



Perspectivas terapêuticas na prevenção da neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ)

Therapeutic perspectives in the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)

Recebido em 15/09/2011

Aceito em 06/11/2011

Mariana F R de S Wójcik^{1*} & Maria Eline Matheus²

¹Farmacêutica no Instituto Nacional de Câncer, INCa III, Pós-Graduanda em Farmacologia, Associação Brasileira de Farmacêuticos, Rio de Janeiro, Brasil

²Programa de Pesquisa em Desenvolvimento de Fármacos, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil

RESUMO

A Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterápicos (NPIQ) é um dos principais fatores limitantes do tratamento e a mais prevalente complicação neurológica na terapêutica do câncer. A NPIQ interfere negativamente na qualidade de vida dos pacientes na medida em que altera progressivamente a capacidade funcional desses indivíduos. Através de um estudo de revisão da literatura, esse artigo busca descrever a NPIQ identificando suas possíveis relações causais com agentes antineoplásicos de grande utilização na prática clínica, além de estudos clínicos e experimentais desenhados para avaliar a ação neuroprotetora de fármacos na profilaxia da NPIQ. Concluímos que é comprovada a eficácia dos agentes quelantes Ca²⁺ e Mg²⁺ contra a NPIQ induzida pela oxaliplatina e que agentes antioxidantes e fatores tróficos vem sendo considerados como estratégias terapêuticas promissoras na prevenção dessa desordem neurológica em pacientes expostos a uma quimioterapia neurotóxica.

Palavras-chave: Agentes antineoplásicos, toxicidade, sistema nervoso, profilaxia, farmacoterapia

ABSTRACT

The chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is one of the major limiting factors in the treatment and the most prevalent neurological complication in the cancer therapy. The CIPN negatively affects the patient's quality of life as it gradually changes the functional capacity of individuals. Through a literature review, this article attempts to describe the CIPN and its possible causal relationships with the antineoplastic agents of great use in clinical practice besides experimental and clinical assays designed to evaluate neuroprotective agents for the prophylaxis of CIPN. We conclude that it is proven the effectiveness of chelating agents Ca²⁺ and Mg²⁺ against CIPN induced by oxaliplatin and that antioxidants and trophic factors has been considered as promising therapeutic targets for the prevention of this neurological disorder in patients exposed to neurotoxic chemotherapy.

Keywords: Antineoplastic agents, toxicity, nervous system, prophylaxis, pharmacotherapy

INTRODUÇÃO

Neuropatia periférica (NP) é a degeneração ou disfunção dos nervos periféricos, em seu trajeto da medula espinhal até a periferia, podendo ocasionar alterações motoras, sensoriais ou autonômicas, levando a sintomas tais como dor, dormência, formigamento, ardência e fraqueza, mais comumente afetando as mãos e os pés (Stubblefield et al., 2009). A neurotoxicidade é uma complicação comum e potencialmente dose-limitante no tratamento do

câncer (Kannakart et al., 2007). Os sintomas normalmente aparecem durante o tratamento quimioterápico podendo desaparecer ou até mesmo piorar após a interrupção do mesmo. Na maioria dos casos os pacientes experienciam sintomas sensoriais positivos (dor, parestesia) ou negativos (dormência, formigamento) nas extremidades distais (pés e mãos) com distribuição motora e autonômica menos proeminente (Argyriou et al., 2010). Entre os agentes

* **Contato:** Mariana F R de S Wójcik R. Visconde de Santa Isabel, 274, Vila Isabel, 20560-120, Rio de Janeiro, RJ, Tel.: (21) 3207-3700, Brasil, e-mail: mariana.souza@inca.gov.br

quimioterápicos mais frequentemente associados à neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ) estão os compostos de platina, taxanos e alcalóides da vinca (Vivosky et al., 2007).

A neurotoxicidade depende do total da dose cumulativa e do tipo de fármaco administrado. Em casos individuais a neuropatia pode ser observada após a administração de uma única dose. Uma predisposição para o desenvolvimento da neuropatia induzida por agentes quimioterápicos tem sido observada em nervos previamente danificados devido ao diabetes, ao consumo excessivo de álcool ou a uma neuropatia prévia (Quasthoff et al., 2002).

O conhecimento acerca dos mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da neuropatia é restrito (Quasthoff & Hartung, 2002). As razões pelas quais os fármacos desenvolvidos para atuar especificamente contra as células de crescimento rápido são tão frequentemente tóxicos ao sistema nervoso (onde não existe a replicação neuronal nos adultos e as células gliais apresentam uma taxa muito baixa de replicação) não são claras. Do contrário, a ausência de uma efetiva barreira hematoneural sob condições fisiológicas no o gânglio da raiz dorsal (GRD) e no nervo terminal deve explicar a localização eletiva da ação neurotóxica no nervo periférico, enquanto que somente em alguns casos onde existe um dano na barreira hemato-encefálica (devido a uma patologia ou intervenção farmacológica), pode haver a passagem dos agentes antineoplásicos com consequente dano ao sistema nervoso central (SNC) (Wolf et al., 2008).

É importante considerar que os sinais da NPIQ estão associados com o dano verificado somente nas fibras nervosas periféricas de maior extensão. Este padrão físico de envolvimento sugere que os neurônios periféricos de maior extensão apresentam proporcionalmente maior área de superfície para a toxicidade induzida por determinados agentes, bem como apresentam maiores quantidades de tubulina, cinesina, actina e outras proteínas neurais e, por isso, maior suscetibilidade para a neurotoxicidade aguda ou cumulativa que é observada na NPIQ (Hausheer et al., 2006). Os aspectos clínicos da NPIQ são estritamente dependentes do local da ação neurotóxica de cada fármaco, como o GRD, axônio e bainha de mielina (Wolf et al., 2008) (Tabela 1).

O mecanismo para a NPIQ é usualmente atribuído a uma interrupção do transporte axoplásmico mediado por microtúbulos, degeneração axonal distal ou a um dano tóxico direto aos corpos celulares dos nervos sensoriais no GRD (Perry et al., 2007). Autópsia e estudos experimentais têm demonstrado uma alta concentração dos compostos derivados da platina no GRD e altas concentrações de taxanos nos axônios periféricos (Hausheer et al., 2006). Apoptose tem sido observada nos neurônios do GRD após tratamento com cisplatina, in vitro e in vivo e está correlacionada ao aumento das ligações de platina-DNA nesses neurônios (Mc Donald et al., 2005).

A neurotoxicidade induzida pela oxaliplatina é baseada na hipótese de que este agente, ao entrar no neurônio, se divide nos compostos diaminociclohexano-platina e oxalato, sendo este último considerado o responsável por

seqüestrar o Ca^{2+} e interferir com a atividade do canal de Na^+ , levando a uma hiperexcitabilidade neuronal e secundariamente a uma neuropatia crônica (Gamelin et al., 2008). Neuropatia periférica sensorial com predomínio de sintomas hiperpáticos desencadeados ou agravados pelo frio é a toxicidade mais severa e dose-limitante do tratamento com oxaliplatina (Eckel et al., 2002). Pacientes com câncer colo-retal tratados com oxaliplatina tem seu tratamento interrompido mais frequentemente por causa da neuropatia periférica do que devido à progressão tumoral (Mc Whinney et al., 2009).

NP é a principal toxicidade associada com a quimioterapia baseada em agentes estabilizadores de microtúbulos, sendo verificada mais frequentemente, e de forma mais severa (National Cancer Institute [NCI] Common Toxicity Criteria grau 3 ou 4), com o uso do paclitaxel. O mecanismo pelo qual os agentes estabilizadores de microtúbulos induzem a NP não é claro. No entanto, para que haja a sobrevivência e a manutenção das funções neuronais é necessário que proteínas e outros componentes sejam ativamente transportados ao longo do axônio de uma célula nervosa até sua sinapse distal, e o tratamento quimioterápico com esses agentes interrompe este transporte ativo (Lee & Swain, 2006).

Alcalóides da vinca promovem a desorganização dos microtúbulos inibindo a formação do fuso mitótico. A administração de vincristina induz a inibição do transporte axonal rápido realizado por microtúbulos em células neuronais (De Grandis, 2007).

Em razão de a neurotoxicidade estar relacionada a um considerável número de importantes agentes quimioterápicos utilizados no tratamento do câncer, o foco da intervenção terapêutica está na eliminação ou redução da neuropatia, preferencialmente através da prevenção. Este campo é especialmente atrativo devido à capacidade potencial de pré tratar, ao contrário da maior parte das injúrias neurológicas. No entanto, uma questão crítica a ser considerada é a possibilidade de agentes profiláticos reduzirem a eficácia do fármaco, o que é especialmente relevante quando a neurotoxicidade é mediada pelos mesmos mecanismos dos efeitos antineoplásicos. O bloqueio seletivo dos processos deletérios é vantajoso, mas somente possível quando os processos de base são plenamente compreendidos (Windebank, 1999).

