

FATORES DE RISCO ASSOCIADOS A NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

Alexandre Magno da Nóbrega Marinho^{1*}, Daniela Borges da Rocha Macêdo², Izanny
Theresa Galvão de Medeiros², Amélia Maria Luna de Souza Moura², Jean Carlos dos
Santos Monteiro².

1. Doutor pela Universidade de São Paulo – USP. Docente do Curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). *Correspondência: Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Av Juvencio Arruda, 795 - Bodocongo - 58109790 - Campina Grande, PB. E-mail: nobrega74@yahoo.com.br
2. Graduados em Medicina pela UFCG.

RESUMO

Objetivos: Identificar os fatores de risco para neuropatia periférica em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia acompanhados ambulatorialmente no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) e Fundação Assistencial da Paraíba (FAP). **Métodos:** Realizou-se um estudo observacional transversal analítico não controlado, com uma amostra de 102 pacientes tratados com quimioterapia. Foi analisada a associação de características dos pacientes e do esquema quimioterápico com a presença de neuropatia periférica mensurada através da escala de LANSS. Para isso utilizou-se os testes χ^2 de associação e exato de Fisher, quando necessário, considerando-se o nível de significância de 5%. Para determinação da força da associação, calculou-se a Odds Ratio (OR) e o seu intervalo de confiança a 95% (IC95%). **Resultados:** Verificou-se que isoladamente o uso de quimioterápicos das classes mostardas nitrogenadas e antibióticos antitumorais se mostrou como fator de risco para o desenvolvimento de neuropatia periférica (OR: 3,74; IC 95%: 1,24 - 11,24/OR: 3,13; IC 95%: 1,5 - 9,34 respectivamente), porém após regressão logística múltipla essa associação não mostrou significância estatística. **Conclusão:** A prevalência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPQI) se mostrou compatível com a avaliada na literatura. Quando analisados em conjunto não foram apresentados fatores de risco ou proteção para o desenvolvimento NPQI. **Palavras-chave:** câncer; quimioterapia; neuropatia periférica; dor neuropática.

RISK FACTORS ASSOCIATED TO PERIPHERAL NEUROPATHY INDUCED BY CHEMOTHERAPY

ABSTRACT

Objectives: To identify risk factors for peripheral neuropathy in cancer patients undergoing chemotherapy assisted in outpatient clinics at Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) and Fundação Assistencial da Paraíba (FAP). **Methods:** An uncontrolled cross-sectional observational study was carried out, with a sample of 102 patients treated with chemotherapy. It was analyzed the combination of patient characteristics and the chemotherapy regimen with the presence of peripheral neuropathy measured by LANSS scale. Therefore, it was used the χ^2 test association and Fisher's exact test, when needed, considering the significance level of 5%. To determine the strength of association, it was calculated the Odds Ratio (OR) and its confidence interval at 95% (IC95%). **Results:** It was found that, in isolation, the use of

chemotherapeutic agents of the nitrogen mustards classes and antitumor antibiotics is shown as a risk factor for the development of peripheral neuropathy (OR: 3.74; 95% CI: 1.24 to 11.24 / OR: 3.13; 95% CI: 1.5 to 9.34 respectively), but after multiple logistic regression this association did not show statistical significance. **Conclusion:** The prevalence of peripheral neuropathy induced by chemotherapy (PNIC) proved compatible with the assessed literature. Taken together there were no risk factors or protective factors for the development of PNIC.

Keywords: cancer; chemotherapy; peripheral neuropathy; neuropathic pain.

INTRODUÇÃO

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) há uma estimativa de 296 mil casos novos de câncer para 2016 no Brasil e a Paraíba contribui com aproximadamente 8.250 desses casos (1).

As bases do tratamento oncológico incluem radioterapia, cirurgia e quimioterapia. Esta última utiliza substâncias químicas denominadas de agentes quimioterápicos, que agem nas células impedindo a formação de um novo DNA (ácido desoxirribonucleico), bloqueando funções essenciais da célula ou induzindo a apoptose (2).

Dentre as suas complicações incluem-se as neurológicas que podem resultar de efeitos tóxicos diretos sobre o sistema nervoso ou indiretamente de alterações metabólicas induzidas ou doenças cerebrovasculares (3,4).

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é a síndrome neurológica mais comum secundária à terapêutica antineoplásica (5) e pode ter um profundo impacto na qualidade de vida, além da possibilidade de afetar adversamente os desfechos oncológicos, forçando modificações de doses ou mesmo a descontinuação do tratamento precocemente (6).

