

A Dor Neuropática Periférica Induzida por Quimioterapia no Doente Oncológico/Sobrevivente de Cancro

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain in Cancer Patients/Survivors

Andreia CAPELA^{1,2}, Rosário ALONSO³, António ARAÚJO^{4,5}, Beatriz CRAVEIRO-LOPES⁶, Rosa Maria FRAGOSO⁷, Hélder MANSINHO⁸, Rita MOUTINHO⁹, José Alberto TEIXEIRA¹⁰, Cláudia VIEIRA^{11,12}, Dalila VEIGA^{13,14}
Acta Med Port 2023 Feb;**36(2):77-80** ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.18750>

Palavras-chave: Antineoplásicos/efeitos adversos; Doenças do Sistema Nervoso Autónomo/induzidas quimicamente; Neuralgia/etiologia; Sobreviventes de Cancro

Keywords: Antineoplastic Agents/adverse effects; Cancer Survivors; Neuralgia/etiology; Peripheral Nervous System Diseases/chemically induced

INTRODUÇÃO

A quimioterapia sistémica é uma das opções de tratamento na estratégia terapêutica de vários tipos de cancro. No entanto, os efeitos persistentes após o tratamento podem levar à redução da qualidade de vida e da funcionalidade, tanto no doente em tratamento ativo como no sobrevivente de cancro. Um destes efeitos é a dor neuropática periférica induzida por quimioterapia (dNPIQ), caracterizada por lesão ou doença dos nervos periféricos, plexos, gânglios das raízes dorsais ou raízes, associada à neurotoxicidade destes medicamentos.^{1,2} Esta é uma das etiologias mais comuns de dor neuropática induzida por fármacos. Afeta milhões de doentes em todo o mundo e é caracterizada por sinais/sintomas sensoriais (dormência, ardor) que podem ser positivos (hiperexpressão de um sintoma — hiperalgesia, alodinia, hiperestesia) ou negativos (hipoexpressão de um sintoma — hipoestesia). Pode ser de longa duração e tornar-se irreversível, refletindo-se em morbilidades associadas, como a depressão ou a insónia, que comprometem a qualidade de vida e as atividades de vida diária dos sobreviventes.^{1,3,4}

A incidência de dNPIQ é variável, sendo reportados diferentes valores dependendo dos métodos de diagnóstico ou agentes quimioterápicos usados. Em doentes tratados com paclitaxel e oxaliplatina pode variar entre 81% a 98%, respetivamente.⁵ Dados de uma extensa meta análise en-

volvendo 13 683 pessoas com NPIQ estimou uma prevalência de dNPIQ superior a 40%.⁶ Aproximadamente 20% a 30% dos doentes com dNPIQ podem desenvolver um quadro persistente e crónico com consequências significativas ao longo do tempo, não só na qualidade de vida, como na eficácia do tratamento oncológico.² Em Portugal, à data, não foi encontrada evidência publicada relativa à prevalência de dNPIQ.

Para os profissionais de saúde, a gestão da dNPIQ representa um desafio significativo por vários motivos: não é possível evitar a sua causa, nem determinar previamente quem vai desenvolver sintomas; também não estão identificados, à data, fatores preditivos de resposta aos diferentes tratamentos disponíveis, nem estão comprovadas estratégias para a sua prevenção.⁷ A dNPIQ não costuma ser diagnosticada atempadamente.^{3,8}

De forma a colmatar esta lacuna, um grupo de médicos especialistas em Anestesiologia e Oncologia, alguns dos quais dedicados ao tratamento da dor, propôs-se analisar esta temática de forma a sensibilizar para a identificação precoce de dNPIQ no doente oncológico, valorizando e validando as queixas dos doentes, caracterizando fatores de risco e sintomas associados no doente sob quimioterapia ou após o referido tratamento.

1. Serviço de Oncologia Médica. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. Vila Nova de Gaia. Portugal.
2. Associação de Investigação de Cuidados de Suporte em Oncologia. Vila Nova de Gaia. Portugal.
3. Colégio da Competência em Medicina da Dor. Ordem dos Médicos. Lisboa. Portugal.
4. Serviço de Oncologia Médica. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.
5. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto. Portugal.
6. Centro Multidisciplinar da Dor. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal.
7. Serviço de Oncologia Médica e Unidade de Estudo e Tratamento de Dor. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil. Porto. Portugal.
8. Serviço de Hemato-Oncologia Clínica. Hospital Garcia de Orta. Almada. Portugal.
9. Serviço de Anestesiologia e Unidade Multidisciplinar de Dor. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho. Vila Nova de Gaia. Portugal.
10. Serviço de Oncologia Médica. Hospital Beatriz Ângelo. Loures. Portugal.
11. Serviço de Oncologia Médica. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil. Porto. Portugal.
12. Sociedade Portuguesa de Oncologia. Coimbra. Portugal.
13. Serviço de Anestesiologia. Unidade Multidisciplinar de Dor Crónica. Centro Hospitalar Universitário do Porto. Porto. Portugal.
14. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar. Porto. Portugal.

✉ **Autor correspondente:** Andreia Capela. andrea.capela@gmail.com

Recebido/Received: 22/06/2022 - **Aceite/Accepted:** 18/11/2022 - **Publicado/Published:** 01/02/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



CARACTERIZAÇÃO DE FATORES DE RISCO E SINTOMAS DA dNPIQ

A dNPIQ inclui um conjunto de diferentes condições patológicas que dificulta a sua definição e o diagnóstico. Os processos fisiopatológicos da dNPIQ dependem do fármaco e são multifatoriais, podem ter atingimento sensitivo, motor e autonómico, e ser de instalação aguda ou crónica.⁸ Quaisquer patologias concomitantes e/ou subjacentes à neuropatia que possam ter impacto no sistema nervoso periférico podem facilitar o desenvolvimento de dNPIQ e, assim, interferir com os resultados do tratamento oncológico.⁸

Os sintomas da dNPIQ dependem da neurotoxicidade associada ao agente antineoplásico (sais de platina, taxanos, alcaloides da vinca, bortezomib, ixabepilona, eribulina, talidomida, lenalidomida, imunoterapia), estando habitualmente relacionados com a dose administrada e o efeito cumulativo da mesma.^{2,4,7,9,10} A duração da exposição, da dose administrada, combinação de fármacos, fatores de risco e comorbilidades/antecedentes clínicos do doente devem ser tidos em conta, valorizando e validando as queixas dos doentes.¹⁰

Os principais fatores de risco identificados incluem: i) cirurgia prévia ou traumatismo no local de apresentação da dor; ii) idade avançada (≥ 75 anos); iii) neuropatia pré-existente; iv) insuficiência renal; v) diabetes *mellitus*; vi) outras doenças com polineuropatia associada (HIV, hepatite B e sífilis, hipotireoidismo, doenças autoimunes, paraproteinemias); vii) medicação/tratamentos concomitantes (fármacos citotóxicos, anti-maláricos, radioterapia); viii) *deficit* de ácido fólico; ix) *deficit* de vitamina B12; x) outras comorbilidades (ansiedade, depressão, perturbações do sono); xi) alcoolismo.

As manifestações clínicas que caracterizam a dNPIQ incluem os seguintes sintomas: i) sensação de queimadura, ardor/calor; ii) choque elétrico/dor lancinante; iii) frio doloroso; iv) hiperalgesia; v) alodinia; vi) hipoalgesia; vii) parestesia/dormência/formigueiro; viii) disestesia. A caracterização de sinais e sintomas deve ser complementada com a classificação do nível de disfunção sensitiva, motora ou autonómica.

FLUXOGRAMA DE GESTÃO DO DOENTE COM NPIQ

De forma a alertar os profissionais de saúde para esta

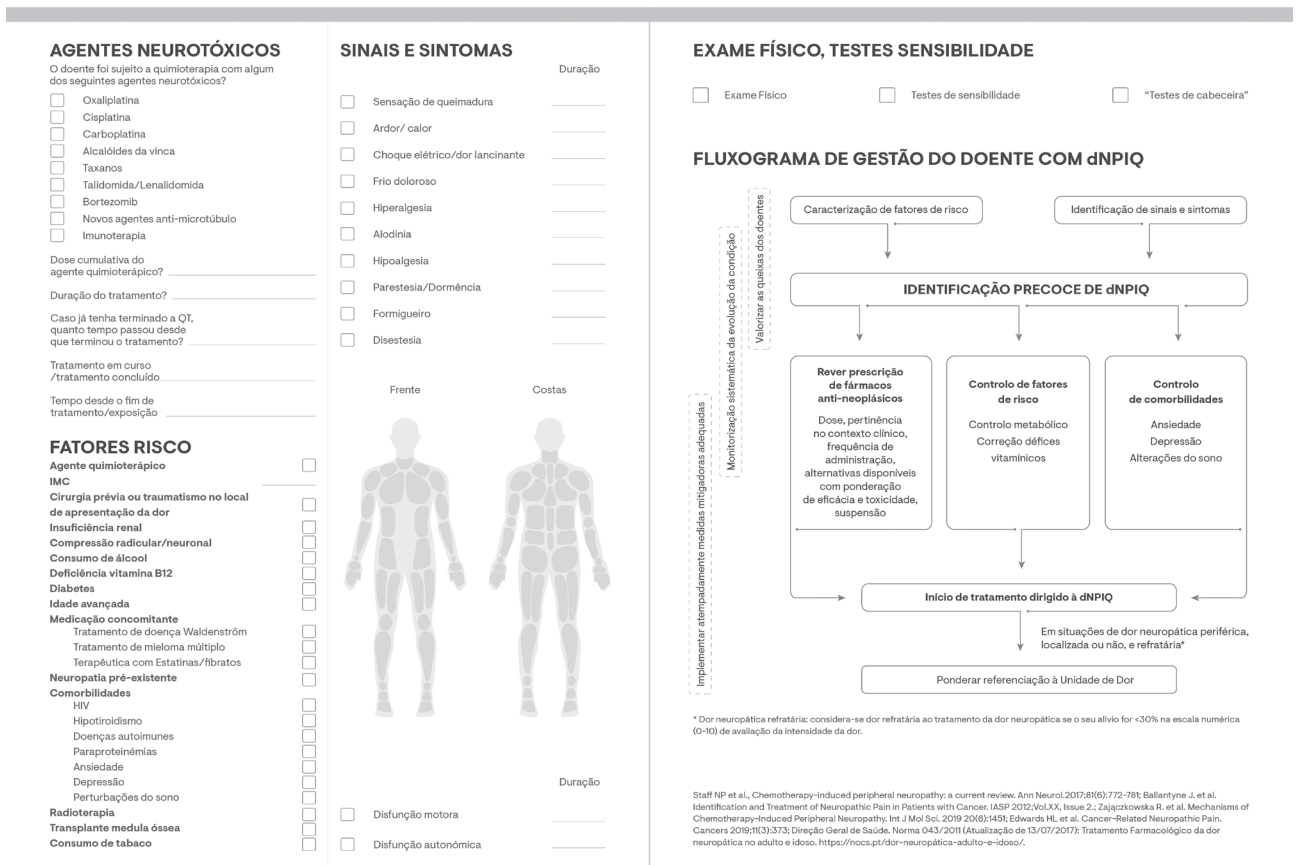


Figura 1 – Ferramenta para avaliar o doente com dNPIQ

temática, os autores propõem uma ferramenta para avaliar o doente com dNPIQ, para que, com monitorização e reavaliação sistemática da evolução, se possam implementar precocemente medidas mitigadoras adequadas (Fig. 1). A ferramenta foi desenvolvida pelos autores, um grupo de peritos com experiência na gestão de dor neuropática induzida por quimioterapia, oncologistas e anestesiólogos, tendo por base a revisão da bibliografia e reuniões regulares de consenso até ao resultado final.

Após identificação da dNPIQ, sugere-se a revisão dos fármacos antineoplásicos prescritos e administrados, tendo em conta a dose, pertinência no contexto clínico e frequência de administração. Numa intervenção multidisciplinar poderão ser equacionadas, se indicado, alternativas disponíveis em função da ponderação de parâmetros de eficácia e toxicidade podendo mesmo levar à suspensão. O controlo de fatores de risco deverá incluir o controlo metabólico, correção dos défices vitamínicos, evicção de tóxicos e correção de outros fatores causais documentados. No que diz respeito ao controlo de morbilidades associadas, propõe-se o rastreio sistemático da ansiedade, depressão e perturbações do sono.

Dada a situação dinâmica e evolutiva da dNPIQ, deve ser iniciado tratamento sintomático após o diagnóstico. Tais como nos casos de dor neuropática periférica, localizada ou não, e refratária [considera-se dor refratária ao tratamento da dor neuropática, se o seu alívio for inferior a 30% na escala numérica (0 - 10) de avaliação da intensidade da dor],¹ deve ser ponderada referência a uma Unidade de Dor.

Em conclusão, os autores consideram que muitos dos conhecimentos sobre gestão da dor neuropática periférica de outras etiologias podem ser aplicados na dor neuropática periférica oncológica. Quando associados ao diagnóstico e tratamento precoces poderão diminuir a incidência e melhorar os resultados dos tratamentos antineoplásicos, com expectável melhoria da qualidade de vida e eventualmente da sobrevivência global.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

AC, DV: Conceção, escrita, revisão de conteúdos e aprovação do manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Direção-Geral da Saúde. Norma 043/2011 (Atualização de 13/07/2017): Tratamento farmacológico da dor neuropática no adulto e idoso. [consultado 2021 abr 15]. Disponível em: <https://nocs.pt/dor-neuropatica-adulto-e-idoso/>.
2. Edwards HL, Mulvey MR, Bennett MI. Cancer-related neuropathic pain. *Cancers*. 2019;11:373.
3. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaleteix C, Pezet D, Balayssac D. Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review. *Front Pharmacol*. 2017;8:86.
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. Quintão NL, Santin JR, Stoeberl LC, Corrêa TP, Melato J, Costa R. Pharmacological treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain: PPAR γ agonists as a promising tool. *Front Neurosci*. 2019;13:907.
6. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: epidemiology, pathomechanisms and treatment. *Oncol Ther*. 2021;9:385-450.
7. Staff NP, Grisold A, Grisold W, Windebank AJ. Chemotherapy-induced

RA, AA, BCL, RMF, HM, RM, JAT, CV: Revisão e aprovação do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial atualizada em 2013.

CONFLITOS DE INTERESSE

Todos os autores declaram que receberam subsídio de Grünenthal S.A. pela participação neste trabalho.

JAT declara que participou em *advisory boards* de Grünenthal, Ipsen, Merck, Pfizer e Janssen-Cilag.

HM declara que recebeu da Astra Zeneca subsídios para a elaboração/publicação de artigos e pagamentos para participar no Simpósio EGFR; recebeu da Merck pagamento para moderar uma sessão internacional; recebeu pagamentos da APFH, Vifor Pharma, Grünenthal, Sociedade Portuguesa Oncologia, LEO, Pierre Fabre, EXIGO, Novartis, ROCHE e Astra Zeneca relativos a participação em palestras, moderação de sessões internacionais, consultoria e moderação de sessões; recebeu da Servier apoio para participação no ESMO-GI; e participou no painel de peritos de MSD, BMS, AMGEN, Pfizer e IPSEN.

RA declara que recebeu apoio financeiro de Grünenthal S.A. relativa a formações clínicas.

CV declara que recebeu apoio financeiro referente a despesas de viagem relativo a consultoria ou participação em *advisory boards* de Bristol Myers Squibb, Genentech/Roche, Grünenthal, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer.

RMF declara que prestou formação a internos de formação específica financiada por Angellini e Grünenthal, bem como formação pós-graduada financiada por INSPIC e FMUP.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho foi financiado por Grünenthal S.A.

- peripheral neuropathy: a current review. *Ann Neurol.* 2017;81:772-81.
8. Guimarães J, Silveira F. Abordagem diagnóstica das neuropatias periféricas. *Acta Med Port.* 2008;21:83-8.
 9. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:1306-19.
 10. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, Cavaletti G, Chauhan C, Hertz DL, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38: 3325-48.