

Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos. O ponto de vista do dermatologista*

Cutaneous adverse reactions to chemotherapy with taxanes.

The dermatologist's point of view

Aline Donati¹

Luiz Guilherme Martins Castro²

Resumo: Taxanos são drogas quimioterápicas cada vez mais utilizadas no tratamento adjuvante de um grande número de cânceres, principalmente câncer de mama e de pulmão. Os efeitos colaterais não cutâneos mais importantes e limitantes do uso destas drogas são neutropenia e mucosite. Os efeitos colaterais cutâneos, além de muito frequente, interfere de forma importante na qualidade de vida dos doentes. Não existem tratamentos totalmente eficazes, mas algumas orientações podem diminuir os sintomas e prevenir recidivas em novas sessões de quimioterapia.

Palavras-chave: Erupção por droga; Paclitaxel; Quimioterapia; Taxóides; Toxicidade de drogas

Abstract: Chemotherapy with taxanes has recently become part of the treatment for many advanced neoplastic diseases, specially breast and lung cancer. Their main noncutaneous adverse reactions include neutropenia and mucositis, which eventually lead to drug discontinuation. Cutaneous adverse reactions are frequent and significantly interfere with the patient's quality of life. Treatments are poorly effective, but special recommendations may improve symptoms and prevent relapses requiring drug rechallenge.

Keywords: Drug Eruptions; Drug Therapy; Cutaneous adverse reactions; Paclitaxel; Taxoids

INTRODUÇÃO

Taxanos (TXN) são drogas utilizadas para tratar vários tipos de câncer, como os de mama e pulmão. Existem 2 tipos de TXN no Brasil: paclitaxel (PCX) (Taxol[®]) e docetaxel (DCX) (Taxotere[®]). Os efeitos colaterais mais comuns destas drogas são neutropenia e mucosite. Apresentam modo de ação similar, mas perfil distinto de efeitos colaterais cutâneos (ECC).¹ Com o intuito de familiarizar dermatologistas com este tipo de reação, que irá se tornar mais frequente com a maior utilização dos TXN, relatamos 4 casos acompanhados em um consultório dermatológico.

RELATO DOS CASOS

1- Doente feminina, 54 anos, após 4 anos de tratamento de câncer de mama, com mastectomia e

quimioterapia (QT) com outras drogas, apresentou metástases óssea e hepática, sendo iniciada nova QT com PCX e carboplatina. Depois de 2 meses, apresentou eritema e hiperemia, no dorso das mãos e face, e disestesia, tipo queimação, nestes locais (Figura 1). Usou hidratante e fotoprotetor e foi orientada a evitar exposição solar. Após 2 meses, tendo em vista a intensidade dos ECC, foi trocado PCX por DCX, com grande melhora dos sintomas. Após 2 ciclos da nova droga, desenvolveu flebite no local da infusão com hiperpigmentação linear, seguindo o trajeto venoso (Figura 2). As lesões elementares deste segundo episódio eram semelhantes às observadas no primeiro. Foi tratada com cremes de tretinoína/hidroquinona/fluocinolona na face e de ácido glicólico/hidroqui-

Recebido em 22.12.2009.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 11.07.2010.

* Trabalho realizado na Oncoderma Oncologia Cutânea – São Paulo (SP), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Médica dermatologista do Serviço de Check-up do Laboratório Fleury (Fleury Medicina e Saúde) – São Paulo (SP), Brasil.

² Doutor em Medicina – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) - Responsável pelo Setor de Dermatologia do Laboratório Fleury (Fleury Medicina e Saúde) – Diretor-clínico da Oncoderma Oncologia Cutânea – São Paulo (SP), Brasil.



FIGURA 1: Eritema, hiperchromia e disestesia em dorso de mão após 2 meses de quimioterapia com paclitaxel e carboplatina

nona e heparinoide para o antebraço, além de fotoproteção. Após 30 dias relatou grande melhora. Com novo ciclo de DCX, o quadro da face reativou, com eritema, descamação e hiperpigmentação. Foi orientada a manter o mesmo tratamento até o término da QT. Onze meses após esta última visita, referiu ter suspenso a QT com TXN. Apresentava melasma e hiperpigmentação moteada na face, supostamente residuais dos processos anteriores.

2- Doente masculino, 84 anos, depois de 3 meses de QT com PCX e carboplatina por câncer de pulmão, apresentou paroníquia nos 2 háluces. Foram observadas onicólise e inflamação do leito e tecido periungueal subjacente. As lâminas estavam espessadas e amareladas (Figura 3). Foi realizada avulsão das unhas, que tinham a maior parte de sua área descolada. No leito, havia eritema e tecido de granulação.



FIGURA 2:
Hiperpigmentação sobre flebite ocorrida após 2 ciclos de docetaxel



FIGURA 3: Lâminas ungueais espessadas e amareladas associadas a onicólise e a inflamação do leito ungueal e tecido periungueal após 3 meses de quimioterapia com paclitaxel e carboplatina

Após 40 dias da cirurgia, voltou ao consultório referindo ter completado a QT. As unhas e o tecido periungueal não apresentavam sinais flogísticos e já era possível observar as unhas em crescimento. O paciente recebeu alta.

