



**PROGRAMA DE APRIMORAMENTO  
PROFISSIONAL**  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS  
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO –  
FUNDAP



**FERNANDA RODRIGUES BRITO**

**Neurotoxicidade relacionada ao uso de oxaliplatina**

**RIBEIRÃO PRETO**

**2014**



PROGRAMA DE APRIMORAMENTO  
PROFISSIONAL  
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE  
COORDENADORIA DE RECURSOS HUMANOS  
FUNDAÇÃO DO DESENVOLVIMENTO ADMINISTRATIVO –  
FUNDAP



**FERNANDA RODRIGUES BRITO**

**Neurotoxicidade relacionada ao uso de oxaliplatina**

Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP/ Departamento de Divisão de Assistência Farmacêutica

**Área:** Farmácia Hospitalar

**Orientador(a):** Rodrigo Marangoni  
Fernandes

**Supervisor(a) Titular:** Luiz Maçao  
Sakamoto

RIBEIRÃO PRETO

2014

## RESUMO

BRITO, F. R. **Neurotoxicidade relacionada ao uso de oxaliplatina**. 2015. 35 f. Monografia (Aprimoramento) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2015.

Neoplasia é a expressão utilizada para indicar alterações celulares que produzem um crescimento exagerado dessas células. Essas alterações podem ser benignas ou malignas, sendo que o câncer é um tipo maligno. O tratamento para o câncer é baseado em inibir a proliferação excessiva de células neoplásicas, podendo abranger três tipos principais de métodos: cirurgia, radioterapia e a quimioterapia. Este último é o método que usa compostos químicos, chamados quimioterápicos, na terapêutica de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é conhecida como quimioterapia antineoplásica ou antilástica. Dependendo da fase da doença, dois ou até três esquemas terapêuticos podem ser ajustados ao mesmo tempo ou de forma sequencial. Dentre os antineoplásicos a oxaliplatina, objeto deste estudo, vem se destacando por ser a primeira linha de tratamento de diversos tipos de câncer. Seus efeitos antitumorais aumentam o seu uso em combinação com outros agentes antineoplásicos. Entretanto, a neurotoxicidade, apesar de ser na maioria das vezes reversível, parece ser o efeito colateral que mais atrai atenção. A toxicidade neurológica devido à terapia com a oxaliplatina dependendo do grau de intensidade causa muito desconforto e promove limitação das dosagens e continuação do tratamento. Essa neurotoxicidade pode ser dividida em duas síndromes distintas. A primeira é de fase aguda, devido à hiperexcitabilidade transitória dos nervos periféricos. Já, a segunda síndrome, conhecida como neuropatia sensorial periférica ocorre principalmente nas extremidades distais. Esta forma de neurotoxicidade possui implicações clínicas mais importantes, e podem durar vários meses, resultando em uma perturbação grave da função. Desta forma, o objetivo do presente estudo foi revisar artigos acerca de pesquisas realizadas sobre a neurotoxicidade ocasionada pela quimioterapia utilizando oxaliplatina com o intuito de auxiliar na compreensão destes tipos de reações adversas que ocorrem nos pacientes. A presente revisão de literatura foi elaborada através da averiguação dos resultados obtidos de 2 artigos retirados de duas revistas publicadas na internet. Assim, foi possível verificar que a falta de dados precisos sobre a neurotoxicidade induzida por oxaliplatina é uma limitação na configuração atual. E, não existe um tratamento padrão para a neurotoxicidade relacionada com a oxaliplatina. A continuação da investigação com a oxaliplatina irá ajudar a alcançar objetivos, proporcionando também mais progressos no que diz respeito aos resultados de benefícios clínicos.

Palavras-chave: Câncer. Oxaliplatina. Reações adversas. Neurotoxicidade. Neuropatia periférica.

## ABSTRACT

BRITO, F. R. **Neurotoxicity related to the use of oxaliplatin**. 2015. 35 f. Monografia (Aprimoramento) - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. 2015.

Neoplasia is the term used to indicate cellular changes that produce an exaggerated growth of these cells. These changes can be benign or malignant, and the cancer is a malignant type. The treatment of cancer is based inhibit excessive proliferation of neoplastic cells, and may cover three main types of methods: surgery, radiation and chemotherapy. The latter is the method that uses chemical compounds, called chemotherapy in the treatment of diseases caused by biological agents. When applied to cancer, chemotherapy is known as antiproliferative and antineoplastic chemotherapy. Depending on the stage of the disease, two or three therapeutic regimens may be adjusted simultaneously or sequentially. Among the antineoplastic oxaliplatin, object of this study, has stood out as the first-line treatment of various cancers. Their antitumor effects increase its use in combination with other antineoplastic agents. However, neurotoxicity, although most often reversible, the side effect appears to be attracting more attention. The neurological toxicity due to therapy with oxaliplatin depending on the degree of intensity causes much discomfort and promotes limitation of dosages and continued treatment. This neurotoxicity may be divided into two different syndromes. The first is acute, transient due to peripheral nerve hyperexcitability. Since the second syndrome known as peripheral sensory neuropathy occurs primarily at the distal ends. This form of neurotoxicity has important clinical implications, and can last several months, resulting in a serious disturbance in the function. Thus, the aim of this study was to review articles about research on the neurotoxicity caused by chemotherapy using oxaliplatin with the help of order to understand these types of adverse reactions in patients. This literature review was prepared by investigating the results of 2 items taken from two magazines published on the internet. Thus, we observed that the lack of accurate data on the neurotoxicity induced by oxaliplatin is a limitation in the current configuration. And there is no standard treatment for neurotoxicity associated with oxaliplatin. Continued research with oxaliplatin will help achieve objectives while providing for further progress in respect to the results of clinical benefit.

**Keywords:** Cancer. Oxaliplatin. Adverse reactions. Neurotoxicity. Peripheral neuropathy.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Objetivos da pesquisa.....	3
1.1.1 Objetivo geral.....	3
<b>2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>4</b>
2.1 Câncer.....	4
2.2 Tratamentos para o câncer.....	6
2.3 Cirurgia.....	6
2.4 Radioterapia.....	7
2.5 Quimioterapia.....	8
2.6 Classificação química dos quimioterápicos – complexos de platina.....	8
2.7 Oxaliplatina.....	10
2.8 Mecanismo de ação antitumoral da oxaliplatina.....	11
2.9 Farmacocinética da oxaliplatina.....	12
2.10 Importância da oxaliplatina no tratamento do câncer.....	12
2.11 Reações Adversas.....	13
2.12 Reações adversas relacionadas ao uso de oxaliplatina.....	16
<b>3. METODOLOGIA.....</b>	<b>18</b>
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>29</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças neoplásicas representam um grave problema de saúde pública em todo o mundo, afetando, a cada ano, nove milhões de pessoas das quais aproximadamente cinco milhões, evoluem para o óbito (OMS, 2009) (PONTES, 2009).

Neoplasia é o termo que indica alterações celulares que produzem um crescimento exagerado dessas células, em consequência de mudanças nos genes que regulam o crescimento e a diferenciação celular. Essas alterações celulares podem ser benignas ou malignas, sendo que o câncer é um tipo maligno (PONTES, 2009).

O câncer pode ser definido como um termo genérico para um grupo de mais de 100 doenças que podem afetar somente uma parte do corpo ou ocorrer em metástase, sendo esta a maior causa de morte (PONTES, 2009).

O prognóstico da doença e o manuseio terapêutico estão associados ao grau de penetração do tumor, presença de envolvimento de linfonodos regionais e metástases à distância. Esses aspectos formam a base para o sistema de estadiamento desenvolvido para esta doença (PONTES, 2009).

O tratamento para o câncer é baseado em inibir a proliferação excessiva de células neoplásicas, podendo abranger três tipos principais de métodos: cirurgia, radioterapia e a quimioterapia (PONTES, 2009).

A cirurgia é a maneira mais antiga de tratamento do câncer. Cerca de 60% dos pacientes de câncer serão submetidos à cirurgia isoladamente ou em associação com outras terapias (PONTES, 2009).

A radioterapia é um procedimento capaz de destruir células tumorais através do emprego de feixe de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, num determinado tempo, a um volume de tecido englobando o tumor, com a finalidade de erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível às células normais vizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada (PONTES, 2009).

E, a quimioterapia é o método que usa compostos químicos, chamados quimioterápicos, na terapêutica de doenças causadas por agentes biológicos.

Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral (PONTES, 2009).

Dependendo da fase do câncer, dois ou até três esquemas terapêuticos podem ser ajustados ao mesmo tempo ou de forma sequencial para tratar a doença. Os antineoplásicos possuem atividade biológica antiproliferativa que envolve baixa seletividade e alta toxicidade o que limita seu uso no tratamento de doenças neoplásicas (PONTES, 2009).

