
Neuropatia periférica induzida por quimioterapia

Djane Braz Duarte *

De acordo com a Organização Mundial de Saúde foram diagnosticados 14,1 milhões de novos casos de câncer no mundo em 2012 e há 32,6 milhões de pessoas vivendo com câncer [1]. O acesso a métodos de diagnóstico e ao tratamento com quimioterapia contribui para o aumento da sobrevivência destes pacientes e, conseqüentemente, para o aparecimento de efeitos adversos que impactam a qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias. A neurotoxicidade induzida por quimioterapia é um dos principais efeitos adversos observados em pacientes em tratamento contra o câncer e pode ser observada tanto no sistema nervoso central (déficit de cognição), como no sistema nervoso periférico (neuropatia periférica). A duração e a severidade destes sintomas dependem de vários fatores, dentre eles, o agente terapêutico empregado, a dosagem e o regime de tratamento e o próprio paciente. No SNC, os sintomas também são conhecidos como "*chemobrain*" e incluem déficit de atenção, memória e aprendizado e até fadiga. Usualmente estes sintomas regredem com o final da terapia, embora numa parcela significativa de pacientes o déficit de cognição pode se tornar permanente [2]. A neuropatia periférica é, em geral, sensorial e os sintomas incluem parestesia, alterações da propriocepção, alteração da sensibilidade térmica e dor aguda e crônica, que pode ser tão impactante a ponto de interromper o tratamento quimioterápico [3].

As drogas antineoplásicas que mais frequentemente induzem neuropatia periférica são os derivados de platina, taxol, vinca alcalóides, bortezomib e a talidomida [4]. Estes agentes preferencialmente afetam células que se dividem rapidamente. No entanto, várias evidências experimentais indicam que a cisplatina, por exemplo, afeta diretamente o corpo celular e células adjacentes dos neurônios aferentes primários no gânglio da raiz dorsal (GRD). Após administração sistêmica de cisplatina, o acúmulo de adutos de platina-DNA é maior em neurônios do GRD do que em qualquer outro tecido e a gravidade da neurotoxicidade está relacionada com a quantidade de adutos formada [5,6]. Como o corpo celular destes neurônios sensoriais periféricos encontra-se no GRD, que é desprovido de barreira hematoencefálica, esta característica anatômica pode contribuir para que células do GRD sejam mais suscetíveis ao dano causado pelos agentes antineoplásicos.

Ainda objeto de estudo é se a neurotoxicidade é uma conseqüência da ativação dos mesmos mecanismos que produzem morte celular nas células cancerígenas. Embora o mecanismo de ação das diversas classes de drogas utilizadas para tratar o câncer seja diferente, os pacientes diagnosticados com neuropatia periférica usualmente apresentam sintomas similares. Desta forma, é possível que a neurotoxicidade induzida por agentes diferentes seja causada pelos mesmos mecanismos.

Estratégias para prevenir e/ou tratar os sintomas da neuropatia induzida por quimioterápicos tem sido extensamente estudadas nos últimos anos, no entanto, ainda há pouco conhecimento sobre os mecanismos pelos quais drogas antineoplásicas produzem neurotoxicidade. Mais importante, ainda não há tratamento eficaz para prevenir ou reverter a neuropatia periférica. Segundo a Associação Internacional para Estudos da Dor (IASP) o tratamento farmacológico para dor neuropática é meramente sintomático e inclui o uso de antidepressivos, bloqueadores de canais de cálcio, anticonvulsivantes e opióides [7]. No entanto, este tratamento produz apenas alívio parcial da dor e ainda há pelo menos 50% dos pacientes tratados para dor neuropática que não apresentam nenhuma melhora [8].

Destarte, o principal desafio da pesquisa básica e clínica é desenvolver estratégias capazes de prevenir ou reverter a neurotoxicidade sem alterar o potencial quimioterápico das drogas existentes, contribuindo para a melhora na qualidade de vida de um número cada vez mais crescente de pacientes que sobrevivem ao câncer.

Referências

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 23/03/2014.
- [2] Duarte, D.B & Vasko, M.R. In: DNA Repair in Cancer Therapy. 2012. Ed. Elsevier.
- [3] Cavaletti G, Marmiroli P. Nat Rev Neurol. 2010 Dec;6(12):657-66.
- [4] Grisold W, Cavaletti G, Windebank A. Neuro-Oncology. 2012 14: 45-54.
- [5] McDonald ES, Randon KR, Knight A, Windebank AJ. Neurobiol Dis. 2005 Mar;18(2):305-13.
- [6] Ta LE, Espeset L, Podratz J, Windebank AJ. Neurotoxicology. 2006 Dec;27(6):992-1002.
- [7] Dworkin R, O'Connor A, Audette J, Baron R et al. Mayo Clin. Proc. 2010 85 (3) (suppl): S3-S14.
- [8] Backonja M, Wolf, CJ. The Oncologist. 2010 15 (suppl 2):24-29.

* Professora Adjunta na área de Farmacologia da Faculdade de Ciências da Saúde - Universidade de Brasília