3- Doente feminina, 49 anos, depois de 2 meses de mastectomia por câncer de mama, foi submetida à QT com DCX, adriamicina e ciclofosfamida. Após a quarta sessão de QT apresentou eritema e disestesia, tipo queimação, nas mãos, que regrediram em 2 semanas. Após a sessão seguinte, houve recidiva do quadro mais acometimento dos calcanhares (Figuras 4 e 5). Foi tratada com prednisona 0,2 mg/kg/dia por 7 dias, mometasona creme e hidratantes. Houve melhora parcial dos sintomas. A cada nova sessão de QT, apresentava os mesmos sintomas com maior intensidade e melhora menos expressiva ao tratamento.



FIGURA 4: Eritema e disestesia das mãos após 4 ciclos de docetaxel, adriamicina e ciclofosfamida



FIGURA 5: Eritema e disestesia também nos calcanhares (mesmo paciente que figura 4), com piora a cada ciclo de quimioterapia

4 - Doente feminina, 44 anos, apresentou câncer de mama com metástase hepática, sendo iniciada QT com PCX na mesma época. Após 4 meses, apresentou máculas infiltradas e hiperpigmentação no dorso das mãos e dor periungueal nas mãos e pés. Evoluiu com abscesso subungueal no 3º QDE e onicólise local, sendo tratada com prednisona 10mg/dia, clareadores de ácido glicólico/hidroquinona, hidratantes e analgésicos opioides. Apresentou discreta melhora do quadro, mas, após poucos dias, surgiu panarício em 3º e 4º QDD e piora do eritema que, desta vez, acometeu dorso de mãos e face, com sensação de queimação local (Figura 6). O quadro continuou evoluindo, com novas lesões semelhantes nas unhas dos pés e em outros dedos das mãos. O quadro só remitiu, de maneira gradual, após a suspensão da QT.



FIGURA 6: Eritema e disestesia em dorso de mãos, acompanhados de inflamação subungueal em diversos quirodáctilos após 4 meses do uso de quimioterapia com paclitaxel

DISCUSSÃO

Existem 2 tipos de TXN no mercado nacional: PCX e DCX. A diferença entre ambos vem de suas origens: PCX é extraído da casca do tronco da árvore *Taxus brevifolia*, enquanto DCX é obtido das folhas da *Taxus baccata*. Apesar de mecanismo de ação similar (estabilização dos microtúbulos da mitose, impedindo sua desagregação e levando à morte celular), possuem indicação e efeitos colaterais distintos.² Isto pode se dever ao fato de DCX ser mais absorvido pelas células e por ficar retido mais tempo no ambiente intracelular.³

Sinais de toxicidade cutânea são observados em cerca de 65% dos casos e incluem alopecia, reações de hipersensibilidade e alterações ungueais.⁴ A maioria dos casos é tratada pelo oncologista. Por isso, muitos estudos sobre este tema não refletem a visão dermatológica do quadro, descrito sucintamente como “reação cutânea”.

Entre trabalhos publicados em revistas de Dermatologia, destaca-se um de 2008, onde pode ser encontrada uma lista de todas as reações já descritas como secundárias aos taxanos.⁵ Outros textos são relatos ou séries de casos enfocando somente uma faceta dos ECC, como fenômeno de “photo recall”, dermatose pustulosa generalizada, reações esclerodermiformes, eritema pigmentar fixo e eritrodisestesia.^{3,6,7,8,9}

Eritrodisestesia acral ou palmoplantar (EA) é um quadro cutâneo e neurológico peculiar, associado ao uso de TXN, principalmente DCX. Já foi encontrada em pacientes que fizeram uso de PCX ou outros quimioterápicos (citarabina, doxorubicina e 5-fluoracil).¹⁰ Clinicamente, varia de apenas eritema até placas edematosas e acomete, em especial, as regiões acrais. Podem ou não ocorrer sensações disestésicas, quase sempre dolorosas e de intensidade variável.¹¹ Hiperchromia residual é frequente e pode ser tratada com clareadores. A histologia demonstra epiderme espongiótica, com alterações liquenoides, como queratinócitos apoptóticos e atividade de interface. Na derme, nota-se discreto infiltrado inflamatório linfocitário perivascular superficial. Alterações glandulares inespecíficas, como hidradenite neutrofílica écrina, necrose do epitélio secretor e metaplasia sirringoescamosa também são descritas.^{3,4,12}

A causa da EA não é conhecida, mas a afinidade destas drogas pelas glândulas sudoríparas écrinas é aventada.⁴ Características imunocitoquímicas do infiltrado inflamatório e falta de resposta consistente a corticosteroides e anti-histamínicos falam contra origem alérgica da reação.³