A NPIQ apresenta prevalência variável de acordo com a literatura, sendo esta variação atribuída a fatores como os quimioterápicos estudados, as técnicas diagnósticas empregadas e as amostras observadas (5,7,8). Os agentes mais comumente associados são as drogas de platina, especialmente cisplatina e oxaliplatina, taxanos, alcalóides de vinca, e bortezomib (6).

É geralmente dose dependente e cumulativa, de distribuição simétrica, inicialmente distal com progressão proximal, descrita como "em luvas e meias", predominantemente constituída por sintomas sensitivos (6,8). Estes incluem parestesia, dormência, sensibilidade térmica, proprioceptiva e vibratória prejudicadas, disestesia e dor neuropática (8). Neuropatias mistas motoras, autonômicas e sensoriais podem ocorrer. Disfunção autonômica comumente ocorre em NPIQ relacionada ao uso de vincristina e bortezomib (3,8).

O diagnóstico de NPIQ é determinado por uma combinação de achados da história e do exame clínico, complementados por ferramentas e exames diagnósticos específicos. Avaliações neurológicas pré, peri e pós-quimioterapia são aconselhadas visto que permitem estabelecer o estado inicial do paciente e facilitar a detecção precoce desta condição (8).

A escala de LANSS - Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs é uma ferramenta para a identificação de pacientes nos quais mecanismos neuropáticos dominam sua experiência algica, desenvolvida e validada para uso clínico e científico por Bennett et al. no ano de 2005. É baseada na análise da descrição sensorial e no exame físico da disfunção sensorial, e permite o fornecimento imediato de informação em ambientes clínicos (9). Fornece uma pontuação que varia de 0 a 24. Sendo a pontuação de ≥ 12 sugestiva de dor com características neuropáticas. Possui uma sensibilidade de 74% e uma especificidade de 76% quando comparado ao exame clínico (9,10).

Diante do impacto decorrente da NPIQ na progressão do tratamento instituído e na qualidade de vida destes pacientes diversas estratégias foram estudadas visando a prevenção do seu surgimento. Dentre elas o uso de vitamina E, amitriptilina, anticonvulsivantes, amifostina, cálcio/magnésio para pacientes recebendo terapia à base de oxaliplatina, dietilditiocarbamato, nimodipina. Ainda assim não há agentes estabelecidos que podem ser recomendados para a prevenção da neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes com câncer submetidos a tratamento com agentes neurotóxicos (11,6). Isto baseia-se na escassez de evidência científica consistente de alta qualidade (7).

Segundo Loprinzi (2016) relatos sugerem um possível efeito protetor do exercício físico sobre NPIQ relacionadas com taxanos, drogas de platina, e alcalóides da vinca, mas esses dados devem ser considerados como preliminares e geradores de hipóteses, e não definitivos. No entanto, ele conclui que tendo em conta os benefícios associados, incluindo o seu potencial para atenuar NPIQ, é razoável sugerir exercício de doentes que receberam quimioterapia potencialmente neurotóxica (5).

A parada e reintrodução da oxaliplatina intercalada por um regime quimioterápico de manutenção que não contenha esta droga é uma estratégia válida para prevenção ou retardo do desenvolvimento da neuropatia (6,7). Os dados do ensaio OPTIMOX-1 desenvolvido com pacientes submetidos a quimioterapia paliativa para o câncer colorretal metastático sugerem que esta estratégia diminui o risco de neuropatia grave sem comprometer sua eficácia antineoplásica (6).

No que diz respeito ao prosseguimento quimioterápico, os pacientes com neuropatia leve, em geral, podem continuar a receber doses plenas. Se, no entanto, os sintomas aumentarem em termos de gravidade ou a neuropatia causar danos funcionais, devem sempre ser pesados o risco de neurotoxicidade incapacitante e o benefício da continuação do tratamento (6).

Quanto ao tratamento medicamentoso da NPIQ, a American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda a prescrição de duloxetine. Afirma ainda que recomendações não podem ser feitas quanto ao uso da gabapentina, antidepressivos tricíclicos ou gel tópicocontendo baclofeno, amitriptilina, HCL e cetamina. Mas que esse seria razoável dadas as opções terapêuticas limitadas, as escassas evidências contrárias a essas estratégias e a eficácia demonstrada dessas terapias para outras condições de dor neuropática, contanto que seja feita a ressalva acerca da limitada evidência científica que respalde essa conduta (11).