MÉTODOS

Esse artigo foi elaborado através de um levantamento bibliográfico que abrange principalmente publicações internacionais - período de 2000 a 2011- indexadas em bases de dados eletrônicas, portais de periódicos e jornais/revistas específicos das áreas de neurociências e oncologia clínica, incluindo: Pubmed, Medline, British Medical Journal, The Lancet Interactive, Clinical Cancer Research, Journal of Clinical Oncology, Oncology, Neuroscience Research, European Journal of Cancer, entre outros, além do site <http://clinicaltrials.gov>. Os descritores, termos e palavras tais como Chemotherapy-induced peripheral neuropathy; Chemotherapy; Toxic neuropathy; Antineoplastic agent; Prevention; Prophylaxis, dentre outros, foram utilizados - em diferentes associações na pesquisa.

Tabela 1. Características Clínica da NP induzida por agentes antineoplásicos

QUIMIOTERÁPICOS	ALVO DA TOXICIDADE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (PRINCIPAIS)	MODELOS PRÉ-CLÍNICOS DISPONÍVEIS
Fármacos Platino-derivados	Neurônios do GRD com axonopatia secundária (cisplatina, carboplatina, oxaliplatina)	Dano sensorial (predominante ataxia)	SIM
	Canais de Sódio voltagem-dependentes (oxaliplatina)	Parestesias laringo-faríngeas (desencadeadas pelo frio)	SIM
Taxanos	Axônios GRD?	Polineuropatia simétrica distal (sensorial > motora)	SIM
Alcalóides da Vinca	Axônios	Polineuropatia simétrica distal (sensorial > motora)	SIM
		Neuropatia autonômica	NÃO

Retirado e Adaptado de Cavaletti & Marmiroli, 2006

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme citado por Cavaletti & Zanna (2002), e por Wolf et al (2008), vários estudos clínicos e pré-clínicos com inúmeros agentes vem sendo desenvolvidos com o objetivo de prevenir o desenvolvimento da NPIQ (Tabela 2).

Dos agentes pesquisados, o fator inibitório da leucemia recombinante humano (rhuLIF) e a amifostina se revelaram ineficazes na prevenção da NPIQ (Davis et al., 2005). A nimodipina, um antagonista de canal de cálcio, também apresentou resultados negativos em um pequeno estudo randomizado, placebo-controlado, para avaliação da sua eficácia na prevenção da NP induzida pela cisplatina. Os resultados deste estudo sugeriram ainda que a nimodipina é capaz de exacerbar a neurotoxicidade induzida por este composto platino-derivado (Wickham, 2007; Wolf et al., 2008).

A vitamina E inicialmente apresentou resultados positivos em pequenos ensaios clínicos sendo considerado agente promissor na prevenção da NPIQ. No entanto, estudos posteriores em humanos apresentaram resultados controversos sendo que novos e maiores estudos são necessários para que a eficácia desse agente possa ser estabelecida. O estudo Fase III duplo-cego e placebo-controlado NCT00363129 envolveu 200 pacientes e foi completado em dezembro/2010. No entanto, seus resultados ainda não foram publicados.

Outros estudos clínicos revelaram agentes que se mostraram eficazes ou promissores na prevenção da NPIQ: Agentes Quelantes - Em pacientes tratados com oxaliplatina, alterações nas concentrações do Na⁺ axonal parece desencadear um fluxo reverso na bomba de Na⁺/Ca²⁺, levando a um dano ativo nos processos mediados pelo Ca²⁺, e a uma perda axonal. A redução do Ca²⁺ ligado à membrana parece contribuir para a hiperexcitabilidade axonal, que se manifesta em parestesia, cólicas e tetania, sintomas geralmente verificados após a administração de oxaliplatina, sugerindo uma racionalidade para as infusões profiláticas de Ca²⁺ (Krishnan et al., 2006). Em 2004, Gamelin et al conduziram um estudo clínico com 161 pacientes para avaliar a eficácia dos agentes quelantes gluconato de cálcio e sulfato de magnésio na prevenção da neuropatia aguda e

crônica induzida pela oxaliplatina. O tratamento consistiu em 1 g de gluconato de cálcio e 1 g de sulfato de magnésio, diluídos em 100 ml de soro glicosado 5%, administrados 15 minutos antes e logo após o término da infusão de oxaliplatina. O gluconato de cálcio e o sulfato de magnésio não foram administrados em pacientes com conhecida hipercalcemia ou em tratamento com diuréticos tiazídicos ou digitálicos. Três regimes diferentes foram utilizados (Tabela 3).

Um total de 42 pacientes (29 com e 13 sem Ca²⁺/Mg²⁺) recebeu FOLFOX 4; 34 pacientes (25 com e 9 sem Ca²⁺/Mg²⁺) FOLFOX 6, e 85 pacientes (42 com e 43 sem Ca²⁺/Mg²⁺) FUFOX. Nenhum dos pacientes havia feito tratamento anterior com oxaliplatina ou qualquer outro agente derivado da platina. Como resultado, um número significativamente menor de pacientes interrompeu o tratamento devido à toxicidade (de qualquer tipo) no grupo Ca²⁺/Mg²⁺ comparado com o grupo sem Ca²⁺/Mg²⁺: 33 versus 51% (p < 0.02). No entanto, estes resultados não puderam ser confirmados no estudo prospectivo CONCEPT (The Combined Oxaliplatin Neuropathy Prevention Trial) que precisou ser interrompido prematuramente, em 2007, devido a suspeita de uma menor resposta antitumoral em pacientes recebendo cálcio e magnésio. De acordo com Hochster, os sais de cálcio e magnésio deveriam ser evitados no cenário adjuvante onde uma eficácia reduzida levaria a um benefício reduzido devendo ser utilizados somente nos pacientes com neurotoxicidade aguda sintomática (Hochster et al., 2007). Em razão dos relatos preliminares do estudo CONCEPT, o estudo clínico randomizado N04C7 de Fase III, duplo-cego e placebo-controlado foi interrompido. Apesar do término precoce, o resultado reportado demonstrou uma redução na incidência de NPIQ no grupo que recebeu infusão de Ca²⁺/Mg²⁺, sugerindo que esta se tornasse componente padrão no tratamento com quimioterapia baseada em oxaliplatina, caso não fosse comprovada a perda da eficácia antitumoral (Nikcevic et al., 2008). Posteriormente, uma revisão independente do CONCEPT não encontrou impacto negativo nas taxas de resposta com Ca²⁺/Mg²⁺ (Wolf et al., 2008). Em 2008, Gamelin reportou no estudo multicêntrico francês NEUROXA que a infusão de Ca²⁺/Mg²⁺ não apresenta impacto na eficácia da oxaliplatina. Novamente, este estudo encontrou

Tabela 2. Agentes sendo pesquisados para utilização da prevenção da NPIQ

FÁRMACOS	MECANISMO DE AÇÃO	ESTUDOS CLÍNICOS EM ANDAMENTO (*)
ALCAR	Regeneração do nervo	NCT00775645 NCT00754767
ÁCIDO ALFA-LIPÓICO	Antioxidante	NCT00112996 NCT00705029 NCT01313117
CÁLCIO /MAGNÉSIO	Agentes quelantes	NCT01099449 NCT00998738
GLUTATIONA	Impede o acúmulo de ductos de platina no GRD	NCT00979082
GLUTAMINA	Liberação do Fator de Crescimento do Nervo	NCT01087658
N-ACETIL-CISTEINA	Antioxidante; Aumenta a concentração sanguínea de glutatona	NCT00637624
VITAMINA B6 e B12	Essenciais na função nervosa	NCT00659269

*Número de Identificação no *ClinicalTrials.gov*

Tabela 3. Regimes quimioterápicos

REGIME	FOLFOX4	FOLFOX6	FUFOX
	OXA 85	OXA 100	OXA 130
Oxa ^a	85 mg/m ² /a cada 2 semanas 2-h infusão	100 mg/m ² /a cada 2 semanas 2-h infusão	130 mg/m ² /3 semanas 2-h infusão
5FU	Bolus 400 mg/m ² /d1&d2 infusional 600 mg/m ² 22-h d1&d2	Bolus 400 mg/m ² d1 infusional 2400-3000 mg/m ² 46 h	1800 mg/m ² /semana 8-h infusão
LV	400 mg/m ² d1&d2	400 mg/m ² d1	200 mg/m ² /semana, bolus

^a Oxa, oxaliplatina; 5FU, 5-fluorouracil; LV, leucovorin; d1, dia 1; d2, dia 2. Retirado de GAMELIN *et al*, 2004

uma significativa redução na frequência e no grau de neurotoxicidade induzida pela oxaliplatina no grupo recebendo infusão de Ca²⁺/Mg²⁺ (5% vs 24% grau 2 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, p < .001) (Kurniali *et al.*, 2010).

Acetil-L-Carnitina (ALCAR) - O primeiro fator neurotrófico a ser descoberto foi o fator de crescimento do nervo (FCN) (Levi-Montalcini & Angeletti, 1968). O receptor específico para o FCN, TrkA, é altamente expresso em diversas subpopulações de neurônios do GRD e tem sido demonstrado que o TrkA exerce um papel no estágio de desenvolvimento, mas também no resgate do dano tóxico (Cavaletti & Marmiroli, 2006). O potencial neuroprotetor parece estar relacionado à observação da diminuição deste fator nas concentrações circulantes do soro de pacientes tratados com quimioterapia (De Santis *et al.*, 2000). Outros estudos sugerem que o FCN pode reverter a redução da expressão do receptor TrkA (Deng &

Zhou, 2000). Levando em consideração as substâncias já disponíveis na prática clínica em muitos países, e que apresentam ação neuroprotetora mediada, pelo menos em parte, através de uma interação com o FCN, a acetil-L-carnitina é definitivamente de interesse. ALCAR é membro da família das carnitinas, um grupo de compostos naturais que exercem um papel essencial no metabolismo intermediário e tem demonstrado um efeito protetor em mono e polineuropatias de diferentes origens (Cavaletti & Marmiroli, 2006). A administração de acetil-L-carnitina tem sido proposta como uma tentativa de induzir a síntese de FCN. A administração de ALCAR, por via oral, em um modelo experimental com ratos, demonstrou um efeito

neuroprotetor além de ter sido comprovada a não-interação com a citotoxicidade desejada do paclitaxel e da cisplatina nas células neoplásicas. Em adição, o perfil transcripcional de expressão genética nas células PC12 indicaram que a

ALCAR, na presença de FCN, foi capaz de modular positivamente a expressão do NGFI-A, um importante gene no resgate da toxicidade tecido-específica. Finalmente, os efeitos transcripcionais mediados pela ALCAR foram relacionados ao aumento na acetilação da histona (Pisano et al., 2003).

Glutamina - A glutamina é um aminoácido não-essencial que tem sido associada ao aumento da expressão do FCN em modelos animais e, portanto, pode apresentar uma ação similar em humanos. Com o objetivo de avaliar a eficácia da glutamina na redução da NP induzida pelo paclitaxel em alta dose (825 mg/m²/24h), um estudo clínico foi conduzido com 45 pacientes portadoras de câncer de mama metastático (Vivosky et al., 2007). Em 2001, os resultados positivos deste estudo foram publicados: nos pacientes que receberam glutamina, houve uma redução estatisticamente significativa na severidade da neuropatia periférica medida pelo surgimento de disestesias (de moderadas a severas) e dormência nos dedos dos pés e das mãos ($p < 0.05$). O grau e a incidência de fraqueza motora foram reduzidos (56 versus 25%; $p = 0.04$) assim como a deteriorização na marcha (85 versus 45%; $p = 0.016$) e a interferência com as atividades da vida diária (85 versus 27%; $p = 0.001$). Parestesias (de moderadas a severas) nos dedos dos pés e das mãos também apresentaram redução (55 versus 42% e 64 versus 50%, respectivamente), embora este valor não seja estatisticamente significativo (Vahdat et al., 2001).

Para determinar a eficácia da glutamina na prevenção da NP induzida pela oxaliplatina, outro estudo piloto foi conduzido com 86 pacientes portadores de câncer colorretal metastático (MCRC) sendo tratados com oxaliplatina. Foram avaliadas a eficácia da quimioterapia, a toxicidade neurológica e as alterações eletrofisiológicas. Os resultados obtidos, e publicados em 2007, indicaram que a glutamina oral reduz a incidência e a severidade da neuropatia periférica dos pacientes com MCRC em tratamento com oxaliplatina sem afetar a resposta à quimioterapia (Wang et al., 2007).

Glutathione - Este agente antioxidante endógeno e seu precursor, N-acetilcisteína, estão sendo avaliados intensamente como neuroprotetores potenciais na NPIQ. Alguns estudos duplo-cego, randomizados, e placebo-controlados tem demonstrado sua eficácia clínica (Quasthoff & Hartung, 2002; Pisano et al., 2003). Entre os mecanismos de ação propostos estão a sua habilidade em sequestrar radicais livres, a capacidade de promover efeitos de FCN, inibir a apoptose celular e reduzir o acúmulo de platina no núcleo dos neurônios e no gânglio espinhal posterior (Bianchi et al., 2005). Apesar dos resultados favoráveis e da não-redução da eficácia da atividade antitumoral dos citostáticos com os quais foi administrada, a sua alta concentração intracelular tem sido associada com o fenômeno de resistência a esses fármacos. Por este motivo, mais estudos de segurança precisam ser

desenvolvidos antes que o seu uso possa ser estabelecido (Maestri et al., 2005).

Eritropoietina (EPO) - A eritropoietina é um fator hematopoiético bem estabelecido, muito efetivo e largamente utilizado no tratamento da anemia em pacientes

oncológicos em tratamento com quimioterápicos, que também apresenta propriedades neuroprotetoras e neurotróficas. O co-tratamento com quimioterapia e eritropoietina tem sido proposto para a prevenção ou reversão da neuropatia periférica induzida por diferentes agentes quimioterápicos. Diversos mecanismos de ação foram propostos para o efeito neuroprotetor da EPO. Sugeriu-se, através de estudos *in vivo* e *in vitro*, que a EPO pode prevenir ou atenuar o dano neuronal por seus efeitos anti-apoptóticos, anti-oxidantes e anti-inflamatórios (Kassem & Yassim, 2010). No entanto, a ação eritropoiética da EPO pode ser uma causa potencial de efeitos adversos se usada para a neuroproteção (Bianchi et al., 2006). Em um estudo desenvolvido e publicado em 2006, foram utilizados derivados da EPO incluindo a eritropoietina carbamilada, que não leva ao aumento do hematócrito, mas mantém a ação neuroprotetora do agente original. De acordo com os resultados obtidos, a co-administração de EPO ou eritropoietina carbamilada preveniu parcialmente, mas significativamente, a redução da velocidade da condução sensorial do nervo. Ambas as moléculas preservaram a densidade da fibra nervosa confirmando seu efeito neuroprotetor no nível patológico. Os efeitos protetores não foram associados a nenhuma alteração nas concentrações de platina no GRD, nervo ciático ou espécimes renais (Bianchi et al., 2006). Outro estudo investigou os efeitos da EPO na neuropatia periférica induzida pelo docetaxel em ratos portadores de carcinoma mamário. Os resultados obtidos demonstraram que a EPO protegeu contra a NPIQ e não apresentou interferência na atividade antitumoral do docetaxel (Cervellini et al., 2010). Apesar dos resultados preliminares positivos, o estudo clínico de Fase II e placebo-controlado NCT00267007 foi interrompido devido ao baixo recrutamento de pacientes.

Ácido Alfa-Lipóico - Embora nenhum estudo tenha sido reportado sobre o uso do ácido alfa-lipóico na população oncológica, o seu benefício tem sido demonstrado no tratamento da polineuropatia diabética. Uma meta-análise de quatro estudos randomizados, duplo-cego e placebo-controlado incluindo 1.258 pacientes com polineuropatia diabética demonstrou que o tratamento com ácido alfa-lipóico resultou em melhora clínica significativa nos sintomas de dor, queimação, parestesia e dormência. Outros estudos são necessários para determinar a eficácia e a segurança deste agente na prevenção e no tratamento da NPIQ (Vivosky et al., 2007).

CONCLUSÃO

Poucos fármacos têm sido avaliados através de estudos clínicos randomizados e controlados, sendo que a maior parte desses estudos é baseada em compostos de platina. A maioria dos agentes estudados como possíveis neuroprotetores contra a NPIQ foram avaliados por meio de ensaios clínicos que utilizaram modelos inadequados para uma avaliação definitiva do impacto na neuropatia. Além disso, a dificuldade no recrutamento de participantes e os diferentes regimes quimioterápicos existentes trazem limitações ao desenvolvimento dos estudos clínicos fazendo com que estes venham a ser interrompidos

prematuramente por apresentarem dados inconsistentes ou não-confiáveis (Stubblefield et al., 2009).