Dentre os antineoplásicos a oxaliplatina, objeto deste estudo, vem se evidenciando por ser a primeira linha de tratamento de diversos tipos de câncer dentre eles o colorretal, ovariano, pulmonar e mais recentemente na terapêutica do câncer de pâncreas. Seus efeitos antitumorais aumentam o seu uso em combinação com outros agentes antineoplásicos. Entretanto, a neurotoxicidade, apesar de ser na maioria das vezes reversível, parece ser o efeito colateral que mais atrai atenção (PONTES, 2009).

A toxicidade neurológica devido à terapia com a oxaliplatina dependendo do grau de intensidade causa muito desconforto e promove limitação das dosagens e continuação do tratamento (PONTES, 2009). Essa neurotoxicidade pode ser dividida em duas síndromes distintas. A primeira é de fase aguda, devido à hiperexcitabilidade transitória dos nervos periféricos. Sendo esse, entre os derivados da platina, um efeito único da oxaliplatina, ocorrendo logo após sua infusão (SCHWINGEL, 2013).

Entretanto, a segunda síndrome, conhecida como neuropatia sensorial periférica, possui sintomas semelhantes aos observados com o uso da cisplatina, ocorrendo principalmente nas extremidades distais. Esta forma de neurotoxicidade possui implicações clínicas mais importantes, e podem durar vários meses, resultando em uma perturbação grave da função (SCHWINGEL, 2013).

Desta forma, revisar artigos acerca de pesquisas realizadas sobre a neurotoxicidade ocasionada pela quimioterapia utilizando oxaliplatina pode auxiliar na compreensão destes tipos de reações adversas que ocorrem nos pacientes.

## **1.1 Objetivos da pesquisa**

### **1.1.1 Objetivo geral**

O objetivo desta pesquisa foi revisar dois artigos a fim de verificar os sintomas e as porcentagens de pacientes atingidos por esses, causados pela utilização da oxaliplatina no tratamento de vários tipos de câncer.



## 2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 2.1 Câncer

Neoplasia (neo = novo + plasia = tecido) é o termo que indica alterações celulares que produzem um crescimento exagerado dessas células, ou seja, proliferação celular anormal, sem controle e de forma autônoma, na qual reduzem ou perdem a capacidade de se diferenciar, em consequência de mudanças nos genes que regulam o crescimento e a diferenciação celular. A neoplasia pode ser benigna ou maligna, dentre estas últimas, está o câncer (PONTES, 2009).

As doenças neoplásicas representam um grave problema de saúde pública em todo o mundo, afetando, a cada ano, nove milhões de pessoas das quais aproximadamente cinco milhões, evoluem para o óbito (OMS, 2009). O câncer de mama é o tipo de neoplasia de maior ocorrência entre as mulheres de países desenvolvidos ou em desenvolvimento. No Brasil, dependendo da região do país, é o primeiro ou o segundo câncer mais frequente (PONTES, 2009).

As neoplasias malignas retratam uma classe de doença caracterizada pelo crescimento descontrolado de células aberrantes. A invasão destrutiva de órgãos normais por este tipo de células, por extensão direta ou por disseminação à distância que pode ocorrer através do sangue, linfa ou superfície serosa, leva a perda de funções dos órgãos atingidos e conseqüentemente a morte do organismo (PONTES, 2009).

As neoplasias também podem induzir intumescimentos, sendo o termo “tumor” originalmente aplicado ao intumescimento causado pela inflamação. Entretanto, com o decorrer do tempo, o uso não neoplásico deste termo foi abandonado, de modo que, na atualidade, o mesmo é sinônimo de neoplasia. A oncologia (do grego oncos = tumor) refere-se ao estudo dos tumores ou neoplasias. A palavra câncer é o termo comum utilizado para referir-se a todos os tumores malignos. Embora as origens destes termos sejam umas tanto incertas, ele provavelmente, deriva do latim caranguejo, câncer, provavelmente pelo fato de um câncer aderir a qualquer parte e prender-se de modo obstinado, como um caranguejo (PONTES, 2009).

O câncer pode ser definido como um termo genérico para um grupo de mais de 100 doenças que podem afetar somente uma parte do corpo ou ocorrer em

metástase, sendo esta a maior causa de morte. Em 2008, o câncer correspondeu a 466.730 novos casos, sendo 231.860 casos em homens e 234.870 em mulheres (PONTES, 2009).

O prognóstico da doença e o manuseio terapêutico estão associados ao grau de penetração do tumor, presença de envolvimento de linfonodos regionais e metástases à distância. Esses aspectos formam a base para o sistema de estadiamento desenvolvido para esta doença (PONTES, 2009).

Atualmente acredita-se que o câncer tenha origem em uma única célula, resultado de um acúmulo de anormalidades (mutações) no ácido desoxirribonucleico (DNA) desta célula. Quando ocorrem nos genes fundamentais, como por exemplo, aqueles envolvidos no controle do ciclo celular, apoptose, reparo do DNA, essas mutações podem causar crescimento celular descontrolado e, finalmente, talvez, um tipo celular que adquiriu a capacidade de se metastatizar (PONTES, 2009).

Um grande número de agentes etiológicos que causam lesão genética e transformação neoplásica foi reconhecido. É possível obter importantes esclarecimentos sobre a etiologia do câncer a partir de estudos epidemiológicos que associam as influências ambientais, raciais, possivelmente hereditárias e culturais com a ocorrência de neoplasias malignas. Além disso, certas doenças associadas a um risco aumentado de desenvolver câncer podem fornecer dados esclarecedores sobre a patogenia da malignidade (PONTES, 2009).

Nos doentes oncológicos síndromes álgicas, frequentes e mais incapacitantes que em outras condições patológicas, se manifestam. Originadas de fatores relacionados direta ou indiretamente com o tumor primário e suas metástases. E muitas vezes as síndromes álgicas estão relacionadas ou são exacerbadas pelo tratamento (PONTES, 2009).

Dependendo da fase do câncer, dois ou até três esquemas terapêuticos podem ser ajustados ao mesmo tempo ou de forma sequencial para tratar o câncer. Os antineoplásicos possuem atividade biológica antiproliferativa que envolve baixa seletividade e alta toxicidade o que limita seu uso no tratamento de doenças neoplásicas (PONTES, 2009).

## 2.2 Tratamentos para o câncer

O tratamento para o câncer é baseado em inibir a proliferação excessiva de células neoplásicas, podendo abranger três tipos principais de métodos: cirurgia, radioterapia e a quimioterapia (PONTES, 2009).

## 2.3 Cirurgia

É a maneira mais antiga de tratamento do câncer. Cerca de 60% dos pacientes de câncer serão submetidos à cirurgia isoladamente ou em associação com outras terapias. Existem sete tipos de cirurgia de câncer classificadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INC) (2009) (PONTES, 2009):

- Cirurgia preventiva: usada para evitar que o câncer aconteça, como por exemplo, em casos de cânceres de cólon que podem ser prevenidos removendo pólipos pré-cancerosos antes de se tornarem malignos (PONTES, 2009);
- Cirurgia diagnóstica: também conhecida como biópsia. Neste método são removidos alguns fragmentos ou o todo de um tumor para ser examinado e determinar se o crescimento é canceroso (PONTES, 2009);
- Cirurgia de estadiamento: determina a extensão de um câncer, auxiliando no planejamento da melhor forma de tratamento (PONTES, 2009);
- Cirurgia curativa: envolve a retirada de um tumor canceroso localizado que não tem metástases para outras partes do corpo. Pode ser seguida de radioterapia ou quimioterapia para a certificação que todas as células cancerosas foram destruídas (PONTES, 2009);
- Cirurgia suportiva: usada para dar suporte em outros tratamentos de câncer, como alguns dispositivos de quimioterapia que necessitam de um portal (dispositivo) a ser inserido debaixo da pele (PONTES, 2009);
- Cirurgia restauradora: devolve a aparência e função normal ou próxima do, após o tratamento de câncer. A cirurgia reconstrutiva mais habitual é a reconstrução da mama após mastectomia (PONTES, 2009), e;
- Cirurgia paliativa: efetuada para alívio da dor, suprimindo a via alimentar ou outras complicações que vêm com câncer avançado. Este tipo de

cirurgia pode melhorar a qualidade de vida, entretanto não é uma cura para o câncer (PONTES, 2009).

## **2.4 Radioterapia**

É um procedimento capaz de destruir células tumorais através do emprego de feixe de radiações ionizantes. Uma dose pré-calculada de radiação é aplicada, num determinado tempo, a um volume de tecido englobando o tumor, com a finalidade de erradicar todas as células tumorais, com o menor dano possível às células normais vizinhas, à custa das quais se fará a regeneração da área irradiada (PONTES, 2009).

As radiações ionizantes são eletromagnéticas ou corpusculares e transportam energia. Ao interagirem com os tecidos, originam elétrons rápidos que ionizam o meio e criam efeitos químicos como a hidrólise da água e a ruptura das cadeias de DNA. A morte celular pode acontecer por variados mecanismos, desde a inativação de sistemas vitais para a célula até sua incapacidade de reprodução (PONTES, 2009).

As respostas dos tecidos às radiações decorrem de diversos fatores, tais como a sensibilidade do tumor à radiação, sua localização e oxigenação, assim como a qualidade e quantidade da radiação e o tempo total em que ela é fornecida (PONTES, 2009).

Comumente, os efeitos das radiações são bem tolerados, desde que sejam atendidos os princípios de dose total de tratamento e a aplicação fracionada. Os efeitos colaterais podem ser divididos em imediatos e tardios, sendo os imediatos observados nos tecidos que exibem maior capacidade proliferativa, como as gônadas, a epiderme, as mucosas dos trato digestivo, urinário e genital e medula óssea. Os efeitos tardios (mais raros) sucedem quando as doses de tolerância dos tecidos normais são ultrapassadas e evidenciam-se por atrofias e fibroses. As transformações de caráter genético e o desenvolvimento de outros tumores malignos são esporadicamente observados (PONTES, 2009).

Todos os tecidos correm o risco de serem afetados, em graus variados, pelas radiações. Frequentemente, os efeitos se relacionam com a dose total absorvida e com o fracionamento utilizado. A cirurgia e a quimioterapia podem contribuir para o agravamento destes efeitos (PONTES, 2009).

## 2.5 Quimioterapia

É o método que usa compostos químicos, chamados quimioterápicos, na terapêutica de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antiblástica (PONTES, 2009).

O primeiro quimioterápico antineoplásico foi elaborado a partir do gás mostarda, usado nas duas Guerras Mundiais como arma química. Logo em seguida à exposição de soldados a este agente, se observou que esses desenvolveram hipoplasia medular e linfóide, o que levou ao seu uso no tratamento dos linfomas malignos. Em 1946, após a publicação dos estudos clínicos feitos com este gás e das observações sobre os efeitos do ácido fólico em crianças com leucemias, constatou-se avanço crescente da quimioterapia antineoplásica. Na atualidade, quimioterápicos mais ativos e menos tóxicos encontram-se disponíveis para uso na prática clínica (PONTES, 2009).

Os progressos observados nas últimas décadas, na área da quimioterapia antineoplásica, têm facilitado notadamente a aplicação de outros tipos de recurso terapêutico de câncer e permitido maior número de curas (PONTES, 2009).

## 2.6 Classificação química dos quimioterápicos – complexos de platina

O estudo de complexos metálicos para uso na quimioterapia teve grande impulso depois da descoberta das propriedades antitumorais do cis-diaminodicloroplatina II ( $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ ), normalmente chamado “cisplatina”, e que é um dos compostos mais utilizados na terapia do câncer (PONTES, 2009).

Este complexo foi inicialmente descrito por Reiset em 1844 e, um ano depois, Peyrone expôs outro composto com a mesma fórmula molecular, sendo que apenas em 1893 Werner propôs os dois compostos isômeros: o complexo de Reiset correspondia ao isômero *trans* 5, e o de Peyrone a forma *cis*. Mas, as propriedades antitumorais de compostos que possuem platina (Pt) só foram evidenciadas mais de um século após a descrição destas descobertas (PONTES, 2009).

No fim da década de 60 do século XX, Barnet Rosenberg, um físico da Universidade do Estado de Michigan, nos Estados Unidos, investigava os efeitos do campo elétrico em uma cultura de bactérias *Escherichia coli*. Rosenberg constatou

que a divisão celular era impossibilitada, e durante este processo de inibição, as células de *E. coli* cresciam formando filamentos alongados. Iniciou-se então uma busca pelos prováveis agentes responsáveis pelo fenômeno, e as pesquisas demonstraram que a Pt do eletrodo se dissolvia no meio de cultura, que continha sais de amônio, para formar espécies complexas do metal (PONTES, 2009).

Com base nesses resultados, diversos complexos de Pt foram sintetizados e submetidos a testes em camundongos portadores de sarcoma-180, um modelo de tumor utilizado para ensaios farmacológicos. Os compostos mais eficazes eram todos neutros e de configuração *cis* e, dentre eles, o que apresentou maior atividade foi o *cis*-3, cisplatina ( $\text{cis}[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2\text{Cl}_2]$ ), provocando a regressão total do tumor em 36 dias, enquanto o seu isômero, trans-diaminodichloroplatina II (5,transplatina), se mostrou inativo (PONTES, 2009).

Já no início da década de 70, a cisplatina começou a ser exposta a testes clínicos, primeiramente em pacientes terminais e posteriormente em tumores localizados, como câncer de testículo e ovário, tendo sido lançada no mercado americano em 1979. O carcinoma testicular, quase sempre letal, tornou-se curável em cerca de 80% dos casos quando submetidos ao tratamento com esse composto (PONTES, 2009).

Atualmente a cisplatina tem exibido potencial terapêutico em grande variedade de neoplasias humanas. Sendo um dos agentes cito-redutores mais eficazes de vários tumores, como câncer de pulmão, cabeça, pescoço, esôfago, estômago, bexiga, testículo, ovário, linfomas, melanomas, osteossarcoma, de mama e cervix, acima de tudo em associação com outros medicamentos, em diferentes esquemas terapêuticos. Entretanto, seu uso clínico está limitado devido ao aparecimento de efeitos colaterais peculiares, tais como a ototoxicidade e a nefrotoxicidade (PONTES, 2009).

A descoberta da atividade antitumoral da cisplatina revelou a possibilidade de encontrar novos complexos metálicos com propriedades terapêuticas excelentes, incentivando o desenvolvimento e procura de complexos com atividade semelhante (PONTES, 2009).

A exploração das propriedades antitumorais da cisplatina constituiu um marco na história da Química Medicinal, a qual inicialmente dedicava-se principalmente ao estudo de compostos orgânicos e produtos naturais. Após essa experimentação pode-se afirmar que novas perspectivas foram geradas, com a

inclusão de complexos metálicos como possíveis agentes terapêuticos (PONTES, 2009).

Apesar do inquestionável sucesso da cisplatina na quimioterapia do câncer, tornava-se urgente aprimorar sua eficiência clínica em termos da resistência e redução da toxicidade. Na etapa seguinte do desenvolvimento dos complexos de Pt, propôs-se a identificação de um novo derivado que mantivesse a atividade antitumoral da cisplatina, porém que reduzisse seus efeitos tóxicos. Milhares de novos complexos com estrutura semelhante à cisplatina foram sintetizados e cerca de mil foram sujeitos a testes pré-clínicos (PONTES, 2009).

Um dos principais problemas associados à cisplatina além da toxicidade renal e hematológica é a resistência tumoral. Assim, o desenvolvimento de novos complexos de Pt evoluiu para alteração da estrutura base por modificação na natureza ou número dos ligandos fixos, com o objetivo principal de ultrapassar essa resistência. Dessa investigação surgiu uma classe principal de complexos, designada por complexos de terceira geração, baseada no ligando 1,2-diaminociclohexano (DACH), como por exemplo, a oxaliplatina (PONTES, 2009).

## **2.7 Oxaliplatina**

A oxaliplatina, um organoplatínico de terceira geração, é um composto com atividade significativa contra tumores digestivos avançados ou metastáticos, principalmente contra câncer colorretal (SERENO et al, 2014).

Também conhecida como trans-1,2-diaminociclohexano oxalatoplatino (L-OHP), foi elaborada na década de 70 como um dos vários compostos platínicos 1,2-Diamino-Ciclo-Hexano (DACH) na tentativa de se obter análogos com índice terapêutico mais favorável, sobretudo com menos nefrotoxicidade. Esses compostos 1,2-DACH ocasionaram um entusiasmo imediato por não apresentarem resistência cruzada com a cisplatina e carboplatina (composto platino de segunda geração) e por possuírem um perfil pré-clínico distinto dos análogos mais antigos. Contudo, o interesse nesses agentes enfraqueceu após a constatação dos severos efeitos tóxicos neurológicos nos estudos de fase I com a tetraplatina, um dos compostos 1,2 DACH mais promissores da época (PONTES, 2009).

Após mais de uma década, resultados pré-clínicos mostraram que a oxaliplatina e outros compostos DACH-Pt são indicados com significativa atividade

citotóxica em linhagens de células cancerosas humanas que tinham resistência à cisplatina e à carboplatina. Os testes clínicos com oxaliplatina revelaram a sua intensa atividade antitumoral e sua toxicidade relativamente favorável. Assim, a oxaliplatina provou ser efetiva como primeira e segunda linha no tratamento dos tumores refratários ao fluoruracila (5-FU), mostrando-se também efetiva contra o câncer ovariano avançado pré-tratado e não tratado (PONTES, 2009).

Outra característica proveitosa da oxaliplatina é que ela não provoca os efeitos renais e hematológicos e nem induz ototoxicidade, comumente observados com cisplatina. Os efeitos eméticos também são melhores controlados. A neurotoxicidade, entretanto, apesar de ser na maioria das vezes reversível, parece ser o efeito colateral que mais atrai atenção (PONTES, 2009).

Exclusivamente a oxaliplatina exibe uma potente atividade citotóxica em larga escala de células cancerosas como colorretal, ovariano e pulmonar. E, seus efeitos antitumorais aumentam o seu uso em combinação com outros agentes antineoplásicos (PONTES, 2009).

## **2.8 Mecanismo de ação antitumoral da oxaliplatina**

Como todos os outros compostos de Pt, a oxaliplatina deve ser convertida em espécie reativa em reações de desacoplamento tanto no sangue como no meio intracelular (PONTES, 2009).

A ligação dos metabólitos da oxaliplatina ao DNA resulta em inibição da síntese e da função, bem como a inibição da transcrição. Apesar da lesão ao DNA apresentar semelhança com a lesão provocada por cisplatina ou carboplatina, os metabólitos 1,2-DACH-Pt produzidos pela oxaliplatina são significativamente mais citotóxicos. As evidências sugerem que o 1,2-DACH formado pela oxaliplatina ligue-se de forma mais eficaz e também é suscetível de escapar do reconhecimento pelo complexo de enzimas de reparo de má combinação que é a correção de bases mal pareadas do DNA (PONTES, 2009).

A presença do 1,2-DACH retido no DNA previne o *bypass* replicativo, um dos mecanismos da resistência observados com o uso da cisplatina (PONTES, 2009).

O fato dos aductos de oxaliplatina escaparem do complexo de enzimas de reparo de má combinação explica a sua excelente atividade contra tumores que



exibem estes tipos de complexos aberrantes, como é o caso dos carcinomas colorretais e também explica um efeito melhor do que a cisplatina em tumores sensíveis e refratários a essa droga (PONTES, 2009).

Cerca de 80% da dose de oxaliplatina liga-se às proteínas celulares, preferencialmente nos átomos de enxofre presentes nos resíduos dos aminoácidos cisteína ou metionina. A determinação da atividade citotóxica da oxaliplatina, em relação a sua potencial ligação a proteínas fundamentais nucleares ou citoplasmáticas, ainda está sendo elucidada (PONTES, 2009).

## **2.9 Farmacocinética da oxaliplatina**

A oxaliplatina é extensamente disseminada por todas as células do corpo, com volume de distribuição mais elevado que a cisplatina. Cerca de 85% de todos os compostos de Pt ligam-se nas proteínas plasmáticas e 40% nas hemácias dentro de 2 a 5 horas da administração. Entretanto, esse acúmulo em hemácias tem pequena relevância clínica (PONTES, 2009).

Com relação ao metabolismo, a oxaliplatina faz uma extensa conversão não enzimática para ativar espécies citotóxicas, semelhante ao observado com cisplatina e carboplatina. Essa é uma reação aquosa que ocorre na presença de cloreto, e as espécies formadas são monoclouro-DACH, dicloro-DACH e monodiaquo-DACH Pt. Apenas uma fração, menor do que 2%, da droga é excretada nas fezes, e mais de 50% é eliminada pela urina (PONTES, 2009).

## **2.10 Importância da oxaliplatina no tratamento do câncer**

O antineoplásico oxaliplatina adquiriu uma autorização para comercialização na França no tratamento de segunda linha do câncer colorretal metastático em 1996 e no de primeira linha em 1998. Em julho de 1999, a oxaliplatina foi registrada no tratamento de primeira linha do câncer colorretal em estágio avançado, nos principais países europeus. Posteriormente, a oxaliplatina supriu as diversas etapas do processo de reconhecimento mútuo europeu em dezembro de 2003, garantindo um registro para tratamento do câncer colorretal metastático (tanto de primeira quanto de segunda linha) em associação com 5-FU e ácido folínico (PONTES, 2009).

Nos Estados Unidos da América (EUA) a oxaliplatina, em associação com 5-FU e ácido folínico em infusão, foi aprovada em 2004 para o tratamento de primeira linha do carcinoma do cólon ou do reto em estágio avançado (primeiro tratamento de pacientes que apresentam câncer colorretal metastático). Esta mesma associação, havia inicialmente recebido aprovação da agência americana, a Food and Drug Administration (FDA), para o tratamento de segunda linha de pacientes que apresentam câncer colorretal metastático anteriormente tratados (PONTES, 2009).

Nota-se que o principal uso de oxaliplatina está no tratamento do câncer colorretal de atual importância epidemiológica mundial, visto que, a cada ano, aproximadamente um milhão de novos casos é diagnosticado em todo o mundo (PONTES, 2009).

O câncer colorretal metastático é um dos mais agressivos. Com a introdução de novas drogas quimioterápicas para o tratamento deste tipo de câncer aumentou a expectativa de vida de aproximadamente 6 meses para 20,3 meses. A sobrevida para esse tipo de neoplasia é considerada boa, se a doença for diagnosticada em estágio inicial. A sobrevida média global em cinco anos encontra-se em torno de 55% e 40% nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente. Esse relativo bom prognóstico faz com que o câncer de cólon e reto seja o segundo tipo câncer mais prevalente em todo o mundo, com cerca de 2,4 milhões de pessoas vivas diagnosticadas com essa neoplasia, ficando atrás somente do câncer de mama em mulheres (PONTES, 2009).

### **2.11 Reações Adversas**

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), reação adversa a medicamento (RAM), é qualquer efeito prejudicial ou indesejado que se apresente após a administração de doses de medicamentos normalmente utilizadas no homem para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de uma doença. Seu conceito expressa o risco inerente de problemas com os medicamentos, quando usados de forma correta (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014).

Sendo assim, segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2014), a RAM é considerada como um evento inevitável, ainda que se conheça a sua possibilidade de ocorrência. E, embora os medicamentos sejam formulados

indiscutivelmente sob critérios de proteção e segurança, existem riscos associados ao seu uso (FIGUEIREDO et al, 2005).

Para que um medicamento obtenha registro, ato que autoriza sua comercialização, este é submetido a ensaios pré-clínicos: pesquisas realizadas *in vitro* e em animais, para avaliar o perfil físico-químico, toxicológico e teratogênico do fármaco em análise; e, ensaios clínicos: pesquisas realizadas em seres humanos, com o objetivo de verificar a eficácia do medicamento, estabelecer a dose segura para sua utilização e detectar a ocorrência de possíveis efeitos não desejados (FIGUEIREDO et al, 2005).

Tais ensaios, porém, possuem uma série de limitações. Uma delas consiste na diferença de resposta terapêutica entre animais e seres humanos. Na maioria das vezes, os testes são insuficientes para prever a segurança do medicamento em questão. É considerado também como limitador o número de indivíduos submetidos aos ensaios clínicos, que chega, no máximo, a cinco mil. A probabilidade de se identificar alguma RAM cuja incidência seja de 1:10.000 é remota, com amostras dessa grandeza. Depois ainda há a questão da duração dos ensaios que é relativamente curta, não retratando as consequências de utilização continuada do medicamento por parte da população, nem possibilitando a identificação de efeitos tardios (FIGUEIREDO et al, 2005).

Outra questão é que alguns grupos populacionais (crianças, idosos, gestantes, mulheres em período de amamentação, pacientes com disfunções hepáticas ou renais) são excluídos dos estudos, entretanto, quando o medicamento é comercializado, todos esses grupos podem estar expostos. Consideram-se também fatores limitadores: as condições do teste, que diferem das aplicadas na prática clínica; a associação medicamentosa, que é um ato frequente, não considerada em tais estudos; e, as diferenças étnicas entre as populações que utilizam o medicamento, não avaliadas (FIGUEIREDO et al, 2005).

Assim, informações sobre reações adversas raras, toxicidade crônica, uso em grupos especiais ou interações medicamentosas encontram-se frequentemente incompletas ou indisponíveis. Esses dados demonstram a necessidade dos estudos pós-comercialização e a importância da farmacovigilância na monitorização do perfil de segurança dos medicamentos na prática clínica, já que alguns efeitos adversos sérios e raros só são descobertos após vários anos de utilização do fármaco (FIGUEIREDO et al, 2005).