OBJETIVOS

Em pacientes oncológicos acompanhados ambulatoriamente no Hospital Universitário Alcides Carneiro e na Fundação Assistencial da Paraíba, submetidos à quimioterapia, verificar a existência de sinais e sintomas de dor neuropática nos pacientes através da Escala de LANSS; identificar a associação entre o uso das classes específicas de quimioterápicos e o desenvolvimento de NPIQ; avaliar a prática de exercícios físicos como fator de proteção para NPIQ e definir a prevalência desta na amostra estudada.

MÉTODOS

Estudo observacional transversal analítico não controlado. Realizado no Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) e na Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), na cidade de Campina Grande – PB. Desenvolvido no período de novembro de 2015 a novembro de 2016. Participaram deste estudo pacientes oncológicos que tenham realizado ou estavam realizando tratamento antineoplásico quimioterápico no HUAC ou na FAP.

A definição do tamanho da amostra foi realizada a partir do software OpenEpi – Versão 3.03a. O cálculo do tamanho da amostra para amostragem aleatória simples considerando como parâmetros um valor da distribuição normal padrão $Z = 1,96$ correspondendo ao nível de confiança desejado de 95%, uma prevalência esperada de 20% e um limite de confiança absoluto de 5%, resultou em tamanho da amostra de 246 pessoas.

A variável primária considerada foi a presença de neuropatia periférica após tratamento quimioterápico avaliada pela Escala de LANSS (SLANSS \geq 12: provável que seja causada por mecanismos neuropáticos/SLANSS $<$ 12: improvável que seja causada por mecanismos neuropáticos), questionada diretamente ao paciente pelo pesquisador. As variáveis secundárias foram diagnóstico; estágio da doença; tempo transcorrido do primeiro sinal/sintoma da doença; tratamento quimioterápico utilizado; duração do tratamento quimioterápico; prática de exercício físico; dor ao diagnóstico ou em algum outro estágio da doença; alteração da dor após início da quimioterapia; presença de sensação de queimação, perda de sensibilidade, dificuldade para segurar objetos, perda de equilíbrio; Escore de sintomas neuropáticos (ESN).

Foram avaliados os seguintes dados complementares, idade; sexo; naturalidade, procedência, profissão; realização de cirurgia, realização de radioterapia; comorbidades associadas. Os dados foram coletados mediante entrevista dos pacientes e análise dos prontuários pelos pesquisadores. Por se tratar de um pesquisa envolvendo seres humanos o projeto de pesquisa foi ao encaminhado Comitê de Ética da UFCG sendo aprovado sob parecer de número 1.474.068.

A análise estatística foi realizada pelos pesquisadores com auxílio do software IBM® SPSS® Statistics Versão 20. Diante do desfecho primário proposto – presença de neuropatia periférica após tratamento quimioterápico, categórica dicotômica – utilizamos a regressão logística.

Para a comparação das variáveis categóricas utilizou-se os testes χ^2 de associação e exato de Fisher, quando necessário, considerando-se o nível de significância de 5%. Para determinação da força da associação, calculou-se a Odds Ratio (OR) e o seu intervalo de confiança a 95% (IC95%). No que diz respeito às variáveis quantitativas contínuas, caso apresentem distribuição normal, será realizado o teste *t de student* para amostras não pareadas (testes paramétricos). Caso se verifique que a distribuição não é normal, será utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*.

RESULTADOS

A partir da coleta de dados realizada no período de abril a agosto de 2016, 102 pacientes foram incluídos no presente estudo. Destes 33 apresentavam câncer de mama (32,4%), sendo esta a neoplasia mais prevalente na amostra estudada. Seguido pelo câncer colorretal, linfoma não-Hodgkin e câncer de estômago, correspondendo a 17 (16,7%), 12 (11,8%) e 10 pacientes (9,8%) respectivamente. O estadió mais

observado foi o IV, representado por 42 pacientes (41,2%). O número de pacientes pertencentes aos estadios I, II e III foi de 5 (4,9%), 19 (18,6%) e 27(26,5%), nesta ordem.

Dentre aqueles que desenvolveram nova dor após início do tratamento quimioterápico as características mais frequentemente referidas foram a localização em membros inferiores isoladamente (N:6; 37,5%), e o caráter em fadiga (N: 4; 25%).