Se a dor neuropática é uma consequência da neurodegeneração então fatores neurotróficos podem ser uma estratégia para a neuroproteção. O papel e a regulação dos principais fatores neurotróficos implicados na neuropatia e na dor, e seus receptores, estão sendo revisados. Estudos fase II e fase III envolvendo agentes neuroprotetores, antioxidantes e fatores tróficos estão em andamento (Bordet & Pruss, 2009) e parecem ser estratégias promissoras na prevenção da NPIQ.

Dos fármacos avaliados neste estudo os agentes quelantes Ca²⁺ e Mg²⁺ são os que apresentam dados mais consistentes no que se refere à eficácia contra a neuropatia periférica induzida pela oxaliplatina sem apresentar interferência na atividade antitumoral desse agente antineoplásico. Sendo considerados incorretos os resultados preliminares do CONCEPT, novos estudos devem trazer de volta a necessidade do estabelecimento desta intervenção terapêutica como parte integrante padrão no tratamento com oxaliplatina.

A descoberta e o co-tratamento com agentes neuroprotetores efetivos, que não interfiram com a atividade antitumoral dos agentes antineoplásicos indutores de NP, poderá levar a prevenção desta desordem neurológica permitindo a continuidade do tratamento quimioterápico de escolha e aumentando, conseqüentemente, também a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- Argyriou AA, Zolota V, Kyriakopoulou O, Kalofonos, HP. Toxic peripheral neuropathy associated with commonly used chemotherapeutic agents. *J BUON*. 15(3): 435- 46, 2010.
- Bianchi G, Vitali G, Caraceni A, Ravaglia S, Capri G, Cundari S. Symptomatic and neurophysiological responses of paclitaxel- or cisplatin-induced neuropathy to oral acetyl-L- carnitine. *Eur J Cancer* (41): 1746 - 50, 2005.
- Bianchi R, Brines M, Lauria G, Savino C, Gilardini A, Nicolini G, Rodriguez-Menendez, V, Oggioni N, Canta A, Penza P, Lombardi R, Minoia C, Ronchi A, Cerami A, Ghezzi P, Cavaletti G. Protective effect of erythropoietin and its carbamylated derivative in experimental Cisplatin peripheral neurotoxicity. *Clin Cancer Res*. 12(8): 2607- 12, 2006.
- Bordet T & Pruss R. Targeting Neuroprotection as an Alternative Approach to Preventing and Treating Neuropathic Pain. *Neurotherapeutics*. 6(4): 648 - 662, 2009.
- Cavaletti G & Marmiroli P. The Role of Growth Factors in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity. *Curr Drug Saf* (1): 35- 42, 2006.
- Cavaletti G & Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Eur J Cancer* (38): 1832 - 7, 2002.
- Cervellini I., Bello E, Frapolli R, Porretta-Serapiglia C, Oggioni N, Canta A, Lombardi R, Camozzi F, Roglio I, Melcangi RC, D'incalci M, Lauria G, Ghezzi P, Cavaletti G, Bianchi R. The neuroprotective effect of erythropoietin in docetaxel-induced peripheral neuropathy causes no reduction of antitumor activity in 13762 adenocarcinoma-bearing rats. *Neurotox Res*. 18(2): 151- 60, 2010.
- Davis ID, Kiers L, MacGregor L, Quinn M, Arezzo J, Green M, Rosenthal M, Chia M, Michael M, Bartley P, Harrison L, Daly M. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhLIF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res*. 11(5): 1890 - 8, 2005.
- De Grandis D. Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review. *CNS Drugs*. 21(1): 39 - 43, 2007.
- De Santis S, Pace A, Bove L, Cognetti F, Properzi F, Fiore M. Patients treated with antitumor drugs displaying neurological deficits are characterized by a low circulating level of nerve growth factor. *Clin Cancer Res*. (6): 90-5, 2000.
- Deng YS & Zhou XF. Downregulation of TrkA expression in primary sensory neurons after unilateral lumbar spinal nerve transection and some rescuing effects of nerve growth factor infusion. *Neurosci Res*. 38(2): 183-191, 2000.
- Eckel F, Schmelz R, Adelsberger H, Erdmann J, Quasthoff S, Lersch C. Prevention of oxaliplatin-induced neuropathy by carbamazepine. A pilot study. *Dtsch Med Wochenschr* 127(3): 78 - 82, 2002.
- Gamelin L, Boisdron-Celle M, Morel A. Oxaliplatin-related neurotoxicity: Interest of calcium-magnesium infusion and no impact on its efficacy. *J Clin Oncol*. (26): 1188 - 1189, 2008.
- Gamelin L, Boisdron-Celle M, Delva R, Guérin-Meyer V, Ifrah N, Morel A. Prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity by calcium and magnesium infusions: a retrospective study of 161 patients receiving oxaliplatin combined with 5-Fluorouracil and leucovorin for advanced colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. (10): 4055 - 61, 2004.
- Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, Management and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Elsevier Inc. *Semin Oncol*. (33): 15- 49, 2006.
- Hochster HS, Grothey A, Childs BH. Use of calcium and magnesium salts to reduce oxaliplatin-related neurotoxicity. *J Clin Oncol*. (25): 4028 - 9, 2007.
- Kannakart G, Lasher EE, Schiff D. Neurologic Complications of chemotherapy agents. *Curr Opin Neurol*. 20(6): 719 - 25, 2007.
- Kassem LA & Yassin NA. Role of erythropoietin in prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Pak J Biol Sci*. 13(12): 577 - 87, 2010.

Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin and Axonal Na⁺ Channel Function In vivo.

Clin Cancer Res. (12): 4481- 4484, 2006.

Kurniali PC, Luo LG, Weitberg AB. Role of calcium/magnesium infusion in oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal cancer patients. Oncology (Williston Park). 24(3): 289 - 92, 2010.

Lee JJ & Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. J. Clin Oncol. 24(10): 1633 - 42, 2006.

Levi-Montalcini R & Angeletti PU. Nerve growth factor. Physiol Rev (48): 534 - 569, 1968.

Maestri A, De Pasquale Ceratti A, Cundari S, Zanna C, Cortesi E, Crinò L. A pilot study on the effect of acetyl-L-carnitine in paclitaxel- and cisplatin-induced peripheral neuropathy. Tumori. (91): 135- 8, 2005.

McWhinney SR, Goldberg RM, McLeod HL. Platinum neurotoxicity pharmacogenetics. Mol Cancer Ther. 8(1): 10 -16, 2009.

Nikceovich AD, Grothey A, Sloan AJ, Kugler WJ, Silberstein TP, Dentchev T, Wender BD, Novotny JP, Windschitl EH, Loprinzi LC. Effect of intravenous calcium and magnesium (IV CaMg) on oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (sNT) in adjuvant colon cancer: results from a phase III placebo-controlled, double-blind NCCTG trial N04C7. J Clin Oncol. 26 (18S): Abstract 4009, 2008.

Perry MC, Anderson CM, Dorr VJ, Wilkes JD. Companion Handbook to the Chemotherapy Source Book. 4 Ed. New York: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.

Pisano C, Pratesi G, Laccabue D, Zunino F, Lo Giudice P, Bellucci A, Pacifici L, Camerini B, Vesci L, Castorina M, Cicuzza S, Tredici G, Marmiroli P, Nicolini G, Galbiati S, Calvani M, Carminati P, Cavaletti G. Paclitaxel and Cisplatin induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. Clin Cancer Res (9): 5756 - 5767, 2003.

Quasthoff S & HARTUNG HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Neurol.(249): 9 -17, 2002.

Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. J Natl Compr Canc Netw.(5): 1- 26, 2009.

Vahdat L, Papadopoulos K, Lange D, Leuin S, Kaufman E, Donovan D, Frederick D, Bagiella E, Tiersten A, Nichols G, Garrett T, Savage D, Antman K, Hesdorffer CS, Balmaceda C. Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. Clin Cancer Res. (5): 1192 - 7, 2001.

Vivosky C, Collins M., Abbott L, Aschenbrenner J, Hart C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Clin J Oncol Nurs.(6): 901- 13, 2007.

Wang WS, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Chiou TJ, Liu JH, Yen CC, Chen PM. Oral glutamine is effective for preventing oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer patients. Oncologist. (3): 312 - 9, 2007.

Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. Clin J Oncol Nurs. (11): 361 - 76, 2007

Windebank AJ. Chemotherapeutic neuropathy. Curr Opin Neurol. (12):565 - 571, 1999.

Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. Eur J Cancer. 44(11): 1507 - 15, 2008.