Podem ser relatados alguns desastres relacionados a reações adversas. A Talidomida, sintetizada em 1953, provocou numerosos casos de má formação rara (focomelia), quando a partir de 1958 passou a ser prescrita e utilizada de forma indiscriminada, principalmente para o tratamento do enjoo matinal de mulheres grávidas (FIGUEIREDO et al, 2005).

Os fármacos Fenfluramina e Dextrofenfluramina foram proscritos no Brasil mediante a comprovação científica de que podem causar lesões nas válvulas cardíacas (FIGUEIREDO et al, 2005).

Em 2001, ocorreu a retirada da Cerivastatina do mercado mundial por ocorrência de vários casos de rabdomiólise associados ao seu uso. Em outubro do mesmo ano, o Kava-Kava (*Piper methysticum* L), um dos fitoterápicos mais utilizados no mundo para alívio dos sintomas da ansiedade e insônia, considerado inofensivo, foi responsável por vinte e cinco casos de hepatotoxicidade na Suíça e Alemanha. Dentre estes, seis foram de insuficiência hepática grave, com, pelo menos, um óbito. Além da insuficiência hepática, o Kava-Kava apresenta interações com diversas substâncias, acarretando outras reações adversas graves (FIGUEIREDO et al, 2005).

Em 2004, o Rofecoxibe, um dos anti-inflamatórios mais vendidos no mundo, também teve sua comercialização suspensa no mercado mundial, a partir de dados de estudos clínicos que comprovaram a ocorrência de eventos cardiovasculares graves, se usado continuamente (FIGUEIREDO et al, 2005).

As RAMs refletem negativamente na saúde da população aumentando os gastos na área. No ano de 1987, foram notificadas nos EUA, aproximadamente, 12 mil mortes e quinze mil hospitalizações por RAM. Um trabalho feito em 1994 estimou que um de cada mil pacientes hospitalizados sofre reação cutânea grave relacionada ao uso de medicamento (FIGUEIREDO et al, 2005).

Em 1998, as RAMs foram apontadas como a quarta causa mais frequente de morte nos EUA, sendo ultrapassada apenas por infarto do miocárdio, câncer e acidentes vasculares cerebrais (FIGUEIREDO et al, 2005).

Os eventos adversos no campo de medicamentos causaram elevação significativa na duração e custo da hospitalização, com prolongamento de 1,74 dias, em média. Além disso, há um aumento no risco de morte de 1,88 nos pacientes que apresentaram evento adverso, ou seja, cerca de duas vezes maior em relação aos outros pacientes (FIGUEIREDO et al, 2005).

No Brasil, desde 1994, as estatísticas divulgadas pelo Sistema Nacional de Informações Toxicofarmacológicas (Sinitox), rede nacional de centros de informação toxicológica, mostram que os medicamentos ocupam o primeiro lugar no conjunto dos treze agentes tóxicos considerados pela rede, respondendo, no período de 1993 a 1996, por aproximadamente 27% dos casos de intoxicação registrados no país (FIGUEIREDO et al, 2005). E, no ano de 2011 os dados apontam que dos diferentes agentes tóxicos evidenciados, os medicamentos também correspondem ao primeiro lugar, ou seja, a 28,57% (FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ, 2011).

A realidade não deixa dúvida quanto à importância de constatar e conhecer as RAMs, com os objetivos de prevenir e diminuir a morbidade e mortalidade relacionadas a elas. Esse propósito será alcançado com a participação dos profissionais de saúde, dos órgãos de regulação, controle e fiscalização e das empresas envolvidas com a produção e comercialização de medicamentos na monitorização de reações adversas (FIGUEIREDO et al, 2005).

## **2.12 Reações adversas relacionadas ao uso de oxaliplatina**

Como dito anteriormente, dos compostos platinos a oxaliplatina é aquela que apresenta menos efeitos colaterais graves, possuindo poucos efeitos hemato, nefro e ototóxico. A reação mais preocupante no uso da oxaliplatina é a sua toxicidade neurológica que dependendo do grau de intensidade causa muito desconforto e promove limitação das dosagens e continuação do tratamento (PONTES, 2009).

Os agentes derivados da platina são reconhecidos também por causarem sintomas clássicos de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN – chemotherapy induced peripheral neuropathy). Embora a CIPN esteja associada aos três derivados da platina, cisplatina, carboplatina e oxaliplatina, a incidência é mais observada com o uso da cisplatina e da oxaliplatina (SCHWINGEL, 2013).

A neurotoxicidade devido à terapia com a oxaliplatina pode ser dividida em duas síndromes distintas. A primeira é de fase aguda, devido à hiperexcitabilidade transitória dos nervos periféricos. Sendo esse, entre os derivados da platina, um efeito único da oxaliplatina, ocorrendo logo após sua infusão. Esta forma de neuropatia ocorre geralmente com baixas doses cumulativas totais, pode ser desencadeada ou agravada pela exposição ao frio, é sempre reversível e,

normalmente, não requer a descontinuação da terapia. Os pacientes ainda podem apresentar parestesia e disestesia das mãos e dos pés, bem como, da laringe e da mandíbula. Estes sintomas comumente ocorrem depois de horas da exposição e são reversíveis após algumas horas ou nos dias seguintes à administração da oxaliplatina. Após algumas horas ou dias da infusão de oxaliplatina, cerca de 80% dos pacientes apresentarão parestesias distais e contrações musculares leves. Manifestações menos comuns incluem alterações visuais, alterações na voz e parestesia perioral. Provavelmente, o oxalato, metabólito da oxaliplatina, quela o cálcio e magnésio, afeta os canais de sódio neuronais voltagem-dependentes, causando os efeitos mencionados acima (SCHWINGEL, 2013).

Entretanto, a segunda síndrome, conhecida como neuropatia sensorial periférica, possui sintomas semelhantes aos observados com o uso da cisplatina, ocorrendo principalmente nas extremidades distais. Esta forma de neurotoxicidade possui implicações clínicas mais importantes, e podem durar vários meses, resultando em uma perturbação grave da função. A neuropatia sensorial periférica é induzida pela administração de múltiplas doses de oxaliplatina e está relacionada com o efeito cumulativo destas doses, tornando-se comumente um problema clínico, quando a dose cumulativa se aproxima de 800mg/m<sup>2</sup> (SCHWINGEL, 2013).

Um dos mecanismos sugeridos para a neurotoxicidade causada pelos derivados da platina é devido ao seu acúmulo no sistema nervoso periférico, principalmente na raiz dorsal dos gânglios, gerando espécies reativas de oxigênio. A presença patológica de oxaliplatina no sistema nervoso periférico ocorre devido a eliminação lenta deste medicamento do organismo. As espécies reativas de oxigênio geradas pelos compostos da platina desempenham um importante papel na morte celular por apoptose das células neuronais via sinalização da p53 (SCHWINGEL, 2013).

A FDA verificou que mais de 70% dos pacientes que fizeram uso de oxaliplatina são afetados por algum grau de neuropatia sensorial, sendo muitas vezes causa da interrupção do tratamento (SCHWINGEL, 2013).

Podem ser encontradas as seguintes reações adversas relacionadas ao uso da oxaliplatina: náusea, vômito, rinite, mucosite, dor abdominal, reações no local da injeção, febre, diarreia, conjuntivite, anemia, estomatite, anorexia, neutropenia, trombocitopenia, espasmo maxilar, disartria, broncoespasmo, angioedema, hipotensão e choque anafilático (REINERT, 2007).

### 3. METODOLOGIA

A presente revisão de literatura foi elaborada através da averiguação dos resultados obtidos de dois artigos. O primeiro artigo intitulado “Levantamento de neurotoxicidade associada à oxaliplatina através de um questionário com base em entrevistas em pacientes com câncer colorretal metastático” foi referido nesta revisão de literatura como Artigo 1 ou Pesquisa 1; e, o segundo artigo titulado “Incidência e características de neuropatia periférica durante a quimioterapia baseada em oxaliplatina para câncer de cólon metastático” foi citado na presente revisão como Artigo 2 ou Pesquisa 2.

Ambos os artigos foram retirados de revistas publicadas na internet. O Artigo 1 foi retirado do site BMC Cancer que divulga revistas de assuntos específicos com foco nas necessidades das comunidades de pesquisa em todas as áreas da biologia e da medicina. E, o Artigo 2 foi retirado do site Informa Healthcare que publica artigos de jornais e revistas dos principais pesquisadores e pensadores de todo o mundo.

