

---

## **Neuropatia e dor neuropática induzida pelo tratamento com quimioterápicos: mecanismos e perspectivas**

**Andreza Urba de Quadros \***

O número de pacientes diagnosticados com câncer, e que vencem a doença, aumenta cada vez mais. Isso porque o tratamento quimioterápico, bem como as medidas de suporte e acompanhamento desses pacientes, aliadas ao diagnóstico precoce permitem que quadros até poucos anos irreversíveis, possam ser controlados ou até mesmo resolvidos. Entretanto, como bem sabemos, um importante fator limitante à quimioterapia é a incidência de intensos efeitos colaterais, como náuseas, perda de cabelo e pelos, dentre outros. O editorial do DOL deste mês se dedica a explorar um grave, mas pouco conhecido efeito adverso dos quimioterápicos: a neuropatia periférica.

A neuropatia periférica é um conjunto de lesões aos nervos, causadas por alguns fármacos quimioterápicos, que pode ser reconhecida por sintomas como dor intensa e persistente, dormência, perda de equilíbrio, fraqueza muscular, formigamento e queimação, que acometem especialmente as mãos e os pés. Esses sintomas podem aparecer a qualquer momento, tanto durante como após o término do tratamento, podendo piorar ao longo de semanas ou meses. Acometem cerca de 20% dos pacientes em tratamento com doses padrão de medicamento, mas pode afetar 100% dos pacientes que precisam de doses mais altas de quimioterápico. A existência de neuropatia prévia, diabetes, etilismo ou ainda o tratamento com mais de um quimioterápico concomitantemente, aumentam as chances do paciente desenvolver neuropatia. Infelizmente, esse tipo de neuropatia é resistente à maior parte dos tratamentos analgésicos. A redução da dose ou a interrupção do tratamento são os únicos recursos dos oncologistas para limitar o surgimento dos sintomas. Contudo, esses ajustes de dose podem afetar de maneira importante o prognóstico de remissão do câncer.

O desenvolvimento e gravidade da neuropatia dependem de diversos fatores, como a estrutura molecular do fármaco, as doses de quimioterápico: cumulativas e administradas por cada infusão, além do tempo do tratamento. Os principais medicamentos causadores de neuropatia periférica são:

### **Taxanos**

Inclui medicamentos como o paclitaxel e o docetaxel, bastante usados em tumores sólidos como os de mama, ovário e pulmão. Causam a hiperpolimerização dos microtúbulos, impedindo o ciclo de divisão celular e o transporte de substâncias no citoplasma. A maioria dos casos de neuropatia decorrentes do tratamento com esses quimioterápicos se resolve dentro de alguns meses após a interrupção do tratamento, mas algumas vezes, anormalidades sensoriais e dor, tornam-se um problema crônico.

Além de se acumularem no gânglio da raiz dorsal (GRD) e ao longo da fibra nervosa, impedem o transporte de proteínas sintetizadas no GRD para o axônio.

### **Alcalóides da vinca**

Representados pela vincristina, principal droga usada no tratamento de cânceres hematológicos e sarcoma em crianças. Diferente dos taxanos, estes previnem a polimerização dos microtúbulos. Seu efeito sobre os dímeros de tubulina produz uma perda de microtúbulos e alterações no comprimento, arranjo e orientação axonais, resultando em um transporte axoplásmico deficiente. Cerca de 50% dos pacientes submetidos ao tratamento com vincristina apresentam neuropatia periférica, que nos casos mais graves, pode ser associada com fraqueza muscular e distúrbios autonômicos. Após a interrupção do tratamento, a reversão dos sintomas neurológicos é lenta e pode levar vários meses.

---

### Sais de platina

Representados pela cisplatina, carboplatina e oxaliplatina. São utilizados como primeira ou segunda linha de tratamento contra tumores sólidos como pulmão, ovário, bexiga, testículos, cabeça e pescoço, esôfago, estômago, cólon, pâncreas, melanoma, mama, próstata, mesotelioma e glioma. Cerca de 28% dos pacientes desenvolvem neuropatias sintomáticas, dos quais 6% sofrem de polineuropatias incapacitantes. Estes sintomas são geralmente reversíveis após a descontinuação do tratamento, mas a recuperação é muito lenta.

Os compostos de platina formam ligações cruzadas com o DNA, alterando a estrutura terciária e levando a alterações na cinética do ciclo celular, resultando em uma tentativa dos neurônios de voltar a entrar no ciclo celular, promovendo com isso, apoptose. Têm como alvo principal o GRD. Nesses locais, inclusive, os níveis de platina dos pacientes tratados são elevados e correlacionados diretamente com a gravidade da neuropatia.