As variáveis foram agrupadas de acordo com a temporalidade da exposição à quimioterapia em pré-quimioterapia e pós-quimioterapia conforme apresentado nas Tabelas 1 e 2.

TABELA 1. Características pré-quimioterápicas

Variáveis	SLANSS \geq 12	SLANSS $<$ 12	p
Idade média (DP), anos	51,69 (13,09)	58,14 (13,65)	0,08 ^a
Sexo, n (%)			0,27 ^b
Masculino	4(10,0)	36(90,0)	
Feminino	12(19,4)	50(80,6)	
Dor como primeiro sintoma, n (%)	6(21,4)	22(78,6)	0,35 ^c
Dor em algum estágio da doença, n (%)	11(19,0)	47(81,0)	0,29 ^c
Estágio n (%)			0,96 ^c
I	1(20)	4(80)	
II	3(15,8)	16(84,2)	
III	5(18,5)	22(81,5)	
IV	6(14,3)	36(85,7)	
Pratica exercício físico n (%)	4(17,4)	19(82,6)	0,75 ^b

^a Teste t de Student ^b Teste de Fisher ^c Teste Chi-quadrado

TABELA 2. Características pós-quimioterápicas

Variáveis	SLANSS \geq 12	SLANSS $<$ 12	p	OR	IC (95%)
Quimioterápicos n (%)					
Mostardas nitrogenadas	9(29,0)	22(71,0)	0,014 ¹	3,74	1,24 – 11,24
Alcalóides da vinca	1(11,1)	8(88,9)	1 ²	0,65	0,07 – 5,58
Taxanos	7(16,3)	36(83,7)	0,88 ¹	1,08	0,36 – 3,17
Complexos de platina	7(15,9)	37(84,1)	0,95 ¹	1,03	0,35 – 3,00
Análogos das pirimidinas	9(19,1)	38(80,9)	0,37 ¹	1,62	0,55 – 4,76
Antibióticos antitumorais	9(26,5)	25(73,5)	0,03 ¹	3,13	1,05 – 9,34
Duração da quimioterapia \geq 6 meses n (%)	12(19,7%)	49(80,3%)	0,26 ²	2,20	0,65 – 7,39
Nova dor após quimioterapia n, (%)	10(24,4)	31(75,5)	0,04 ¹	2,95	0,98 – 8,91
Tempo do surgimento da dor pós quimioterapia \geq 15 dias n (%)	6(30,0%)	14(70,0%)	0,45 ²	2,14	0,44 – 10,25

¹ Teste Chi-quadrado ² Teste de Fisher ³ Teste t de Student

A presença de NPIQ foi avaliada pela Escala de LANSS e agrupada como SLANSS \geq 12: provável que seja causada por mecanismos neuropáticos e SLANSS $<$ 12: improvável que seja causada por mecanismos neuropáticos, resultando em uma prevalência de 15,7%.

Analisando-se a associação entre o desenvolvimento de dor de provável origem neuropática segundo a escala de LANSS e das variáveis pós-quimioterapia, verificou-se que dentre os pacientes que fizeram uso de análogos do ácido fólico, epipodofilotoxinas, análogos da camptotecina, anticorpos monoclonais, inibidores da tirosina quinase e agentes hormonais nenhum desenvolveu provável dor neuropática.

O R² Nagelkerke indicou que o modelo foi responsável por 40% da variância total.

TABELA 3. Análise de regressão logística múltipla.

Variáveis	B	Wald	p	Exp(B)	IC (95%)
Quimioterápicos n (%)					
Mostardas nitrogenadas	1,17	0,68	0,41	3,23	0,19 – 52,83
Alcalóides da vinca	0,25	0,02	0,87	1,29	0,05 – 30,08
Taxanos	-0,76	0,51	0,47	0,46	0,05 – 3,75
Complexos de platina	0,72	0,34	0,55	2,06	0,18 – 23,72
Análogos das pirimidinas	20,24	0,00	0,99	617154684,36	0,00
Antibióticos antitumorais	20,48	0,00	0,99	790542920,29	0,00
Duração da quimioterapia ≥ 6 meses n (%)	0,98	0,54	0,46	2,68	0,19 – 37,3
Tempo do surgimento da dor pós quimioterapia ≥ 15 dias n (%)	1,45	2,02	0,15	4,26	0,57 – 31,45
Constante	-23,37	0,00	0,99	0,00	

DISCUSSÃO

A prevalência de dor neuropática na amostra estudada é de 15,7%. Inferior a apontada pela American Society of Clinical Oncology, que demonstra uma incidência global de NPIQ estimada de 40% em pacientes tratados com múltiplos agentes¹¹. A ASCO, entretanto, destaca a variação desta porcentagem de acordo com os regimes quimioterápicos, a duração da exposição e os métodos empregados. Segundo Brown (2014) esta variação pode ser de 10 a 100% (8).

Na amostra estudada não foi verificada predileção da NPIQ por sexo ou faixa etária.

A distribuição dos sintomas sensoriais é predominantemente periférica, normalmente em dedos das mãos ou dos pés com progressão gradual proximal, caracteristicamente simétrica em 'luvas e meias' (8). Estando de acordo com esta casuística em que a localização mais frequentemente referida foi em membros inferiores isoladamente (37,5%).

A incidência da neuropatia induzida por quimioterápicos varia de acordo com a dose à qual o paciente é exposto, sendo fundamentalmente dose-cumulativa (12). Neste estudo a duração do tratamento quimioterápico maior que seis meses não apresentou relevância estatística com relação ao desfecho analisado.

Os agentes que mais frequentemente induzem neurotoxicidade periférica incluem complexos de platina, taxanos e alcalóides da vinca (13,6). Essa associação não foi observada no presente estudo.

Os fatores de risco associados ao desenvolvimento de dor de provável origem neuropática (SLANSS \geq 12) identificados em nossa amostra foram o uso de mostardas nitrogenadas e antibióticos antitumorais. Entretanto após regressão logística múltipla hierarquizada esta associação não persistiu com significância estatística no modelo final.

Relatos sugerem um possível efeito protetor do exercício físico sobre NPIQ relacionadas com taxanos, drogas de platina, e alcalóides da vinca, sendo estes considerados dados preliminares e geradores de hipóteses, e não definitivos (6). Porém, no presente estudo não foi observado este efeito protetor.

CONCLUSÃO

A partir da amostra analisada foram isoladamente associados a maior risco de desenvolvimento de dor de provável origem neuropática (SLANSS \geq 12) o uso de quimioterápicos dos grupos: mostardas nitrogenadas e antibióticos antitumorais. Entretanto após regressão logística múltipla hierarquizada esta associação não persistiu. A prevalência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia encontrada em nossa amostra se mostrou condizente com a descrita na literatura. Já a prática de exercício físico não evidenciou ser um fator de proteção.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Incidência de câncer no Brasil: estimativa 2016]. Rio de Janeiro: INCA; 2014.
2. TARTARI, RF; BUSNELLO, FM; NUNES, CHA. Perfil Nutricional de Pacientes em Tratamento Quimioterápico em um Ambulatório Especializado em Quimioterapia: Nutritional Profile of Patients Submitted to Chemotherapy in a Tertiary Outpatient Clinic. Revista Brasileira de Cancerologia. Porto Alegre 2009; 56(1): 43-50.
3. LEE, EQ. Overview of neurologic complications of non-platinum cancer chemotherapy. 2016.
4. LEE, EQ. Overview of neurologic complications of platinum-based chemotherapy. 2016.
5. SIMÃO, DAS et al. Neuropatia periférica induzida por quimioterapia: revisão para a prática clínica. Revista Dor. São Paulo 2015; 3(16): 215-220.
6. LOPRINZI MD, CHARLES L. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. 2016.

7. AFONSECA, SO et al. Abordagem da neuropatia periférica induzida por quimioterapia. 2010.
8. BROWN, MRd et al. Pain in cancer survivors. *British Journal of Pain*. Londres 2014; 139-153
9. BENNETT, MI et al. The SLANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *Journal of Pain* 2005; 6(3): 149–158.
10. VANDENKERKHOF, EG. et al. An Epidemiological Study of Neuropathic Pain Symptoms in Canadian Adults. *Pain Research And Management*. Kingston 2015; 1-13.
11. HERSHMAN, DL. et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal Of Clinical Oncology*. New York 2014; 1-30.
12. PARK, HJ. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. *Korean Journal Of Anesthesiology*. Seoul 2014; 67(1): 4-7.
13. BEIJERS, AJM; JONGEN, JIM; VREUGDENHIL, G. Chemotherapy-induced neurotoxicity: the value of neuroprotective strategies. *The Netherlands Journal Of Medicine*. Rotterdam 2012; 18-25.

Recebido: outubro / 2016

Aceito: dezembro / 2016