#### 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Artigo 1 foi elaborado a partir de uma pesquisa realizada através de um questionário detalhado concluído após cada ciclo de quimioterapia para pacientes com câncer colorretal metastático matriculados em um ensaio clínico de fase I de oxaliplatina e capecitabina (protocolo de quimioterapia baseado em oxaliplatina  $130\text{mg}/\text{m}^2$  infundida por via endovenosa ao longo de 2 horas no primeiro dia do ciclo, no tempo em que uma dose diária total de capecitabina variando entre 1200 a  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  foi administrada em duas doses divididas nos dias 1 a 5 e 8 a 12 de um ciclo de 21 dias planejado) (LEONARD et al, 2005).

A Pesquisa 2 foi realizada através da monitorização clínica e eletrofisiológica de pacientes, com câncer de cólon metastático, no início do estudo e durante a quimioterapia baseada no regime FOLFOX-4 (protocolo de quimioterapia consistindo de ácido folínico  $200\text{mg}/\text{m}^2$  como uma infusão de 2 horas nos dois primeiros dias de cada ciclo, seguido de 5-FU  $400\text{mg}/\text{m}^2$  como um bolus intravenoso, também nos dois primeiros dias de cada ciclo da quimioterapia assim como 5-FU  $600\text{mg}/\text{m}^2$  em uma infusão de 22 horas e, a oxaliplatina  $85\text{mg}/\text{m}^2$  como uma infusão intravenosa de 2 horas concomitante com o ácido folínico no primeiro dia de cada ciclo do tratamento), a gravidade da neuropatia periférica induzida por oxaliplatina foi resumida por meio de uma pontuação total neuropatia modificada (TNS). A terapia foi repetida a cada 2 semanas (ARGYRIOU et al, 2007).

Na Pesquisa 1 foram recrutados 86 pacientes adultos para o estudo de fase I a fim de avaliar a segurança e a viabilidade de administrar uma dose fixa de oxaliplatina com doses crescentes de capecitabina para paciente com câncer colorretal avançado ou pequeno adenocarcinoma do intestino (LEONARD et al, 2005).

Como parte desse estudo, foram coletadas informações sobre a neurotoxicidade suportada pelos pacientes durante a terapia, obtidas utilizando eletromiograma (EMG) e estudo da condução nervosa (ECN) como uma avaliação objetiva da neurotoxicidade. O objetivo desta pesquisa foi determinar a incidência, tipo e duração da neurotoxicidade através de um questionário preenchido durante uma entrevista sobre o assunto (LEONARD et al, 2005).

Como parte da Pesquisa 1 intramural INC, os pacientes foram internados durante a noite, sem custo após a primeira infusão de oxaliplatina para permitir o



monitoramento da neurotoxicidade aguda, e foram entrevistados na manhã seguinte para registros de quaisquer sintomas agudos. Este protocolo de terapia foi mantido até quando houve progressão da doença, desenvolvimento de toxicidade inaceitável ou por opção do paciente de se retirar. Um sistema de classificação da neurotoxicidade foi desenvolvido e utilizado para descrever as parestesias e disestesias que poderiam ou não ser induzidas pelo frio, conforme quadro abaixo (LEONARD et al, 2005):

Classificação da neurotoxicidade desenvolvida	
Grau	Descrição
1	Sintomas de curta duração resolvidos e não interferem com a função
2	Sintomas que interferem em algumas funções, mas não com as atividades básicas da vida diária
3	Dor ou comprometimento funcional que interferem nas atividades da vida diária
4	Sintomas persistentes que são incapacitantes ou com risco de vida

Se indivíduos sofreram neurotoxicidade transitória particularmente incômoda, a duração da infusão foi aumentada para 6 horas em ciclos subsequentes. A dose da oxaliplatina foi diminuída em 25% se o grau 2 de neurotoxicidade persistiu entre os ciclos ou se a neurotoxicidade grau 3 foi resolvida antes do próximo ciclo de tratamento, enquanto que o medicamento foi interrompido quando a neurotoxicidade grau 3 persistiu entre os ciclos ou quando ocorreu grau 4, independentemente da sua duração (LEONARD et al, 2005).

Os participantes foram convidados a manter um diário de efeitos colaterais e foram entrevistados para preenchimento do questionário. Este foi dividido em 3 partes que trataram da extremidade superior, dos membros inferiores e área orofacial e foi completado depois de cada ciclo de 3 semanas de quimioterapia. A

avaliação neurológica foi também obtida através de exame físico em todos os pacientes no início de cada ciclo (LEONARD et al, 2005).

Dos 86 participantes da Pesquisa 1, 56 eram homens e 30 mulheres, a idade média foi de 56 anos (variando entre 26 e 74 anos). A localização do tumor primário foi cólon (76 pacientes), reto (8 pacientes) ou apêndice (2 pacientes). A maioria dos pacientes foram submetidos a ressecção cirúrgica do tumor primário, 90% tinham recebido antes 5-FU e dois terços tinham recebido a terapia à base de irinotecano anterior (LEONARD et al, 2005).

O questionário foi uma ferramenta projetada para ajudar a obter a variedade e localização de potenciais efeitos colaterais neurotóxicos que os pacientes poderiam vivenciar. Os pacientes foram especificamente questionados sobre sintomas que ocorreram nos membros superiores, membros inferiores, face e boca. Os pacientes foram indagados se eles tinham ou não cada um dos sintomas específicos. Se sim, em seguida, houve duas partes de avaliação: em primeiro lugar se os sintomas eram mínimos para muito proeminente e, em segundo lugar, se os sintomas afetaram as atividades diárias em um sentido funcional. Foram atribuídas notas de acordo com os graus de neurotoxicidade: 1,2 = grau 1; 3 = grau 2; 4 = grau 3; 5 = grau 4 (LEONARD et al, 2005).

As sensações dolorosas ou angustiantes experimentadas na ausência de estimulação foram definidas como disestesia e foram experimentadas por 87,2% dos pacientes. Já a parestesia caracterizada como sensações não dolorosas, mas anormais, tais como dormência ou formigamento, foi sentida por 94,3% dos pacientes em algum momento durante a quimioterapia baseada em oxaliplatina. Para a maioria dos pacientes, a pior nota de disestesia e parestesia foi de grau 1 com 70,9% e 66,3%, respectivamente. Entretanto, alguns pacientes apresentaram prejuízo funcional afetando atividades na vida diária (LEONARD et al, 2005).

A disestesia ocorreu mais frequentemente em face do que nas extremidades, talvez devido à sensibilidade ao frio profundo, doloroso experimentado ao comer, beber ou manipular um objeto frio. Logo, a parestesia ocorreu com maior frequência nas mãos e pés (LEONARD et al, 2005).

A duração das reações adversas com a exposição cumulativa a oxaliplatina aumentou. Depois do primeiro ciclo de quimioterapia a duração mediana da disestesia foi apenas 5 dias, enquanto este período sobe para 21 dias quando os pacientes receberam 12 ciclos de quimioterapia. A duração mediana da parestesia

após um ciclo foi de 7 dias, no entanto após 12 ciclos, este tempo foi de 21 dias ou mais. A proporção de pacientes que se queixavam de disestesia de qualquer grau após um ciclo de quimioterapia foi de 73%, semelhante à proporção de pacientes que se queixou de parestesia que foi de 77%. Após 6 ciclos de quimioterapia, 68% dos pacientes se queixaram de disestesia, ao passo que 92% dos pacientes queixaram-se de parestesia. A elevação da incidência de parestesia é congruente com o desenvolvimento de uma neuropatia sensorial cumulativa na maioria dos pacientes. Com a incidência relativamente estável de disestesia pode-se ponderar que esses sintomas são mais comumente associados com o fenômeno de hiperexcitabilidade transitória. Os sintomas agudos não parecem ser um fenômeno cumulativo. De 9 a 12 ciclos, a incidência de grau 3 de disestesia e parestesia tornou-se perceptível. Surpreendentemente, alguns pacientes não reclamaram de qualquer parestesia ou disestesia mesmo após 12 ciclos de tratamento. No terceiro e sexto ciclos, foram necessárias reduções da dose de oxaliplatina, pois ocorreu neurotoxicidade em 2,7% e 20% dos pacientes, respectivamente. No nono ciclo, 37,5% dos pacientes necessitaram de uma redução da dose (4% destes tinham interrompido oxaliplatina). E, ao atingir os 12 ciclos, 62,5% dos pacientes restantes tinham interrompido a oxaliplatina (LEONARD et al, 2005).

O sintoma mais comum experimentado foi a sensibilidade ao frio com mais de 80% dos pacientes com este sintoma, que muitas vezes foi relatado por ser doloroso. Dor com a mordida inicial de alimentos foi observada em cerca de 60% dos pacientes, mas provavelmente atribuído ao espasmo mastigatório. Alguns sintomas eram de duração muito curta (apenas alguns segundos de duração ou no máximo alguns minutos), enquanto que outros duraram várias horas como ptose e sensação de peso da perna. Ambos os sintomas de curta e de longa duração podem ser uma grande preocupação para o paciente e o médico. O sintoma mais angustiante foi disestesia faringolaríngeal, em que os pacientes muitas vezes descreveram como uma consciência carente de que estavam respirando. Outros pacientes observaram rouquidão transitória ou mudança em sua voz, e alguns mencionaram sobre déficits no campo visual ou dor ocular. Apesar dos sintomas desaparecerem espontaneamente ao longo de um curto período de tempo, muitos pacientes precisam de ansiolíticos para reduzir o seu nível de sofrimento (LEONARD et al, 2005).

Devido à ocorrência de dor no braço inteiro na extremidade utilizada para infundir oxaliplatina, e devido aos ferimentos de extravasamento, o protocolo foi alterado e foi recomendada a colocação de dispositivos de acesso venoso central (LEONARD et al, 2005).

Apesar dos sintomas associados com hiperexcitabilidade nervosa periférica motora e sensorial aguda parecerem ser de natureza transitória, eles podem causar sintomas angustiantes em pacientes (LEONARD et al, 2005).

A pesquisa 1 demonstrou que a maioria dos pacientes enfrentam a disestesia ou parestesia em algum momento durante o seu tratamento, embora o pior grau de toxicidade foi de grau 1 na maioria destes. Devido a orientações de modificação de dose rigorosas, apenas uma pequena proporção de pacientes experimentaram prejuízo funcional grave. No entanto, como a dose cumulativa de oxaliplatina aumenta, os pacientes são mais propensos a sofrer parestesia devido a uma neuropatia sensorial cumulativa. Em pacientes que receberam mais de 6 ciclos de quimioterapia, a neuropatia pode se tornar persistente e afetar a capacidade do indivíduo de realizar atividades rotineiras. A neuropatia sensorial cumulativa associada à oxaliplatina é lentamente reversível na maioria dos pacientes (LEONARD et al, 2005).

Os resultados da Pesquisa 1 relatam que entre os vários sintomas transitórios da neuropatia aguda, experimentados pelos pacientes, a sensibilidade ao frio é a forma mais comum, mas raramente é debilitante, pois os pacientes podem se adaptar a evitar estímulos frios. A perda temporária da consciência da respiração é relativamente incomum, mas é provavelmente o sintoma mais alarmante. A neurotoxicidade aguda associada à oxaliplatina pode resultar em outros sintomas perturbadores, como redução do campo de visão, visão turva e ptose. E, é imprescindível que os pacientes sejam advertidos sobre estes sintomas e sua natureza transitória, antes da administração da quimioterapia (LEONARD et al, 2005).

O Artigo 2 relata uma pesquisa realizada apenas com pacientes com câncer de cólon metastático (estágio IV), para assegurar a homogeneidade da amostra do estudo, que receberam 12 ciclos de  $85\text{mg}/\text{m}^2$  de oxaliplatina baseado no regime FOLFOX-4. Participaram desta pesquisa 25 pacientes adultos sendo 17 do sexo masculino e 8 do sexo feminino, com idade média de  $64,1 \pm 9,3$  anos (ARGYRIOU et al, 2007).

A bateria de testes clínicos e eletrofisiológicos foi repetida após quatro ciclos (dose de oxaliplatina igual a  $340\text{mg}/\text{m}^2$ ), oito ciclos (dose de oxaliplatina igual a  $680\text{mg}/\text{m}^2$ ) e 12 ciclos (dose de oxaliplatina igual a  $1020\text{mg}/\text{m}^2$ ) de quimioterapia. As avaliações eletrofisiológicas tanto no tratamento pré e pós foram confirmadas por um neurologista sênior independente que fez tanto as gravações e resultados (ARGYRIOU et al, 2007).

Os resultados do estudo clínico e eletrofisiológico foram resumidos por meio de uma pontuação TNS, validada por Cornblath et al. A classificação da gravidade da neuropatia periférica induzida por oxaliplatina foi a seguinte: leve (01-11), moderada (12-23) e grave ( $> 24$ ) foi definido pela TNS, correspondente à classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) com escalas 1-3 para neuropatia periférica induzida por quimioterapia (ARGYRIOU et al, 2007).

Os ajustes de dose dos medicamentos do estudo ou atrasos de tratamento foram calculados de acordo com o grau de toxicidade. A modificação da dose foi determinada de acordo com o sistema, quando houve maior grau de toxicidade. As toxicidades foram classificadas de acordo com os critérios comuns do INC, com a única exceção da classificação da gravidade da neuropatia periférica induzida por oxaliplatina, que foi realizada de acordo com a TNS modificada (ARGYRIOU et al, 2007).

A dose de oxaliplatina foi reduzida em 30% caso ocorresse parestesia dolorosa, disestesia ou comprometimento funcional persistente ou temporário (até 14 dias). Se, apesar da redução da dose de 30% de oxaliplatina, o grau 3, tido como grave da neurotoxicidade persistente, prosseguir a quimioterapia foi omitida nos ciclos subsequentes. Nenhum tratamento profilático foi realizado para a neurotoxicidade (ARGYRIOU et al, 2007).

Os pacientes que tivessem diarreia receberiam cuidados de suporte, bem como o tratamento intensivo com loperamida. Para os graus 2 e 3 de toxicidade hematológica, o tratamento seria adiado por uma semana ou até a recuperação hematológica. Se a recuperação não foi alcançada, os níveis de dose de oxaliplatina e 5-FU seriam reduzidas em 20%. O tratamento seria cessado caso o paciente tivesse angina ou enfarte do miocárdio. Para mucosite de grau 3, após 1 semana de atraso, a dose de 5-FU foi reduzida em 25%. Para qualquer grau de toxicidade 4, exceto toxicidade gastrointestinal ou hematológica, os doentes seriam retirados do estudo. No entanto, nenhum dos pacientes matriculados descontinuaram o

tratamento devido a persistência de toxicidade grau 3 ou grau 4 ou por qualquer outro motivo de retirada antecipada. Não foi observado evento letal durante o tratamento. Todos os doentes receberam um total de 12 ciclos regulares de quimioterapia (ARGYRIOU et al, 2007).

Evidências clínicas e/ou eletrofisiológicas da neuropatia periférica induzida por oxaliplatina foram encontradas em 16 dos 25 pacientes, ou seja, em 64%. A média TNS de pacientes que manifestaram algum grau de neurotoxicidade foi de  $13,9 \pm 5,8$ . Os valores TNS variaram de acordo com a gravidade da neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina como: leve (grau 1) em 6 pacientes, moderada (grau 2) em 8 pacientes, enquanto que a neuropatia grave (grau 3) foi encontrada em 2 casos, representando 24%, 32% e 8% dos pacientes, respectivamente. Em 12 dos 16 pacientes começou ser desenvolvida evidência de neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina entre o oitavo ciclo, enquanto os outros 4 pacientes desenvolveram entre os ciclos 4 e 8 (ARGYRIOU et al, 2007).

Depois dos 12 ciclos de quimioterapia, 2 dos pacientes que manifestaram a neuropatia periférica induzida por oxaliplatina experimentaram sintomas sensitivos negativos, como a dificuldade em identificar objetos na boca ou nas mãos e marcha instável, enquanto todos eles experimentaram sintomas sensitivos positivos, como dormência ou dor em qualquer lugar (ARGYRIOU et al, 2007).

Os 6 pacientes com grau 1 de neuropatia periférica induzida por oxaliplatina se queixaram de dormência distal e/ou parestesia dolorosa limitada aos dedos. O exame clínico revelou diminuição da sensação de vibração limitada no pulso e tornozelo sem supressão dos reflexos do tendão. Os pacientes com grau 2 de neuropatia periférica induzida por oxaliplatina apresentaram sintomas sensitivos positivos, manifestada inicialmente nos membros inferiores e progrediu envolvendo os membros superiores. Os nervos cranianos foram poupados. Distúrbios sensoriais proprioceptivos com a sensação de vibração sendo mais afetada e hiporreflexia no tornozelo também foram evidentes. Os 2 pacientes atingidos com a severidade do grau 3 de neurotoxicidade se queixaram de dormência distal e/ou parestesia dolorosa estendida até os joelhos e cotovelos. Fraqueza leve a moderada, envolvendo principalmente os músculos distais (extensão dos dedos e músculos de abdução) também ficou evidente nos doentes. Estes 2 pacientes gravemente afetados completaram o estudo, uma vez que evidências da persistente neurotoxicidade grau 3 foi divulgada apenas no último acompanhamento realizado

após a administração dos 12 ciclos de tratamento programados (ARGYRIOU et al, 2007).

A taxa de relatos de neuropatia periférica induzida por oxaliplatina, encontrada em 64% dos pacientes, após a administração do protocolo formal de FOLFOX-4 é bastante semelhante ao já relatado em vários estudos. Como na maioria das outras publicações anteriores, a maior parte dos pacientes participantes da Pesquisa 2 experimentaram grau 1 ou 2 de neuropatia periférica. Já, a neurotoxicidade grau 3 foi observada em 8% dos pacientes, uma taxa muito semelhante ao observado em estudos, embora seja menor do que a observada em outras pesquisas. As diferenças nas características dos estudos e das metodologias aplicadas poderiam explicar as discrepâncias entre os resultados (ARGYRIOU et al, 2007).

O foco seletivo na neuropatia periférica crônica induzida por oxaliplatina, sem a avaliação da neuropatia aguda pode representar uma limitação potencial na Pesquisa 2. Foi avaliada apenas a forma crônica da neuropatia periférica induzida por oxaliplatina, devido o fato de que a neuropatia sensorial distal relacionada ao tratamento com oxaliplatina tem a implicação clínica mais importante. Pelo contrário, a neuropatia periférica induzida por oxaliplatina aguda transitória é geralmente reversível sem comprometimento persistente da função sensorial e na grande maioria dos casos, não requer a interrupção do tratamento ou modificação da dose. A redução da dose e posterior interrupção do tratamento deve ser aplicada apenas em pacientes com neurotoxicidade aguda com duração maior do que 2 semanas, mesmo sem sintomas motores ou sinais neurológicos (ARGYRIOU et al, 2007).

Os exames clínicos e eletrofisiológicos apontaram para um diagnóstico de uma neuropatia sensorial axonal predominantemente distal simétrica. Sintomas sensitivos positivos ocorreram nas extremidades distais mais baixas dos pacientes. Além disso, a diminuição da vibração e propriocepção bem como a supressão dos reflexos tendinosos profundos indicam uma disfunção dos nervos sensoriais. Em relação aos achados eletrofisiológicos, foi observada uma diminuição ou abolição da amplitude pico a pico das potencialidades sensoriais de ação (a-SAPs), com velocidades de condução sensoriais inalteradas. Não há evidência de neuropatia motora distal, e foi completamente confirmado a predominância de fibras de envolvimento sensorial. A barreira sangue-nervo é relativamente mais permeável

no gânglio da raiz dorsal (DRG) do que em outros lugares e isso poderia explicar a toxicidade sensorial seletiva de compostos de platina, em comparação com os neurônios motores do corno anterior da medula espinhal (ARGYRIOU et al, 2007).

Na maioria dos pacientes, a evidência de neuropatia periférica induzida por oxaliplatina ocorreu inicialmente entre os ciclos 8 e 12 de quimioterapia, isto poderia ser atribuído à acumulação de oxaliplatina, uma vez que está evidenciado que em doses cumulativas que alcançam  $800\text{mg/m}^2$ , a ocorrência de neuropatia periférica é altamente provável (ARGYRIOU et al, 2007).

Por outro lado, a neuropatia periférica crônica induzida por oxaliplatina pode ser provocada pelo metabolismo celular e diminuir o transporte axoplasmático resultantes da acumulação de compostos de platina em células DRG. Além de alterações morfológicas e funcionais nestas células, a ativação prolongada dos canais de sódio dependentes de voltagem pode induzir stress celular, afetando assim as células nervosas sensoriais (ARGYRIOU et al, 2007).

Os resultados da Pesquisa 2 indicam que a maioria dos pacientes com câncer do cólon tratada com o protocolo FOLFOX-4 manifestaram neuropatia periférica predominantemente sensorial, de ligeira a moderada severidade (ARGYRIOU et al, 2007).



## 5. CONCLUSÃO

A utilização da quimioterapia com oxaliplatina está aumentando e resultou em progressos significativos nos resultados de câncer colorretal. No entanto, a neurotoxicidade associada à oxaliplatina pode causar efeitos prejudiciais para a qualidade de vida do paciente e pode exigir a redução da dose ou a descontinuação do tratamento (LEONARD et al, 2005).

Várias publicações de ensaios fornecem detalhes limitados sobre o tipo e localização precisos de neurotoxicidades sentidas pelos pacientes (LEONARD et al, 2005). Do ponto de vista clínico, a identificação de um perfil específico para a neuropatia periférica crônica induzida por oxaliplatina seria particularmente útil para os médicos oncologistas, bem como para estudos que tentam identificar um agente ideal neuroprotetor contra este tipo de neuropatia (ARGYRIOU et al, 2007) .

No entanto, não existe um tratamento padrão para a neurotoxicidade relacionada com a oxaliplatina. Uma variedade de estratégias tem sido utilizada para prevenir ou tratar a neurotoxicidade causada por este medicamento, incluindo carbamazepina, gabapentina, ácido alfa-lipóico, amifostina, glutathione e celecoxib, sendo que a maior experiência é a análise retrospectiva da infusão de magnésio e cálcio antes da administração de oxaliplatina (Leonard et al, 2005).

A neuropatia periférica é parcialmente reversível, com 3 meses de tempo médio de recuperação e é resolvida completamente depois de 6 a 8 meses em 40% dos pacientes. Assim, a longo prazo longitudinais acompanhamentos em doentes que tiveram neuropatia periférica induzida por oxaliplatina são necessários para obter dados sobre a sua reversibilidade (ARGYRIOU et al, 2007).

Além da compreensão da neurotoxicidade associada à oxaliplatina é fundamental alertar os pacientes sobre os potenciais efeitos colaterais e facilitar estratégias para prevenir ou tratar esta neurotoxicidade. Otimizar a qualidade de vida de paciente com câncer é de suma importância (LEONARD et al, 2005).

Assim, a continuação da investigação com a oxaliplatina irá ajudar a alcançar estes objetivos, proporcionando também mais progressos no que diz respeito aos resultados de benefícios clínicos.

## Referências

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Diferença entre reação adversa a medicamentos (RAM) e erro de medicação (EM)**. Brasília, DF, 2014. Disponível em: < [http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Erro+de+Medicacao/02+Diferenca+entre++\(RAM\)+e++\(EM\)>](http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Pos++Comercializacao++Pos++Uso/Farmacovigilancia/Assunto+de+Interesse/Erro+de+Medicacao/02+Diferenca+entre++(RAM)+e++(EM)>). Acesso em: 24 jun.2014.

ARGYRIOU, A. A. et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncologia*, v. 46, n. 8, p. 1131-1137, 2007. Disponível em: <<http://informahealthcare.com/doi/full/10.1080/02841860701355055>>. Acesso em: 05 jan. 2015

FIGUEIREDO, P. M. et al. Reações adversas a medicamentos. **Fármacos e medicamentos**, São Paulo, v. 34, n. VI, p. 32-39, maio/jun. 2005. Disponível em: < [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c0201700474586a3901bd43fbc4c6735/RACINE\\_RAM.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/c0201700474586a3901bd43fbc4c6735/RACINE_RAM.pdf?MOD=AJPERES)>. Acesso em: 25 jun.2014.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Casos registrados de intoxicação humana por agente tóxico e trimestre**. Rio de Janeiro, RJ, 2011.

LEONARD, G.D. et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. **BMC Cancer**, v. 5, set. 2005. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/5/116>>. Acesso em: 05 jan. 2015.

PONTES, R.B. **Desenvolvimento de modelo experimental de neuropatia sensitiva periférica induzida pelo agente antineoplásico oxaliplatina em camundongos**. 2009. 139 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Pós-graduação em Farmacologia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009. Disponível em: < [http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/2626/1/2009\\_dis\\_rbpontes.pdf](http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/2626/1/2009_dis_rbpontes.pdf)>. Acesso em: 23 set. 2014.

REINERT, F.R. **Guia farmacoterapêutico de medicamentos antineoplásicos: uma ferramenta para o uso racional**. 2007. 282 f. Monografia (Graduação em Farmácia) – Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Regional de Blumenau, Blumenau, 2007. Disponível em: <[http://www.bc.furb.br/docs/MO/2007/320551\\_1\\_1.pdf](http://www.bc.furb.br/docs/MO/2007/320551_1_1.pdf)>. Acesso em: 30 jun.2014.

SCHWINGEL, T.E. **Efeitos dos compostos quercetina, quercetina em nanoemulsão, resveratrol e rutina sobre a hepatotoxicidade e neurotoxicidade induzidas por oxaliplatina em camundongos**. 2013. 66 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) – Faculdade de Biociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <<http://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/5521/1/000451624-Texto%2BCompleto-0.pdf>>. Acesso em: 26 jun.2014.

SERENO, M. et al. Oxaliplatin induced-neuropathy in digestive tumors. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, Ireland, v. 89, p. 166–178, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1040842813001868#>>. Acesso em: 15 jan. 2015.