### Bortezomib

Bortezomib é o primeiro inibidor terapêutico do proteasoma a ser testados em humanos. É aprovado para o tratamento do mieloma múltiplo. Sua neurotoxicidade ocorre geralmente nos primeiros ciclos de quimioterapia, sendo a dor o sintoma mais importante, relatada em aproximadamente 50% dos pacientes não tratados anteriormente e 81% dos pacientes tratados anteriormente com bortezomib.

A patogênese da neuropatia induzida pelo bortezomib permanece em grande parte desconhecida. Em geral, além de axônios, o GRD parece representar um importante alvo para esse fármaco. O bortezomib pode interferir com a transcrição, processamento nuclear e transporte, e tradução citoplasmática de RNAs mensageiros no GRD, levando ao dano generalizado de mielina, desorganização mitocondrial e desregulação de cálcio.

### Talidomida

A talidomida é utilizada no tratamento do mieloma múltiplo. Cerca de 40% dos pacientes tratados desenvolvem neuropatia. Essa proporção aumenta para 100% após 7 meses de tratamento.

Os mecanismos anticancerígenos da talidomida não são bem conhecidos, embora se acredite que individualmente ou em combinação, a capacidade de imunomodulação e inibição da angiogênese sejam possíveis mecanismos.

De uma maneira geral, os quimioterápicos provocam:

- Apoptose do neurônio por ativação de caspases e calpaínas;
- Perda de terminações A $\delta$  e C térmico-específicas na pele, resultando em sensibilidade aumentada ao calor e ao frio;
- Alterações na morfologia mitocondrial, causando grande produção de espécies reativas de oxigênio e desregulação do cálcio intracelular;
- Aumento da expressão de canais de sódio e a redução de canais de potássio ao longo do axônio;
- Aumento da expressão de canais TRPV1, TRPA1, TRPM8 e TRPV4, além de NMDA e 5-HT2A;
- Liberação de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e NO por macrófagos ativados e células de Langerhans na pele, e células da glia no GRD e medula espinal;
- Aumento da expressão e ativação de vias sinalizadoras como PKC, NO/GMPc, ERK, p38 e JNK.

Embora tenhamos resumido bastante os mecanismos já identificados, as revisões bibliográficas citadas ao final da página trazem todas essas informações em detalhes. Para os clínicos que nos acompanham, a revisão de Cavaletti e Marmiroli será bastante útil, pois tem como foco critérios de diagnóstico e de definição da severidade da doença.

Terminamos esse editorial falando sobre o que é possível fazer, em termos de tratamento, para melhorar o quadro neuropático, mantendo o tratamento quimioterápico. Os tratamentos farmacológicos atuais incluem o uso de antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e a nortriptilina; e anticonvulsivantes como a gabapentina, o ácido valpróico e a lamotrigina. Esses fármacos, no entanto, além de não terem a eficácia esperada, estão associados a importantes efeitos adversos que limitam seu uso ao médio e longo prazo. Um ensaio clínico recente (fase III) demonstrou a eficácia da duloxetina (5 semanas de tratamento) na redução dos sintomas de dor em pacientes que sofrem de neuropatias induzidas por paclitaxel ou oxaliplatina, em comparação com placebo, embora sua eficácia ainda permaneça relativa (59% dos pacientes relataram uma redução da dor versus 38% no grupo placebo). Novas perspectivas terapêuticas têm surgido com o uso de neuroprotetores. Nesse contexto, os nutracêuticos como a vitamina E, vitamina B6, magnésio, cálcio, acetil-L-carnitina, glutamina, glutatona, N-acetil-cisteína, ômega-3 e ácido alfa-lipóico, surgem como estratégias alternativas à farmacoterapia, embora ainda careçam de estudos em populações maiores.

Fato é que embora tenhamos fármacos quimioterápicos capazes de aumentar a sobrevida ou até mesmo levar à remissão pacientes de câncer, os efeitos colaterais do tratamento ainda são bastante limitantes. Os mecanismos que levam ao desenvolvimento da neuropatia periférica somente começaram a ser investigados e ainda há muito para ser feito. Com o avanço desses estudos, melhores opções terapêuticas certamente virão, e devemos ter esperança!

#### Referências bibliográficas

- Cavaletti G. & Marmiroli P. *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity* Nat. Rev. Neurol. 6, 657–666 (2010);
- Jaggi A.S. & Singh N. *Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy* Toxicology 291, 1–9(2012);
- Ferrier J., Pereira V., Busserolles J., Authier N., Balayssac D. *Emerging Trends in Understanding Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy* Curr Pain Headache Rep 17:364 (2013);
- Park H.J. *Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain* Korean J Anesthesiol 67(1): 4-7 (2014).

---

\* Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP