



Toxicidades associadas ao tratamento

1. Toxicidade cutânea

Autoras: Amanda Lemos Lages e Octávio de Castro Menezes Candido

1.1. Introdução

Tratamentos sistêmicos e locais para o câncer podem causar uma série de alterações na pele, membranas mucosas, cabelos e unhas, que, quando identificadas, podem se tornar um desafio diagnóstico, por simularem outras patologias responsáveis por alterações semelhantes. Nesse sentido, um bom exame físico baseado na dermatoscopia, bem como uma anamnese associativa com o início dos sintomas e um atendimento interdisciplinar com equipe especializada são fundamentais para o preciso diagnóstico e para o manejo dessa toxicidade.

A literatura traz uma infinidade de reações cutaneomucosas relacionadas ao uso de agentes quimioterápicos e imunoterápicos, desde reações infusionais imunomediadas, alterações capilares e até complicações graves que necessitam de manejo hospitalar e intensivo, como pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA), síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (NET).

1.2. Manifestações clínicas

Uma importante classe de medicamentos imputada nesse tipo de evento adverso são os inibidores de tirosina quinase (TKI). Drogas como imatinibe, sunitinibe, axitinibe e pazopanibe, entre outras, podem causar, entre outras dermatopatologias: eritema nodoso, erupção pitiríase rósea-like, síndrome de Sweet, vasculite, mucinose, psoríase, erupção liquenoide, fotossensibilidade, reação mão-pé (eritema nas áreas de pressão com evolução para hiperqueratose, que geralmente ocorre entre a segunda e a quarta semana após o início do tratamento), hemorragia subungueal e estomatite.

Os agentes anti-EGFR (afatinibe, erlotinibe, gefitinibe e osimertinibe) são tradicionalmente causadores de erupções papulopustulosas em cerca de 75% dos pacientes. Seu uso pode estar associado a prurido, queimação e dor, sobretudo em áreas seboreicas, iniciadas por volta do sétimo ao décimo dia de tratamento. As reações são dose-dependentes e apresentam melhora potencial após interrupção medicamentosa. Casos severos podem evoluir com pioderma facial (lesões vegetantes) e demandam cuidados mais especializados.

Inibidores de BRAF (vemurafenibe, dabrafenibe e encorafenibe), por sua vez, são famosos por causarem reações maculopapulares e reações hiperkeratóticas. Além disso, são substâncias fotossensibilizantes cuja toxicidade cutânea se potencializa com exposição solar, bem como quando se associa radioterapia ao regime terapêutico em curso. Já a reação cutânea mais comumente associada com os inibidores de MEK (trametinibe, cobimetinibe, binimetinibe e selumetinibe) é o exantema morbiliforme, acometendo 46% a 74% dos pacientes. Por fim, a estomatite (44% dos pacientes) é o evento adverso mais comum relacionado aos inibidores de mTOR (everolimo e temsirolimo) e pode levar ao ajuste de dose, dependendo da gravidade.

A alopecia se configura como um dos efeitos colaterais mais estigmatizantes ligados ao tratamento quimioterápico e sua reversibilidade está relacionada ao grau de danos às células-tronco do folículo piloso. Tem predileção por ocorrer em áreas com baixas densidades totais de fios, em especial as áreas da coroa e frontal do couro cabeludo, em que há recuperação capilar mais lenta. Vale mencionar que a perda de sobrancelhas e cílios (madarose), de pelos da extremidade, bem como pelos axilares e púbicos também podem ocorrer, porém, felizmente, com recuperação mais rápida.

Entre os agentes citotóxicos intravenosos mais comumente usados, os mais propensos a causar alopecia completa, dose-dependentes, incluem: agentes alquilantes (ciclofosfamida, ifosfamida, busulfano e tiotepa), antibióticos antitumorais (dactinomicina, doxorubicina, epirrubicina e idarrubicina), agentes antimicrotúbulos (paclitaxel, docetaxel, inibidores de ixabepilona e eribulina) e antagonistas da topoisomerase (etoposídeo e irinotecano).

