

Neuropatia Periférica em Pacientes com Câncer Colorretal em Tratamento com Oxaliplatina

Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy In Patients With Colorectal Cancer

Helena Maria de Cerqueira Mathias¹, Maria Cecília Mathias Machado², Adriano Celso Rodrigues³

RESUMO

Introdução. A neuropatia periférica representa uma das principais queixas dos pacientes com câncer colorretal submetidos à quimioterapia com oxaliplatina, sendo necessária uma maior compreensão sobre o tema pela comunidade de saúde. **Objetivo.** Revisar a literatura referente à ocorrência de neuropatia periférica secundária à oxaliplatina em pacientes com câncer colorretal. **Método.** Pesquisa realizada nas bases de dados Medline e Science Direct, com período de coleta entre novembro de 2010 a fevereiro de 2011. Foram utilizados artigos científicos publicados nos últimos seis anos sobre o tema, sendo excluídos artigos de revisão de literatura e estudos experimentais em laboratório. **Resultados.** Após a pesquisa, foram selecionados 29 artigos para compor esse estudo, todos no idioma inglês. Nos artigos selecionados, observou-se que as principais manifestações clínicas descritas foram parestesia distal, disestesia perioral e laringofaríngea, incapacidade funcional, diminuição ou ausência de reflexos tendíneos, hipersensibilidade ao frio, dor e contração muscular. **Conclusões.** A frequência de neuropatia periférica em pacientes com câncer colorretal submetidos à quimioterapia com oxaliplatina é significativamente alta. Dessa forma, é essencial que os profissionais de saúde estejam atentos aos possíveis efeitos adversos dessa droga. Recomendam-se novos estudos com a finalidade de facilitar a busca de estratégias de prevenção e tratamento para o mesmo.

Unitermos. Neoplasias Colorretais, Quimioterapia, Síndromes Neurotóxicas, Compostos de Platina, Polineuropatias, Polineuropatia Paraneoplásica.

Citação. Mathias HMC, Machado MCM, Rodrigues AC. Neuropatia Periférica em Pacientes com Câncer Colorretal em Tratamento com Oxaliplatina.

Trabalho realizado na Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador-BA, Brasil.

1. Fisioterapeuta, Pós-graduanda da Universidade Salvador (UNIFACS), Salvador-BA, Brasil.
2. Acadêmica de Medicina, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EB-MSP), Salvador-BA, Brasil.
3. Fisioterapeuta, Especialista em Fisioterapia Traumatológica pela Universidade Gama Filho, Salvador-BA, Brasil.

ABSTRACT

Introduction. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy is one of the main complaints of patients in treatment for colorectal cancer, therefore a better understanding of the subject is necessary in order to guide health professionals. **Objective.** Generalize the knowledge on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer. **Method.** This study consists of a literature review carried through consultation to the databases Medline and Science Direct, with data collection between November 2010 and February 2011. For this study, scientific articles published in the last six years were used, which addressed the subject. Literature review articles and laboratory experimental studies were excluded. **Results.** Upon research, 29 articles have been enclosed in this study, all of them in the English language. In these selected articles, the most frequent clinical effects were distal paresthesia, perioral and laryngopharyngeal dysesthesia, functional impairment, loss or decrease of tendon reflexes, hypersensitivity to cold, pain and muscle contraction. **Conclusions.** The frequency of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer is very high. Therefore, it is essential that health professionals be familiar to the adverse effects of this medication. New studies are recommended to facilitate the search of prevention and treatment for such medication induced toxicity.

Keywords. Colorectal Neoplasms, Drug Therapy, Neurotoxicity Syndromes, Platinum Compounds, Polineuropathies, Paraneoplastic Polyneuropathy.

Citation. Mathias HMC, Machado MCM, Rodrigues AC. Oxaliplatin-Induced Peripheral Neuropathy In Patients With Colorectal Cancer.

Endereço para correspondência:

Adriano Celso Rodrigues
Universidade Católica do Salvador
Av. Anita Garibaldi Edf. Centro
Odonto-médico Itamaraty, 8 andar,
Ondina, Salvador-BA, Brasil
Tel.: (71)8226-1504
E-mail: adriano.celso@uol.com.br

Revisão

Recebido em: 04/08/11

Aceito em: 15/07/13

Conflito de interesses: não

INTRODUÇÃO

A Neuropatia Periférica induzida pela quimioterapia é um dos efeitos colaterais mais comuns e indesejáveis no tratamento do câncer colorretal^{1,2}, e constitui um fator limitante para o uso de drogas potencialmente eficazes, sendo, muitas vezes, necessária a redução da dose ou a interrupção do tratamento³⁻⁵. A prevalência de neuropatia periférica relacionada ao uso de agentes quimioterápicos vem aumentando devido ao avanço na terapia adjuvante pós-operatória, que proporcionou uma maior sobrevida para os pacientes com esta patologia^{1,2}. Recentemente, a adição de oxaliplatina aos regimes já utilizados como primeira linha de tratamento tem se destacado, tanto pela sua eficácia, quanto pela neurotoxicidade que acarreta, e apresenta, como uma das principais complicações, a neuropatia periférica aguda ou crônica^{2,3,6-9}.

Diferentes autores demonstraram a ocorrência de neuropatia periférica sensitiva associada ao uso da oxaliplatina^{1-6,10}. Essa neuropatia é caracterizada por disestesia, hipoestesia e/ou parestesia distal, e esses sintomas estão correlacionados com a dose administrada, aumentando de intensidade e duração conforme o efeito cumulativo da droga^{1-5,7,10}. A neuropatia sensitiva é reversível, e responde a reduções de dose ou interrupção do tratamento, porém ela pode persistir durante meses, e, nestes casos, pode afetar a capacidade funcional do paciente e a habilidade de realizar suas atividades de vida diária^{1,3,4,11}.

Os pacientes submetidos a esquemas de quimioterapia contendo oxaliplatina também podem apresentar manifestações neurológicas agudas^{1,4-8,9,12}. Estas iniciam durante a infusão, dentro de minutos ou horas, ou mesmo um a dois dias após a administração, apresentando resolução espontânea em poucos dias^{1,3,6,9,10,13}. Os sinais e sintomas podem incluir disestesia, hipoestesia e parestesia induzidas pelo frio, os quais geralmente acometem mãos e pés, mas podem ocorrer também ao redor da boca e laringofaringe⁴. Outras disfunções sensitivas e motoras também são relatadas, tais como diplopia, rigidez mandibular, câimbra ou espasmo muscular, fraqueza generalizada, neuromiotonia e outros sinais de hiperexcitabilidade de nervos periféricos^{1,4,5,8-10}.

Este quadro de desconforto representa uma das principais queixas dos pacientes em acompanhamento para neoplasia colorretal na clínica oncológica, interfe-

rindo em suas atividades de vida diária, com consequente perda de qualidade de vida. Desta forma, uma maior compreensão sobre o tema é necessária para orientar a comunidade de saúde na busca de estratégias de tratamento para este agravo. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo revisar a literatura referente à ocorrência de neuropatia periférica secundária à oxaliplatina em pacientes com câncer colorretal.

MÉTODO

Foi realizada uma revisão de literatura por meio do levantamento de publicações que abordavam a neuropatia periférica em pacientes com câncer de cólon e reto submetidos à quimioterapia, com divulgações em língua inglesa e portuguesa. As bases de dados utilizadas foram Medline e Science Direct e biblioteca virtual Bireme. A coleta de dados foi realizada entre janeiro de 2010 a fevereiro de 2011. Os artigos foram identificados através dos descritores: neoplasias colorretais, quimioterapia, síndromes neurotóxicas, polineuropatias, polineuropatia paraneoplásica, compostos de platina e seus correlatos em língua inglesa.

Foram incluídos estudos que relatavam a ocorrência de neuropatia periférica em pacientes portadores de câncer colorretal, submetidos ao tratamento quimioterápico com regimes baseados em oxaliplatina, publicados nos últimos seis anos, com data de divulgação entre 2006 a 2011. Pela relevância para a pesquisa, foram aceitas quatro publicações de anos anteriores a este período. Como critérios de exclusão, não foram aceitos artigos que tinham, como desenho de estudo, revisão de literatura e estudos experimentais em laboratório.

RESULTADOS

A pesquisa inicial realizada nas bases eletrônicas identificou 105 referências. Através da Medline, foram identificados 66 artigos e, pela Science Direct, foram localizados 41 artigos. Contudo, foram excluídos aqueles que não se adequavam ao objetivo da pesquisa, sendo selecionados 60 artigos para leitura de resumo. Dentre estes, foram ainda excluídos os que tinham como desenho de estudo revisão de literatura e aqueles que não preenchiam os critérios de inclusão previamente determinados. Foram, então, selecionados 29 artigos para compor esse

estudo, todos no idioma inglês. Dos estudos incluídos, 25 foram publicados nos últimos seis anos e quatro tinham data de divulgação entre 2000 e 2005. Esses foram constituídos, em sua maior parte, por ensaios clínicos, totalizando vinte e cinco artigos, dois estudos de coorte e dois estudos retrospectivos. Todas essas publicações foram lidas na íntegra e preencheram os critérios propostos inicialmente (Tabela 1).

Nos artigos selecionados, observou-se que as principais manifestações clínicas foram descritas e, entre estas, 85.7% descreveram parestesia distal, 85.7% relataram disestesia distal, perioral e laringofaríngea, 71.4% descreveram incapacidade funcional, 57.1% relataram diminuição ou ausência de reflexos tendíneos, 53.5% descreveram hipersensibilidade ao frio, 50% relataram dor e 42.8% descreveram contração muscular nas extremidades distais e região perioral. Embora menos frequentes, outros sintomas foram citados nos artigos, sendo que 21.4% relataram diminuição ou ausência de percepção vibratória, 21.4% descreveram ataxia sensorial e 17.8% relataram fraqueza muscular (Tabela 2).

DISCUSSÃO

As evidências científicas acerca das manifestações clínicas da neuropatia periférica em pacientes com câncer colorretal submetidos à quimioterapia com oxaliplatina sugerem alta frequência de alterações da sensibilidade e, também, está relacionada ao frio, presença de dor, contrações musculares, diminuição ou ausência de reflexos tendíneos e incapacidade funcional. Foi possível também observar, nos resultados de alguns estudos selecionados, que diminuição da percepção vibratória, fraqueza muscular e ataxia sensorial podem ocorrer e, desta forma, comprometer a qualidade de vida dos pacientes.

No presente estudo foi possível encontrar uma alta frequência de alterações da sensibilidade, destacando-se a presença de parestesias e disestesias. Em um estudo¹ com 86 adultos portadores de câncer colorretal submetidos à quimioterapia com oxaliplatina, a parestesia foi encontrada em 94,3% dos pacientes durante a terapia, e este sintoma acometia principalmente os pés e as mãos. Os autores demonstraram que, após seis ciclos de tratamento, 92% dos pacientes ainda apresentavam dormência e formigamento, e relacionaram este achado ao desenvolvimento

de neuropatia crônica decorrente do efeito cumulativo da droga. A incidência desta complicação foi muito semelhante em outros estudos^{14,15}. Em um deles¹⁴, foi relatada a ocorrência deste sintoma em 96% dos indivíduos, enquanto, em outra pesquisa¹⁵, dos 27 pacientes estudados, 16 apresentaram quadro de parestesia em membros superiores e inferiores. Em discordância com esses achados, no protocolo NSABP C-07², os autores analisaram a neurotoxicidade secundária ao uso desta droga e não encontraram uma prevalência tão elevada desse sintoma, pois apenas 19,5% dos pacientes apresentaram adormecimento ou formigamento em pés e mãos, porém enfatizaram a persistência dos sintomas, já que, 18 meses após o início do tratamento, 13,9% destes indivíduos ainda apresentavam parestesia nos pés.

Alterações de sensibilidade secundária à quimioterapia com oxaliplatina foram descritas em um estudo¹⁶ com 135 pacientes com câncer de cólon e reto, que relatava a ocorrência de disestesia distal em 68 indivíduos, sendo que 9 deles apresentavam ainda disestesia e/ou parestesia na região oral e perioral e 7 evoluíram também com disestesia laringofaríngea. Outras pesquisas^{8,17} citaram também a presença desses sintomas na face e na faringe. Em uma delas¹⁷, foi observado que, dos 18 pacientes tratados com a referida droga, 13 apresentaram disestesia distal, perioral e laringofaríngea. Em outra pesquisa⁸, da mesma forma, foi observada a presença de disestesia em faringe, relatada pelos pacientes como desconforto respiratório. A maioria dos autores concorda que a fisiopatologia desses sintomas sensitivos ainda não está completamente esclarecida, mas, provavelmente, esses se devem aos efeitos neurotóxicos do acúmulo da oxaliplatina nas células dos gânglios sensitivos dorsais, o que provoca mudanças morfológicas no corpo celular, e pode resultar em axonopatia dos nervos periféricos, especialmente nas fibras largas mielinizadas, responsáveis pela condução nervosa sensorial^{4,18,19}.

Diversos autores observaram a relação desses sintomas sensitivos com o frio^{1,5,8,10,17,20,21}. Em ensaio clínico²⁰, com 48 adultos portadores de câncer colorretal, os autores relataram a ocorrência de parestesia e disestesia nas mãos desencadeada pelo frio em 96% dos pacientes, e disestesia na laringofaringe em 32% desses. Em outra pesquisa¹, foi observado que 87.2% dos pacientes apre-

sentavam disestesia na face e nas extremidades, e esta se manifestava como sensibilidade dolorosa ao frio quando os pacientes comiam, bebiam ou seguravam objetos frios. Em análise da duração desse sintoma, os autores perceberam que, após 6 ciclos de tratamento, apenas 68% dos indivíduos se queixavam deste acometimento, e sugeriram que estes sintomas estão geralmente associados ao fenômeno de hiperexcitabilidade transitória dos nervos periféricos. Achados semelhantes foram encontrados em outros estudos^{5,8,10,17,21}, sendo que, em dois deles^{5,8} todos os pacientes submetidos ao tratamento relataram presença de parestesia induzida pelo frio após a infusão, com duração de três a vinte e um dias, enquanto, nas outras pesquisas^{10,17}, os autores citaram a ocorrência de disestesia relacionada ao frio em 72% a 75% dos pacientes, os quais persistiram por dois a cinco dias após a infusão. Esses sintomas, desencadeados ou aumentados pela exposição à temperatura fria, estão relacionados à neuropatia aguda, e, geralmente, são suaves, de curta duração, e completamente reversíveis dentro de horas ou dias^{4,18}. Até o momento, a hipótese mais aceita sugere que estes efeitos agudos se devem à combinação do cálcio com o oxalato liberado pela oxaliplatina na membrana sináptica, provocando alterações nos canais de sódio voltagem-dependentes, com consequente aumento da excitabilidade das células nervosas e musculares^{4,18,22,23}.

No atual estudo, foi encontrada, também, uma alta incidência de dor, principalmente, relacionada ao frio. Autores²⁴ avaliaram 16 pacientes com câncer tratados com oxaliplatina através do questionário McGill, específico pra dor, e observaram que, dentre estes, 9 apresentaram queixa de dor, e todos relataram associação desta com o frio, provocada pelo ambiente com baixas temperaturas e/ou contato com objetos, líquidos ou ar frio. Em uma pesquisa²⁰, foi descrita, além das alterações de sensibilidade já citadas, a ocorrência de dor nas mãos relacionada ao frio, após cada ciclo de tratamento, em 96% dos indivíduos estudados. Outros autores¹ verificaram que a dor provocada pelo frio era o sintoma mais comum experimentado pelos pacientes durante o tratamento, acometendo mais de 80% destes. Outro estudo² apresentou uma incidência bem mais baixa desse sintoma que a citada pelos outros autores, de apenas 26%. Esse sintoma parece ocorrer pelo fato de que a neurotoxicidade

da oxaliplatina é mediada pela sensibilização dos sistemas nociceptivos periféricos e centrais²⁴. Essa droga também exerce efeito significativo no potencial de ação das fibras mielinizadas tipo A Delta, responsáveis pela condução do estímulo térmico relacionado ao frio^{20,24}.

Além da dor induzida pelo frio, em estudo já referido¹, os autores observaram que 60% dos pacientes queixavam-se de dor ao morder os alimentos, devido ao espasmo da musculatura mastigatória. Contrações musculares, como espasmos, rigidez e câibras musculares foram citados em várias pesquisas^{5,21,25,26}. Em dois estudos^{5,25}, realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores, foi demonstrado, através de avaliação neurológica, que, após infusão da oxaliplatina, sete, entre os dez pacientes examinados, mantinham a contração muscular dos extensores das mãos após percussão do nervo interósseo por tempo mais prolongado do que em indivíduos normais. Em pesquisa²⁶ recente conduzida com 15 pacientes com câncer avaliados antes e após infusão da oxaliplatina, foi observado que 13% destes evoluíram com câibras e fasciculações em mãos e pés com duração de 2 a 10 dias após aplicação da droga, enquanto 7% dos indivíduos apresentaram dor e rigidez mandibular. Esses sintomas apresentam semelhança clínica com espasmos tetânicos, os quais são geralmente atribuídos à hiperexcitabilidade dos neurônios motores e associados à hipocalcemia e hipomagnesemia⁴.

Outro sintoma diversamente citado no presente estudo foi a diminuição ou ausência de reflexos tendíneos. Em análise da neurotoxicidade secundária ao uso da oxaliplatina, autores²⁰ realizaram exame neurológico em 18 pacientes do grupo que recebeu esta droga 12,2 meses após o término da quimioterapia. Deste total, 12 indivíduos ainda apresentavam evidência clínica de neuropatia periférica em membros superiores e/ou inferiores, com diminuição ou ausência de reflexos tendíneos em 50% deles. Outros estudos^{9,17,27} também relacionaram este sintoma à neurotoxicidade crônica associada a essa droga. Em um deles¹⁷, os pesquisadores estudaram dois grupos de pacientes com câncer colorretal avançado em tratamento com oxaliplatina, sendo que o primeiro foi avaliado no momento da infusão, 9 e 18 semanas após início da quimioterapia; enquanto o segundo grupo foi examinado dias após o término da terapia e acompanhado

durante 7 meses. Os autores relataram que 55% dos pacientes apresentaram hiporreflexia dos tendões profundos após 9 semanas, 45% evoluíram com este sintoma após 18 semanas, e 76% dos indivíduos ainda apresentavam esse acometimento após 7 meses de seguimento. Outra pesquisa¹³ associou o grau da neuropatia com este sintoma e observou que, dos 25 adultos com câncer de cólon metastático estudados, 6 indivíduos com neuropatia leve mantiveram o reflexo do tornozelo preservado, enquanto 8 pacientes com neurotoxicidade moderada apresentaram hiporreflexia, e 2 indivíduos com toxicidade elevada cursaram com arreflexia e hiporreflexia do tornozelo. Esses sintomas ocorrem quando há comprometimento dos elementos que constituem o arco reflexo, nesse caso, provavelmente, deve-se ao acúmulo de oxaliplatina nas células dos gânglios sensitivos dorsais, atingindo as fibras grossas mielinizadas que compõem este sistema^{4,18,19,28,29}.

Diversos autores analisaram a gravidade e a duração da neuropatia associada ao tratamento com oxaliplatina^{2,6,9,30}. Para esta finalidade, os instrumentos mais utilizados foram a escala de neurotoxicidade do Instituto Nacional do Câncer e uma escala desenvolvida especificamente para avaliar a neurotoxicidade secundária a essa droga. Esta última possui um sistema de graduação, no qual pacientes com grau 1 apresentam parestesia e disestesia de curta duração; grau 2 são aqueles que cursam com parestesia e disestesia persistindo entre os ciclos de tratamento e grau 3 quando esses sintomas evoluem para incapacidade funcional^{4,18}.

Em estudo europeu³⁰ realizado com pacientes com câncer colorretal, 18% dos indivíduos do grupo que utilizou oxaliplatina apresentaram toxicidade neurosensitiva de grau 3 em algum período do tratamento. Valores semelhantes foram encontrados em outras pesquisas^{6,9}. No estudo MOSAIC⁶, no qual 2246 pacientes com câncer de cólon estágio II e III foram avaliados entre outubro de 1998 a janeiro de 2001 e acompanhados nos seis anos subsequentes, os autores relataram que 12,5% dos pacientes tratados com oxaliplatina desenvolveram parestesia de grau 3 durante o tratamento. As taxas de toxicidade de grau 3 nesses estudos são mais altas do que os 8,4% detectados no protocolo NSABP C-07², em parte, devido à inclusão de 2 semanas de descanso no esquema de qui-

mioterapia. Além disso, o tratamento teve duração mais longa para muitos pacientes com doença avançada.

Resultados sobre a reversibilidade da neurotoxicidade têm sido contraditórios. No estudo europeu³⁰, com seguimento mediano de 27,7 meses, a toxicidade neurosensitiva de grau 3 foi reversível em 74% dos pacientes³. Por outro lado, 0,7% dos pacientes no grupo que fazia uso de oxaliplatina no estudo MOSAIC⁶ apresentavam toxicidade neurosensitiva de grau 3 aos 18 meses. No entanto, tanto o estudo MOSAIC quanto o estudo do NSABP C-07 mostraram que a neurotoxicidade de menor grau continuou em boa parcela dos pacientes durante o seguimento^{2,6}. Os estudos mostram que quase 25% dos pacientes participantes do estudo MOSAIC e 40% dos pacientes do NSABP C-07 ainda apresentavam sintomatologia neuropática após 1 ano de acompanhamento^{2,6}. Até que ponto a neurotoxicidade influencia na qualidade de vida ainda não está claro, em virtude das conclusões inconsistentes de alguns estudos^{2,6,9}. Porém, pacientes que evoluem com incapacidade funcional relatam dificuldade na realização de atividades de vida diária relacionadas à coordenação motora fina, como abotoar camisas, escrever ou segurar objetos^{17,18,31,32}.

Embora menos citado nos artigos selecionados, talvez pela não aplicação de exames neurológicos específicos, a diminuição ou ausência de percepção vibratória foi um dos resultados encontrados no presente estudo. Em pesquisa¹⁷ referida anteriormente, os autores observaram que, dos 18 pacientes submetidos à quimioterapia com oxaliplatina, 38% apresentaram hipopalestesia 9 semanas após o início do tratamento, e todos evoluíram com esse sintoma 18 meses após a primeira infusão. Esses autores relataram também que 76% dos indivíduos ainda apresentavam diminuição de percepção vibratória após 7 meses de acompanhamento, sem sinais de melhora clínica. Outros estudos^{9,13,27} descreveram diminuição da sensibilidade vibratória distal nesses pacientes, sendo que dois deles^{9,13} relataram a ocorrência desse sintoma em membros superiores e membros inferiores, enquanto outro²⁷ encontrou apenas em membros inferiores. Esse acometimento, provavelmente, deve-se à ação tóxica da oxaliplatina nos neurônios sensoriais, atingindo as fibras grossas mielinizadas responsáveis pela condução da sensação vibratória.

Tabela 1

Características metodológicas dos estudos que relataram as manifestações clínicas da neuropatia periférica em pacientes com câncer colorretal submetidos à quimioterapia com oxaliplatina

Autores e Ano de publicação	Delineamento do estudo	Amostra	Instrumentos	Resultados	Discussão	Comentários
Leonard et al. ¹ 2005	Ensaio clínico fase I	86 pacientes com idade entre 26 e 74 anos (56 homens e 30 mulheres), com câncer de cólon, reto ou apêndice.	Questionário/Sistema de graduação da neurotoxicidade	87.2% dos pacientes experimentaram disestesia na face e extremidades, 94.3% deles experimentaram parestesia nas mãos e pés em algum momento da quimioterapia com oxaliplatina. Alguns pacientes evoluíram com incapacidade funcional com uso de doses mais elevadas.	Os resultados demonstraram que a maioria dos pacientes apresentou neurotoxicidade leve a moderada. Porém, os autores enfatizaram a possibilidade da ocorrência de neuropatia severa com uso de doses mais elevadas, o que pode interferir na qualidade de vida destes pacientes.	Bom estudo. Descreveu com detalhes a intensidade, tipo, localização e duração da neuropatia periférica associada à quimioterapia com oxaliplatina.
Land et al. ² 2007	Ensaio clínico, multicêntrico, randomizado, fase III	2492 pacientes, com idade entre 17 e 85 anos, 1391 homens e 1074 mulheres, com câncer de colon estágio II e III. Subestudo com 400 pacientes.	Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group OxaliplatinNeurotoxicity/NCI-Sanofi Criteria	Dormência e formigamento em mãos e pés, desconforto nas mãos, dor em mãos e pés induzida pelo frio e fraqueza geral. Nos 18 meses de seguimento, a neurotoxicidade mostrou-se mais severa no grupo que recebeu oxaliplatina, atingindo principalmente os pés.	Os autores demonstraram que o grupo que recebeu oxaliplatina apresentou maior neurotoxicidade em todas as etapas do tratamento, além de maior persistência e severidade da neuropatia no seguimento realizado aos 6 e 18 meses após o término da terapia.	Bom estudo randomizado. Descreve detalhadamente aspectos sobre a neuropatia periférica secundária ao uso de oxaliplatina.
Wang et al. ³ 2007	Ensaio clínico randomizado	86 pacientes adultos (56 homens e 30 mulheres), com câncer de cólon e reto, randomizados em dois grupos para receber ou não glutamina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)	Pacientes experimentaram parestesia e disestesia em mãos e pés assim como laringe e mandíbula.	Os autores sugeriram que a glutamina tem função neuroprotetora na neuropatia periférica secundária à oxaliplatina em pacientes com câncer de cólon e reto.	Não apresenta detalhes sobre sintomas, tipo e localização da neuropatia periférica secundária à oxaliplatina. Tamanho da amostra reduzido.
Wilson et al. ⁵ 2002	Ensaio clínico fase I	Subestudo com 13 pacientes	Eletroneuromiografia e questionário para avaliação dos sintomas.	Todos os pacientes experimentaram neurotoxicidade aguda secundária a oxaliplatina, com parestesia e disestesia nas mãos, pés e região perioral, disestesia faringolaríngea e hipersensibilidade ao frio.	Os autores sugeriram que a neuropatia aguda secundária a oxaliplatina caracteriza-se pela hiperexcitabilidade do nervo periférico, assemelhando-se às manifestações clínicas da neuromiotonia.	Tamanho da amostra muito reduzido.
Thierry et al. ⁶ 2009	Ensaio clínico, multicêntrico, randomizado	2246 pacientes, com idade entre 18 e 75 anos, que realizaram ressecção completa de câncer de cólon estágio II ou III.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, versão 1	Parestesia distal durante a terapia com oxaliplatina. Neuropatia periférica grau 3 ocorreu em 12.5% dos pacientes, interferindo com a função. Depois de 18 meses, 24,1% dos pacientes ainda apresentavam sintomas, sendo que 0.7% com incapacidade funcional. 48 meses depois sintomas ainda presentes.	Os resultados sugeriram que a terapia adjuvante de oxaliplatina com FU e leucovorin deve ser utilizada depois da cirurgia de pacientes com câncer de cólon estágio II. O efeito adverso mais preocupante é a neuropatia periférica decorrente da terapia.	Bom estudo randomizado, mas não foca nos detalhes sobre a neuropatia periférica relacionada à quimioterapia com oxaliplatina.

Tabela 1
(continuação)

Autores e Ano de publicação	Delineamento do estudo	Amostra	Instrumentos	Resultados	Discussão	Comentários
Hill et al. ⁸ 2010	Ensaio clínico prospectivo	29 pacientes adultos (22 homens e 7 mulheres) com idade entre 28 e 79 anos, com diagnóstico de câncer colorretal metastático, câncer de cabeça e pescoço e câncer de pulmão.	Eletroneuromiografia e questionário para avaliação dos sintomas.	Parestesia induzida pelo frio em 100% dos pacientes, sensação de aperto na mandíbula ou garganta em 68% deles, dor no membro superior no local da infusão em 55% dos pacientes. Foram também relatadas câibras musculares e dificuldade para respirar.	Os autores sugeriram que as características neurofisiológicas da hiperexcitabilidade neuromotora aguda relacionada à oxaliplatina é semelhante à neuromiotonia.	Bom estudo, porém tamanho da amostra reduzido.
Park et al. ⁹ 2009	Coorte	58 pacientes, com idade entre 22 e 77 anos, com câncer colorretal estágio III ou IV tratados com regimes baseados em oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versão 3 /Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale	94% dos pacientes apresentaram neurotoxicidade aguda relacionada à oxaliplatina. 20% deles experimentaram neuropatia crônica severa. Sintomas relatados: parestesia distal, dormência, diminuição da sensibilidade vibratória nas extremidades, ausência ou diminuição dos reflexos tendíneos e ataxia nos casos mais severos.	Apesar da ligação entre a neurotoxicidade aguda e crônica induzida pela oxaliplatina não estar bem definida na literatura, os autores sugeriram que a modulação dos canais de Na que ocorre durante a fase aguda influencia a severidade da neurotoxicidade secundária a esta droga.	Tamanho da amostra reduzido.
Petrioli et al. ¹⁰ 2006	Ensaio clínico prospectivo	33 pacientes (19 homens e 14 mulheres), com idade entre 47 e 79 anos, com câncer colorretal, tratados com regimes baseados em oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versão 2/ Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale/ Testes para avaliação proprioceptiva e exteroceptiva.	87.5% dos pacientes apresentaram neuropatia periférica durante o tratamento. 75% deles relataram disestesia induzida pelo frio. 3.1% dos pacientes evoluíram com incapacidade funcional após onze ciclos de tratamento.	Os autores sugeriram que o uso da estratégia "stop and go" associado à quimioterapia de manutenção com capecitabina está relacionado a uma baixa incidência de neuropatia severa em pacientes tratados com oxaliplatina.	Tamanho da amostra reduzido. Apesar de utilizar escalas para avaliação proprioceptiva e exteroceptiva, não há relato sobre os resultados desses exames.
Baek et al. ¹¹ 2010	Ensaio clínico prospectivo	366 pacientes adultos (201 homens e 165 mulheres), com idade entre 24 e 75 anos, com câncer de cólon, tratados com regimes quimioterápicos baseado em oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versão 3	Pacientes experimentaram parestesia e disestesia nas extremidades. Em alguns casos houve comprometimento da capacidade de realizar suas atividades de vida diária.	Os autores não conseguiram estabelecer os parâmetros clínicos que propiciam o desenvolvimento de neuropatia severa em pacientes com câncer de cólon tratados com oxaliplatina.	Poderia apresentar mais detalhes sobre os sintomas, tipo e localização da neuropatia periférica secundária à oxaliplatina.
Kuebler et al. ¹² 2007	Ensaio clínico, randomizado, multicêntrico, prospectivo, fase III.	2492 pacientes, com idade entre 17 e 85 anos, (1391 homens e 1074 mulheres), com câncer de cólon estágio II e III.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versão 2	Pacientes apresentaram dormência e formigamento em mãos e pés, desconforto nas mãos, dor em mãos e pés induzida pelo frio. 8.4% deles evoluíram com incapacidade funcional com uso de doses mais elevadas.	Os autores demonstraram que o grupo que recebeu oxaliplatina apresentou maior neurotoxicidade em todas as etapas do tratamento.	Bom estudo randomizado. Os autores associam com clareza os resultados com as evidências já descritas na literatura.

Tabela 1
(continuação)

Autores e Ano de publicação	Delineamento do estudo	Amostra	Instrumentos	Resultados	Discussão	Comentários
Argyriou et al. ¹³ 2007	Ensaio clínico	25 pacientes acima de 18 anos (17 homens e 8 mulheres), com idade entre 48 e 78 anos, com diagnóstico de câncer de cólon metastático.	Neurological Symptom Score (NSS), Neurological Disability Score (NDS), Functional Grading scale (FGS)	Evidências clínicas de neuropatia periférica em 64% dos pacientes. Todos experimentaram sintomas positivos, como dormência e dor, enquanto dois apresentaram sintomas negativos, como marcha instável e dificuldade em identificar objetos com as mãos e boca. Diminuição da sensação de vibração, propriocepção e reflexos tendíneos foram observados.	A maioria dos pacientes com câncer de cólon tratados com o regime FOLFOX-4 manifestaram uma neuropatia periférica predominantemente sensorial distal, axonal, simétrica, de severidade suave a moderada.	Avaliação apenas da neuropatia crônica, não avalia neuropatia aguda. Não foram utilizadas as escalas aplicadas em oncologia, o que dificulta a comparação com outros estudos.
Ishibashi et al. ¹⁴ 2010	Ensaio clínico randomizado, prospectivo	33 pacientes (16 homens e 17 mulheres), com idade entre 32 e 74 anos, com câncer colorretal, tratados com oxaliplatina, randomizados em dois grupos: pacientes que receberam ou não Ca/Mg.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versão 3 Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC)	100% dos pacientes apresentaram disestesia e parestesia de curta duração (aguda), em 6% deles os sintomas persistiram entre os ciclos de tratamento, e 6% apresentaram incapacidade funcional.	Os autores não apresentaram resultados conclusivos sobre a neuroproteção do Ca/Mg em pacientes tratados com oxaliplatina.	Tamanho da amostra reduzido. Poderia abordar outros aspectos sobre a neuropatia periférica secundária à oxaliplatina, como duração, tipo e localização.
Chay et al. ¹⁵ 2010	Ensaio clínico prospectivo, randomizado fase II	27 pacientes (14 homens e 13 mulheres), com idade entre 18 e 75 anos, com câncer colorretal, tratados com quimioterapia baseada em oxaliplatina, randomizados em dois grupos: pacientes que receberam ou não infusões de Ca/ Mg.	National CancerInstitute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versão 3/ Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale	Do total de 27 pacientes, 22 experimentaram sintomas neuropáticos agudos, como parestesia e disestesia induzida pelo frio. Com doses mais elevadas, os pacientes apresentaram dormência que persistiu entre os ciclos de tratamento. 11% deles experimentaram neuropatia grau 3, interferindo com a função.	Os autores demonstraram o efeito neuroprotetor do Ca/Mg na neuropatia aguda, mas não encontraram associação do mesmo com a redução dos sintomas neuropáticos crônicos.	Tamanho da amostra muito reduzido. Limitação na interpretação dos resultados, pois o estudo foi encerrado antes do previsto.
Gamelin et al. ¹⁶ 2007	Ensaio clínico prospectivo	135 pacientes adultos (93homens e 42 mulheres), com idade entre 30 e 80 anos, com câncer de cólon e reto, tratados com regime quimioterápico baseado em oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versão 3	Pacientes experimentaram parestesia e disestesia nas extremidades e na região oral e perioral, disestesia faringolaringeal, diminuição dos reflexos profundos, dificuldade na realização das AVD's e incapacidade funcional.	Os autores estudaram a fisiopatologia da neuropatia periférica secundária à oxaliplatina, além da propensão genética para ocorrência deste agravo, e sugeriram testes genéticos para prevenção desta.	Não foca em detalhes sobre a neuropatia periférica secundária à oxaliplatina, como sintomas, duração e localização.

Tabela 1
(continuação)

Autores e Ano de publicação	Delineamento do estudo	Amostra	Instrumentos	Resultados	Discussão	Comentários
Pietrangeli et al. ¹⁷ 2006	Ensaio clínico	31 pacientes, com idade entre 42 e 73 anos, com câncer colorretal avançado, tratados com regimes baseados em oxaliplatina.	Exame neurológico/ EMG	Pacientes relataram disestesia distal, em região perioral e laríngeo-faríngeo induzida ou aumentada pelo frio, de curta duração. No exame neurológico foram observados hiporreflexia dos tendões profundos e hipopalestesia. Sintomas persistiram por 7 meses após interrupção do tratamento.	Os resultados clínicos e neurofisiológicos demonstraram que a reversibilidade da neuropatia periférica relacionada à oxaliplatina depende da dose administrada e do tempo de observação. A neuropatia crônica não é facilmente reversível após o término do tratamento.	Descrição detalhada dos sinais, sintomas, intensidade e duração da neuropatia periférica secundária à oxaliplatina. Tamanho da amostra reduzido.
Attal et al. ²⁰ 2009	Ensaio clínico prospectivo	48 pacientes adultos (33 homens e 15 mulheres), com idade entre 37 e 78 anos, a maioria deles com câncer de cólon e reto, divididos em dois grupos: pacientes tratados com oxaliplatina ou cisplatina.	Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)/ Quantitative Sensory Testing (QST)/ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)	Pacientes experimentaram parestesia, disestesia e dor em mãos e pés induzida pelo frio, hiperalgesia relacionada ao frio, diminuição ou ausência de reflexos profundos, ataxia proprioceptiva e déficit de percepção vibratória.	Os autores sugeriram que a hiperalgesia relacionada ao frio é um marcador eficiente para o desenvolvimento da neuropatia associada à oxaliplatina. Indicaram o uso do QST em combinação com a avaliação dos sintomas neurológicos para identificação de pacientes com alto risco de neurotoxicidade crônica.	Bom estudo, porém tamanho da amostra reduzido.
Grothey et al. ²¹ 2010	Ensaio clínico prospectivo, randomizado	102 pacientes adultos (54 homens e 48 mulheres), com câncer de cólon estágio II e III, tratados com regimes baseados em oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versão 3/ Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale	Pacientes apresentaram sintomas relacionados à neuropatia aguda, como hipersensibilidade ao frio, desconforto na garganta, câibras musculares, dormência e formigamento em mãos e pés.	Os autores sugeriram que aplicações de Ca/Mg reduzem as câibras musculares, mas não diminuem a sensibilidade ao frio. Notaram uma melhora dos sintomas após o primeiro ciclo, em comparação com os ciclos seguintes.	Apresenta poucos detalhes sobre tipo duração e localização da neuropatia periférica secundária à oxaliplatina.
Argyriou et al. ²² 2006	Ensaio clínico randomizado	40 pacientes (25 homens e 15 mulheres), com câncer de cólon avançado, tratados com oxaliplatina, divididos em dois grupos: pacientes que receberam ou não oxcarbazepina.	Neurologic Symptom Score (NSS)/ Neurologic Disability Score (NDS)	Pacientes experimentaram sintomas sensoriais positivos e negativos, sendo que o grupo que recebeu oxcarbazepina apresentou menos sintomas que o grupo controle.	Os autores sugeriram que a oxcarbazepina tem um efeito neuroprotetor importante, atuando de forma efetiva na prevenção da neuropatia periférica crônica secundária à oxaliplatina.	Tamanho da amostra reduzido. Apresenta os resultados de forma superficial, não descreve os sinais e sintomas e outros aspectos importantes da neuropatia associada à oxaliplatina.
Kono et al. ²³ 2009	Estudo retrospectivo	90 pacientes (52 homens e 38 mulheres), com idade entre 36 e 87 anos, com câncer colorretal avançado, tratados com regimes quimioterápicos baseados em oxaliplatina, divididos em grupos para receber ou não goshajinkigan.	Neurotoxicity Criteria of Debiopharm (DEB-NTC)	Pacientes apresentaram parestesia e disestesia das extremidades induzidas pelo frio, dor e disfunção sensorial. Nas doses mais elevadas foi observada incapacidade funcional.	Os autores sugeriram que o goshajinkigan tem efeito neuroprotetor na neuropatia periférica secundária à oxaliplatina em pacientes com câncer de cólon e reto.	Tamanho da amostra reduzido. Desenho de estudo retrospectivo.

Tabela 1
(continuação)

Autores e Ano de publicação	Delineamento do estudo	Amostra	Instrumentos	Resultados	Discussão	Comentários
Binder et al. ²⁴ 2007	Ensaio clínico prospectivo	16 pacientes adultos, com idade entre 39 a 75 anos, com diagnóstico de câncer de cólon, esôfago e gástrico, divididos em dois grupos: pacientes com e sem queixa algica.	Quantitative Sensory Testing (QST)/ Questionário de Dor McGill (versão alemã)/ Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale	56.2% dos pacientes apresentaram queixa de dor associada ao frio, provocada pelo ambiente com baixas temperaturas e/ou contato com objetos, líquidos ou ar frio.	Os autores sugeriram que os sintomas de dor relacionados à neurotoxicidade da oxaliplatina ocorrem devido à sensibilização do sistema nociceptivo periférico e central.	Bom estudo, porém tamanho da amostra muito reduzido.
Lehky et al. ²⁵ 2004	Ensaio clínico fase I	50 pacientes (37 homens e 13mulheres), com idade entre 27 e 33 anos, com câncer colorretal avançado, tratados com regime quimioterápico baseado em oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)	Pacientes apresentaram neurotoxicidade aguda secundária a oxaliplatina, com parestesia induzida pelo frio, dormência na região perioral, aperto na laringofaringe e mandíbula e câmbrias musculares. Parestesia em mãos e pés persistiram depois do oitavo ciclo de quimioterapia, caracterizando neuropatia crônica.	Os autores sugeriram que a neurotoxicidade aguda secundária a oxaliplatina caracteriza-se pela hiperexcitabilidade do nervo periférico, assemelhando-se às manifestações clínicas da neuromiotonia.	Tamanho da amostra reduzido.
Park et al. ²⁶ 2010	Coorte	15 pacientes (12 homens e 3mulheres) com câncer colorretal estágio II, III e IV, tratados com regimes baseados em oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versão 3 /Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale	Todos os pacientes experimentaram neurotoxicidade aguda relacionada à oxaliplatina. Sintomas relatados: câmbrias musculares e fasciculações induzidas pelo frio nas mãos e pés, disestesia faringolaríngea, hipersensibilidade ao frio, parestesia, dor e rigidez mandibular.	Os autores sugeriram que a oxaliplatina afeta a excitabilidade nervosa através de mecanismos voltagem-dependentes. Sugeriram também a busca de estratégias terapêuticas através da modulação dos canais de Na ⁺ .	Tamanho da amostra reduzido. Apresenta poucos detalhes sobre a neuropatia periférica secundária à oxaliplatina.
Delius et al. ²⁷ 2007	Ensaio clínico prospectivo, randomizado, multicêntrico, fase II	36 pacientes (18 homens e 18 mulheres), com idade entre 36 e 82 anos, com câncer colorretal, tratados com oxaliplatina, divididos em dois grupos: para receber ou não carbamazepina.	Neurotoxicity grading scale of Levi / Testes para avaliação proprioceptiva e exteroceptiva.	Os sintomas neurológicos mais frequentes foram parestesia e dormência em pés e dedos. Ao exame físico, foram observadas redução da percepção vibratória nos membros inferiores e diminuição ou ausência dos reflexos tendíneos profundos. Não houve perda de força muscular significativa.	Os autores consideraram os resultados inconclusivos quanto à eficácia da carbamazepina na prevenção da neuropatia periférica secundária à oxaliplatina devido ao tamanho reduzido da amostra e baixo poder estatístico do estudo.	Utilização de boas escalas para avaliação neurológica, porém tamanho da amostra muito reduzido.
Kottshade et al. ²⁹ 2010	Ensaio clínico, randomizado, prospectivo, fase III	189 pacientes adultos (34 homens e 155 mulheres), com diagnóstico de câncer, tratados com diferentes agentes quimioterápicos, incluindo oxaliplatina, divididos em dois grupos: pacientes que receberam ou não vitamina E.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) versão 3/ Neuropathy Symptom	Pacientes experimentaram dormência e formigamento em mãos e pés, dor em mãos e pés, hipostesia, dificuldade na marcha, na realização de atividades funcionais e atividades de coordenação motora fina.	Os autores não encontraram associação entre uso de vitamina E e melhora da neuropatia periférica secundária ao uso de agentes quimioterápicos.	Poderia abordar mais detalhes sobre tipo, localização, duração e sintomas da neuropatia periférica relacionada à quimioterapia.

Tabela 1
(continuação)

Autores e Ano de publicação	Delineamento do estudo	Amostra	Instrumentos	Resultados	Discussão	Comentários
Gramont et al. ³⁰ 2000	Ensaio clínico, randomizado, fase III	420 pacientes (249 homens e 171 mulheres), com idade entre 18 e 75 anos, com câncer de cólon e reto, com metástase.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)	18% dos indivíduos tratados com oxaliplatina apresentaram toxicidade neurosensitiva grau 3 em alguma fase do tratamento. Esta foi reversível em 74% dos pacientes.	Os resultados do estudo demonstraram que, apesar da toxicidade neurosensitiva ser um fator limitante para o uso de doses mais elevadas da droga, esta é reversível na maioria dos casos.	Bom estudo randomizado. Os autores associam com clareza os resultados com as evidências já descritas na literatura.
Lecomte et al. ³¹ 2006	Estudo retrospectivo	64 pacientes (35 homens e 29 mulheres), com câncer gastrointestinal, tratados com regimes baseados em oxaliplatina.	Oxaliplatin-Specific Neurotoxicity Scale	42% dos pacientes apresentaram parestesia e disestesia de curta duração, 27% deles experimentaram parestesia e disestesia que persistiram entre os ciclos de quimioterapia, e 23% dos pacientes apresentaram incapacidade funcional.	Os resultados do estudo sugeriram que o polimorfismo do gene GSTP1 pode aumentar o risco de neuropatia severa em pacientes com câncer gastrointestinal em tratamento com quimioterapia baseada em oxaliplatina.	Tamanho da amostra reduzido. Não foca em detalhes sobre a neuropatia periférica.
Petrioli et al. ³² 2007	Ensaio clínico, randomizado, prospectivo	64 pacientes adultos (39 homens e 25 mulheres), com idade entre 42 e 70 anos, com câncer de cólon estágio II ou III e/ou câncer gástrico, tratados com oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, versão 2	Pacientes apresentaram parestesia e disestesia distal induzida pelo frio, aumentando com a dose cumulativa da oxaliplatina. Alguns pacientes apresentaram incapacidade funcional com doses mais elevadas. Depois de 6 meses, baixa incidência de neurotoxicidade severa.	Os autores associaram a baixa incidência de neurotoxicidade severa nos seis meses de seguimento à dose cumulativa máxima de 1.020 mg/m ² recebida pelos pacientes. Sugeriram que a administração da oxaliplatina durante tempo de infusão mais prolongado resulta em diminuição da neurotoxicidade.	Tamanho da amostra reduzido.
Park et al. ³³ 2009	Ensaio clínico prospectivo	25 pacientes adultos (14 homens e 11 mulheres), com idade entre 22 e 77 anos, com câncer de cólon e reto estágio II, III ou IV, tratados com regimes quimioterápicos baseados em oxaliplatina.	National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC), versão 3 Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale	Pacientes apresentaram parestesia associada ao frio, disestesia, sensação de aperto ou dor na mandíbula, câibras musculares ou fasciculações. Em alguns casos houve incapacidade funcional.	Os autores sugeriram uma associação entre as manifestações aguda e crônica da neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina.	Tamanho da amostra reduzido. Não apresenta detalhes sobre os sintomas da neuropatia periférica secundária à oxaliplatina.
Toftthagen et al. ³⁴ 2011	Ensaio clínico prospectivo	109 pacientes (40 homens e 69 mulheres), com idade entre 18 e 90 anos, com diferentes tipos de câncer, incluindo câncer de cólon, em tratamento com oxaliplatina e outras drogas.	Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT)	Pacientes apresentaram dormência e formigamento em mãos e pés, sensibilidade ao frio, dor muscular e articular, fraqueza muscular, alteração do equilíbrio, alteração na marcha e dificuldade para dirigir.	Os autores avaliaram o risco de queda decorrente dos sintomas da neuropatia periférica em pacientes tratados com quimioterapia e sugeriram a utilização de medidas objetivas para avaliação funcional.	Bom estudo. Utiliza uma boa escala para avaliação funcional em pacientes que realizam quimioterapia com diferentes agentes antineoplásicos.

A análise dos dados referentes à ocorrência de fraqueza muscular mostra divergência entre os autores. Em uma pesquisa¹³, ao exame clínico com pacientes que cursaram com neuropatia grave, foi descrita a presença de fraqueza muscular suave a moderada, envolvendo principalmente os músculos distais, como os extenso-

res do hálux e os abdutores dos dedos. Outros autores¹ relataram o caso de um paciente que desenvolveu uma síndrome sensoriomotora progressiva após a quarta dose de oxaliplatina, a qual acarretou uma fraqueza profunda nos membros superiores e inferiores, sem comprometimento da musculatura respiratória. Em discordância com

esses autores, em outros estudos^{9,27}, foi encontrada pouca ou nenhuma alteração de força muscular, e os autores²⁷ associaram esse fato ao não envolvimento de neurônios motores na toxicidade crônica desta droga, já que esta é puramente sensitiva. Essa fraqueza, provavelmente, deve-se ao fato de a oxaliplatina comprometer os nervos eferentes, prejudicando a sua função de estimular os órgãos efetadores, que são parte inerente dos músculos.

Nos casos mais graves, ataxia sensitiva pode ocorrer nos pacientes submetidos a esse tratamento. Autores²⁰ verificaram a ocorrência de ataxia proprioceptiva em 17% dos pacientes avaliados 12,2 meses após o término da quimioterapia com oxaliplatina. Esse resultado também foi descrito em dois estudos^{9,33} realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores, que descreveram presença de ataxia sensitiva nos indivíduos que evoluíram com neuropatia periférica grave. Em outra pesquisa², foi encontrada uma incidência bem mais baixa desse sintoma, o qual foi descrito em menos de 5% dos pacientes com neuropatia grau 3.

Autores¹³ citaram ainda a ocorrência de marcha instável, como consequência da ataxia sensitiva, em 8% dos indivíduos estudados. Em pesquisa³⁴ que tinha como objetivo avaliar o risco de queda em pacientes com neuropatia secundária à quimioterapia, a dificuldade na marcha foi descrita como um dos efeitos da terapia com oxaliplatina. Essa forma de ataxia ocorre quando há comprometimento da sensibilidade cinético-postural. Quando as informações transmitidas ao sistema nervoso central por receptores situados nas articulações e tendões são insuficientes, não há noção perfeita da posição dos segmentos do corpo e suas modificações, o que acarreta uma marcha alterada, caracterizada por andar inseguro e passos irregulares. Processos patológicos que atingem as raízes dorsais dos nervos espinhais são as causas mais frequentes deste agravo²⁸.

A realização desta revisão de literatura trouxe a possibilidade de disponibilizar para a comunidade acadêmica e profissional uma síntese das informações contidas nos estudos relevantes publicados nos últimos seis anos sobre a neuropatia periférica em pacientes com câncer colorretal tratados com oxaliplatina, contribuindo para sistematizar o conhecimento acerca deste.

Tabela 2

Incidência dos sintomas da neuropatia periférica em pacientes com câncer colorretal submetidos à quimioterapia com oxaliplatina nos estudos revisados

Sintomas	Estudos	Incidências
Parestesia	Leonard et al ¹	94,3%
	Ishibashi et al ¹⁴	96,0%
	Chay et al ¹⁵	59,3%
	Land et al ²	19,5%
Disestesia	Gamelin et al ¹⁶	50,4%
	Pietrangeli et al ¹⁷	72,2%
	Gramont et al ³⁰	67,5%
Parestesia/Disestesia induzidas pelo frio	Attal et al ²⁰	96,0%
	Leonard et al ¹	87,2%
	Wilson et al ⁵	100,0%
	Hill et al ⁸	100,0%
	Petrioli et al ¹⁰	75,0%
	Pietrangeli et al ¹⁷	72,0%
Dor induzida pelo frio	Binder et al ²⁴	56,3%
	Attal et al ²⁰	96,0%
	Leonard et al ¹	80,0%
	Land et al ²	26,0%
Espasmos musculares	Leonard et al ¹	60,0%
	Wilson et al ⁵	70,0%
	Lehky et al ²⁵	70,0%
	Park et al ⁹	13,0%
Arreflexia e hiporreflexia	Attal et al ²⁰	50,0%
	Pietrangeli et al ¹⁷	76,0%
	Argyriou et al ²²	40,0%
	Gramont et al ³⁰	11,5%
Apalestesia e hipopalestesia	Pietrangeli et al ¹⁷	100,0%
	Argyriou et al ²²	64,0%
Ataxia sensorial	Attal et al ²⁰	17,0%
	Land et al ²	5,0%
	Argyriou et al ²²	8,0%

CONCLUSÃO

Pacientes com câncer colorretal submetidos à quimioterapia com regimes baseados em oxaliplatina geralmente evoluem com neuropatia periférica. As principais manifestações clínicas relacionadas a esse agravo são as alterações de sensibilidade, principalmente parestesias e disestesias, hipersensibilidade ao frio, dor, contrações musculares, diminuição ou ausência de reflexos tendíneos

e, nos quadros mais graves, incapacidade funcional. Tor-na-se essencial que os profissionais de saúde envolvidos nos cuidados paliativos desses pacientes estejam atentos a todas essas possíveis alterações, assim como seu manejo, com o intuito de minimizar o sofrimento destes e melho-rar sua qualidade de vida. Recomendam-se novos estudos com a finalidade de ampliar o conhecimento acerca desse agravo.

REFERÊNCIAS

- Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, Fioravanti S, Harold N, Schuler B, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2005;5:116-26.
<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-5-116>
- Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, Ganz PA, Wieand HS, Colangelo LH, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2205-11.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.6652>
- Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, et al. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer. *The Oncologist* 2007;12(3):312-9.
<http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.12-3-312>
- Gamelin E, Gamelin L, Bossi L, Quasthoff S. Clinical aspects and molecular basis of oxaliplatin neurotoxicity: current management and development of preventive measures. *Seminars in Oncology* 2002;29(15):21-33.
<http://dx.doi.org/10.1053/sonc.2002.35525>
- Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol* 2002;20(7):1767-74.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2002.07.056>
- Thierry A, Boni C, Boudiaf L, Navarro M, Taberero J, Hickish T, et al. Improved Overall Survival with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment in stage II and III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6771>
- Mathias C, Feher O, Coutinho A, Paulo M, Hoff P. Manual de Condutas da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. São Paulo; 2007.
- Hill A, Bergin P, Hanning G, Thompson P, Findlay M, Damianovich D, et al. Detecting acute neurotoxicity during platinum chemotherapy by neurophysiological assessment of motor nerve hyperexcitability. *BMC Cancer* 2010;10(451):1471-2407.
- Park S, Lin C, Krishnan A, Goldstein D, Friedlander L, Kiernan M. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of neuropathy. *Brain* 2009;132:2712-23.
<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp219>
- Petrioli R, Paoletti L, Marsili S, Civitelli S, Francini E, Cioppa T, et al. Folfox-4 stop and go and capecitabine maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncology* 2006;70:345-50.
<http://dx.doi.org/10.1159/000098107>
- Baek K, Lee J, Park S, Park J, Park Y, Lim H, et al. Oxaliplatin-induced chronic peripheral neurotoxicity: a prospective analysis in patients with colorectal cancer. *Cancer Res Treat* 2010;42(4):185-90.
<http://dx.doi.org/10.4143/crt.2010.42.4.185>
- Kuebler JB, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-204.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2974>
- Argyriou A, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, Gerolyms M, et al. Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy for metastatic colon cancer. *Acta Oncol* 2007;46:1131-7.
<http://dx.doi.org/10.1080/02841860701355055>
- Ishibashi K, Okada N, Miyazaki T, Sano M, Ishida H. Effect of calcium and magnesium on neurotoxicity and blood platinum concentrations in patients receiving mFOLFOX6 therapy: a prospective randomized study. *Int J Clin Oncol* 2010;15:82-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10147-009-0015-3>
- Chay WY, Tan SH, Lo YL, Ong YK, Ng HC, Gao F, et al. Use of calcium and magnesium infusions in prevention of oxaliplatin induced sensory neuropathy. *Asia- Pac J Clin Oncol* 2010;6:270-7.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1743-7563.2010.01344.x>
- Gamelin L, Capitain O, Morel A, Dumont A, Traore S, Anne LB, et al. Predictive Factors of Oxaliplatin Neurotoxicity: The Involvement of the Oxalate Outcome Pathway. *Clin Cancer Res* 2007;13(21):6359-68.
<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0660>
- Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, Jandolo B, Garufi C. Persistence of high-dose Oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol* 2006;56:13-6.
<http://dx.doi.org/10.1159/000094376>
- Grothey A. Clinical Management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer* 2005;5(1):38-46.
<http://dx.doi.org/10.3816/CCC.2005.s.006>
- Pasetto LM, D'Andrea MR, Rossi E, Monfardini S. Oxaliplatin-related neurotoxicity: How and why? *Crit Rev Oncol/ Hematol* 2006;59:159-168.
- Attal N, Bouhassira D, Gautron M, Vaillant JN, Mitry E, Lepere C, et al. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: A prospective quantified sensory assessment study. *Pain* 2009;144:245-52.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2009.03.024>
- Grothey A, Nickcevich DA, Sloan JA, Kugler JW, Silberstein PT, Dentchev T, et al. Intravenous calcium and magnesium for oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity in adjuvant colon cancer: NCCTG N04C7. *J Clin Oncol* 2010;29(4):421-7.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.31.5911>
- Argyriou AA, Chroni E, Polychronopoulos P, Iconomou G, Koutras A, Makatsoris T, et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. *Neurology* 2006;67:2253-5.
<http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000249344.99671.d4>
- Kono T, Mamiya N, Chisato N, Ebisawa Y, Yamazaki H, Watari J, et al. Efficacy of Goshajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. *Hindwai Pub Corp* 2009;2011:1093-110.
- Binder A, Stengel M, Maag R, Wasner G, Schoch R, Moosig F, et al. Pain in oxaliplatin-induced neuropathy- Sensitization in the peripheral and central nociceptive system. *Eur J Cancer* 2007;43:2658-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2007.07.030>
- Lehky TJ, Leonard GD, Wilson RH, Grem JL, Floeter MK. Oxaliplatin-

-induced neurotoxicity: Acute hyperexcitability and chronic neuropathy. *Muscle Nerve* 2004;29:387-92.

<http://dx.doi.org/10.1002/mus.10559>

26. Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan M. Utilizing natural activity to dissect the pathophysiology of acute oxaliplatin-induced neuropathy. *Experimen Neurol* 2010;227:120-27.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.10.002>

27. Delius S, Eckel F, Wagenpfeil S, Mayr M, Stock K, Kullmann F. Carbamazepine for prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: Final results of a randomized, controlled, multicenter phase II study. *Invest New Drugs*. 2006;25:173-80.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10637-006-9010-y>

28. Nitrini R. Princípios fundamentais. In: Nitrini R, Bacheschi LA. *A neurologia que todo médico deve saber*. 2a ed. São Paulo: Atheneu; 2003, p.5-54.

29. Kottschade LA, Sloan JA, Mazurczak MA, Johnson DB, Murphy BP, Rowland KM, et al. The use of Vitamin E for the prevention chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized phase III clinical trial. *Supp Care Cancer* 2010;10:1018-23.

30. Gramont A, Figuer A, Seymour M. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.

31. Lecomte T, Landi B, Beaune P, Laurent-Puig P, Lloria MA. Glutathione S-Transferase P1 polymorphism (Ile 105 Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006;12(10):3050-6.

<http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-2076>

32. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, Marsili S, Sciandivasci A, Tassi R, et al. Neurotoxicity of Folfox-4 as adjuvant treatment for patients with colon and gastric cancer: a randomized study of two different schedules of oxaliplatin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;61:105-11.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00280-007-0454-3>

33. Park SB, Goldstein D, Lin CS, Krishnan AV, Friedlander ML, Kiernan MC. Acute abnormalities of sensory nerve functions associated with oxaliplatin-induced neurotoxicity. *J Clin Oncol* 2009;27(8):1243-9.

<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.19.3425>

34. Tofthagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Supp Rev Neurocienc* 2011;11:1127-7.