajuda, como uma bengala ou outro;
- Usar sapatos confortáveis e não deslizantes;
- Na segurança em casa – não deve haver pisos escorregadios, tacos soltos, quartos ou corredores desarrumados;
- Se possível instalar corrimãos na casa;
- Considerar referenciar o doente para reabilitação.

Referências

1. Esin E, Yalcin S. Neuropathic cancer pain: what we are dealing with? How to manage it? *OncoTargets Ther* 2014;7:599–618.
2. Desai N, Arora N, Gupta A. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *JAMA Internal Medicine* 2022;182:766-767.
3. Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs PG, et al. Falls, functioning, and disability among women with persistent symptoms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Clin Oncol* 2017;35:2604-2612.
4. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci* 2019;20:1451.
5. Areti, A.; Yerra, V.G.; Naidu, V.G.M.; Kumar, A. Oxidative stress and nerve damage: Role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol* 2014;2:289–295.

6. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline update. *J Clin Oncol* 2020;38:3325-3348.
7. Kolb, N.A.; Smith, A.G.; Singleton, J.R.; Beck, S.L.; Stoddard, G.J.; Brown, S.; Mooney, K. The association of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms and the risk of falling. *JAMA Neurol* 2016;73:860–866.
8. Miaskowski C, Mastick J, Paul SM. Chemotherapy-Induced Neuropathy in Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage* 2017;54:204-218.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf (consultado em 05/08/2022)
10. Smith EML, Pang H, Cirrincione C, et al. Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life Among Patients with Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy. *JAMA*. 2013;309:1359-1367