1.3. Tratamento

O fundamental para o manejo terapêutico dessas reações cutâneas é saber reconhecer e classificar o grau de acometimento da superfície corporal. Reações de grau 1 acometem menos de 10% da superfície corporal. Reações de grau 2 acometem de 10% a 30% da superfície. Até esses graus, os agentes ainda podem ser mantidos, sob rigorosa vigilância. Reações de grau 3 acometem mais de 30% da superfície corporal e, por fim, reações de grau 4 ocasionam erupções cutâneas graves, com risco de morte. Nesse cenário, deve-se descontinuar de imediato a terapia e, em grande parte das vezes, iniciar corticoterapia (prednisona ou metilprednisolona, a depender da gravidade), considerando suporte em terapia intensiva.

Nas reações cutâneas de menor grau, quando o tratamento quimioterápico ainda pode ser mantido, recomenda-se evitar banhos quentes e demorados ou o uso de produtos com álcool e manter a pele bem hidratada com loções e cremes hidratantes, bem como o uso limitado de agentes corticoides tópicos (hidrocortisona 1% creme, desonida 0,05% creme ou loção ou furoato de mometasona 0,1% creme) e de anti-histamínicos orais (hidroxizina, 25mg VO até a cada seis horas), se houver prurido. Nos casos de maior gravidade ou mais arrastados, a corticoterapia sistêmica (prednisona 0,5mg/kg ao dia) por três a cinco dias pode ser uma opção. Se houver suspeita de infecção secundária, o uso tópico de antibióticos, como a clindamicina 1% ou a eritromicina 2%, pode ser empregado. A fotoproteção química e física é outra medida altamente eficaz e que deve ser encorajada pela equipe multidisciplinar à frente do caso.

Para a alopecia, vários estudos citam o benefício da terapia de hipotermia do couro cabeludo, cujo mecanismo envolve a vasoconstrição do escalpo, resultando em redução da entrega da quimioterapia ao couro cabeludo, diminuição da taxa metabólica das células dos folículos e redução da absorção de drogas no nível celular. Intervenções medicamentosas incluem bimatoprost tópico, minoxidil e calcitriol, normalmente prescritos por dermatologistas.

Fluxograma



2. Neurotoxicidade

Autores: Amanda Lemos Lages e Octávio de Castro Menezes Candido

2.1. Introdução

Uma ampla gama de complicações neurológicas pode estar associada a agentes quimioterápicos. A incidência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia varia de acordo com o agente quimioterápico, a dose, a duração da exposição e o método de avaliação. Pacientes oncológicos que já apresentam algum fator de

risco pregresso, como histórico de tabagismo, uso excessivo de álcool, hipertensão e fatores hereditários, estão mais propensos ao desenvolvimento dessa toxicidade e à persistência dos sintomas neurológicos.

Diversos mecanismos fisiopatológicos estão envolvidos na ação dos quimioterápicos sobre o sistema nervoso central e periférico. Alterações provocadas na estrutura terciária do DNA das células do gânglio da raiz dorsal induzem apoptose e dano neurológico. Outro mecanismo propõe o envolvimento do estresse oxidativo e da disfunção mitocondrial, como o gatilho de apoptose neuronal. Agentes quimioterápicos prejudiciais ao DNA incluem oxaliplatina, temozolomida, ixabepilona, inibidores de proteassoma (bortezomibe) e inibidores de transdução de sinal, como imatinibe, sunitinibe e bevacizumabe.

A cisplatina, um dos anticancerígenos mais usados na prática, é associada, sobretudo, à neuropatia periférica simétrica, predominantemente sensorial, que se desenvolve na maioria dos pacientes normalmente após uma dose cumulativa de 300mg/m². A ototoxicidade relacionada à cisplatina e à carboplatina está relacionada ao acometimento das células ciliadas externas no órgão de Corti e no epitélio vascularizado na parede lateral da cóclea.

2.2. Manifestações clínicas

Uma miríade de sintomas neurológicos e afins são descritos ligados à toxicidade neurológica induzida pela quimioterapia. Um dos primeiros sinais observáveis é a diminuição da sensibilidade vibratória nos dedos e nos joelhos, se espalhando proximalmente até acometer pernas e braços. A propriocepção também pode ser acometida. Sensibilidade térmica e força motriz, por sua vez, são geralmente poupadas ou menos severamente afetadas.

Em casos mais alarmados, descrevem-se convulsões e sintomas neurológicos focais, incluindo cegueira cortical. Neuropatias autonômicas são raras. O Instituto Nacional do Câncer (Inca) classifica resumidamente os graus de neuropatia periférica em grau I (diminuição nos reflexos e parestesias leves), II (diminuição na sensibilidade e parestesias intermediárias), III (diminuição intensa da sensibilidade e parestesias insuportáveis) e IV (inexistência de reflexos e de sensibilidade).

Ao exame físico, pode-se notar o sinal de Lhermitte, descrito como uma sensação de choque de parestesias irradiando das costas para os pés durante a flexão do pescoço, tipicamente verificado após semanas a meses após o tratamento quimioterápico. Declínio na sensação tátil pode ser avaliado pelo teste de monofilamento de Semmes-Weinstein, teste rotineiramente usado para neuropatia diabética. A sensibilidade térmica pode ser avaliada a partir de estimulador térmico de 3°C a 48°C colocado em contato com a pele do paciente. Para a percepção de vibração, usa-se um diapasão de ajuste de 128Hz, também aplicado sobre a pele do paciente. Otoscopia sumarizada e testes auditivos podem auxiliar no diagnóstico da perda

auditiva e da ototoxicidade induzida por platina. Uma avaliação especializada do otorrinolaringologista pode ser necessária.

Face a um cenário rico de sintomatologia, faz-se necessário diagnóstico diferencial com outras patologias responsáveis por sintomas neurológicos comuns. Nessa diferenciação, incluem-se neuropatias paraneoplásicas e aquelas associadas a doenças autoimunes, síndrome de mão-pé e distúrbios sintomáticos de eletrólitos. A rotina de realização de propedêutica de imagem, como ressonância magnética de crânio, tomografias e revisão de bioquímica sanguínea, deve ser avaliada individualmente, conforme fatores de risco já descritos e gravidade de acometimento.

2.3. Tratamento

O manejo da toxicidade neurológica ligado à quimioterapia é sobretudo sintomático. Em casos de neuropatia grau III ou IV, deve-se considerar atraso da dose do agente quimioterápico, sua redução ou até mesmo sua suspensão. A atenuação dos sintomas da neuropatia crônica, incluindo a dor, pode ser alcançada por meio do uso de antidepressivos, como a duloxetina, iniciando de 20mg a 30mg ao dia e progredindo para 40mg a 60mg ao dia após a primeira semana de uso. O tratamento da dor neuropática pode se prolongar por quatro a seis semanas.

Para pacientes refratários a essa medicação, agentes analgésicos adjuvantes, como antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e opioides, são recomendados. A gabapentina tem sido relatada com potencial benefício no cenário de dor neuropática, iniciando com doses de 100mg a 300 mg à noite, com posterior aumento para três vezes ao dia e com dose máxima de 3.600 mg ao dia. Nos cenários mais refratários, modalidades físicas, como estimulação elétrica cutânea e/ou procedimentos intervencionistas com órteses ou próteses, podem ser indicadas. A suplementação de micronutrientes carece de maiores dados estatísticos, não sendo, portanto, aplicada na prática clínica baseada em evidências.

Vale mencionar que o paciente oncológico que adquiriu algum déficit crônico, como uma marcha anormal e/ou déficits de mobilidade, deve ser encaminhado para reabilitação e exercício terapêutico direcionado, que pode melhorar o controle e o equilíbrio postural, elementos essenciais na prevenção de quedas.

Fluxograma

**VEJA ESSE CONTEÚDO NA ÍNTEGRA
ACESSANDO A OC ACADEMIA:
<http://ocacademia.com>**