Não há fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de EA, nem características que predigam sua intensidade. As reações costumam ocorrer depois do primeiro ciclo do tratamento e são dose-

dependentes, ocorrendo melhora do desconforto durante as recidivas com a diminuição da quantidade de droga administrada. A EA, em geral, resolve-se espontaneamente após 2 semanas, mas recidiva quando a droga é reintroduzida. Para dor limitante, recomenda-se o uso de corticosteroides tópicos ou sistêmicos, elevação das pernas e aplicação de compressas frias.¹¹ Tratamento preventivo com piridoxina foi relatado como benéfico em um estudo. Recomenda-se o resfriamento das regiões acrais durante a infusão do medicamento para diminuir a perfusão local da droga.¹³

Outro ECC característico é o acometimento ungueal.¹⁴ A alteração mais prevalente é a onicomelânose, porém, onicólise, como aqui relatado, é o achado mais estudado. A unha mais acometida é a do hálux, mas existem casos com acometimento de múltiplas unhas ou de todas elas. São considerados fatores de risco: uso de DCX, associação PCX/antraciclinas e uso prolongado (>12 semanas) de PCX.

Em alguns casos, além da onicólise, nota-se inflamação da pele próxima ao hiponíquio e acredita-se que a maior sensibilidade desta porção do aparato

ungueal aos raios ultravioleta possa fazer parte da fisiopatologia da onicólise.¹⁵ O papel exato da radiação UV como desencadeante não está totalmente esclarecido, mas observa-se aumento da incidência deste ECC no verão. Além disso, a proteção solar das unhas com métodos físicos consegue prevenir a recorrência das lesões em ciclos subsequentes de tratamento.

ECC são muito comuns com uso de TXN. Não há números exatos, uma vez que não existem estudos epidemiológicos destas drogas usadas isoladamente, mas estima-se uma incidência de 65%. Estas reações possuem intensidade variável e podem alterar de modo importante a qualidade de vida, sendo fundamentais o alívio dos sintomas e a prevenção das reações. Existem poucos estudos sobre tratamento, deixando os dermatologistas sem muitas evidências científicas em que se basear. Dentre as alterações cutâneas que mais levam os doentes a procurar o dermatologista estão EA e onicólise. Orientações preventivas são úteis para evitar a suspensão do tratamento, e, muitas vezes, são o único modo de tratar os sintomas limitantes das ECC desencadeadas por TXN. □

REFERÊNCIAS

- Hackbarth M, Haas N, Fotopoulou C, Lichtenegger W, Sehouli J. Chemotherapy-induced dermatological toxicity: frequencies and impact on quality of life in women's cancers. Results of a prospective study. *Support Care Cancer*. 2008;16:267-73.
- Marty M, Extra JM, Giacchetti S, Cuvier C, Espie M. Taxoids: a new class of cytotoxic agents. *Nouv Rev Fr Hematol*. 1994;36(Suppl 1):S25-8.
- Eich D, Scharffetter-Kochanek K, Eich HT, Tantcheva-Poor I, Krieg T. Acral erythrodysesthesia syndrome caused by intravenous infusion of docetaxel in breast cancer. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:599-602.
- Cortes JE, Pazdur R. Docetaxel. *J Clin Oncol*. 1995;13:2643-55.
- Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:545-70.
- Ee HL, Yosipovitch G. Photo recall phenomenon: an adverse reaction to taxanes. *Dermatology*. 2003;207:196-8.
- Weinberg JM, Egan CL, Tangoren IA, Li L, Laughinghouse KA, Guzzo CA. Generalized pustular dermatitis following paclitaxel therapy. *Int J Dermatol*. 1997;36:559-60.
- Kupfer I, Balguerie X, Courville P, Chinot P, Joly P. Scleroderma-like cutaneous lesions induced by paclitaxel: A case study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;48:279-81.
- Young PC, Montemarano AD, Lee N, Sau P, Weiss RB, James WD. Hypersensitivity to Paclitaxel manifested as a bullous fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:313-4.
- Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1:225-34.
- Katoh M, Kadota M, Nishimura Y. A Case of Docetaxel-Induced Erythrodysesthesia. *J Dermatol*. 2004;31:403-6.
- Demirçay Z, Gürbüz O, Alpdoğan TB, Yücelten D, Alpdoğan O, Kurtkaya O, et al. Chemotherapy-induced acral erythema in leukemic patients: A report of 15 cases. *Int J Dermatol*. 1997;36:593-8.
- Zimmerman GC, Keeling JH, Lowry M, Medina J, Von Hoff DD, Burris HA. Prevention of docetaxel-induced erythrodysesthesia with local hypothermia. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:557-8.
- Criado PR, Brandt HRC, Moure ERD, Pereira GLS, Sanches JA Jr. Reações tegumentares adversas relacionadas aos agentes antineoplásicos – Parte II. *An Bras Dermatol*. 2010;85:591-608.
- Hussain S, Anderson DN, Salvatti ME, Adamson B, McManus M, Braverman AS. Onycholysis as a Complication of Systemic Chemotherapy. Report of Five Cases Associated with Prolonged weekly Paclitaxel Therapy and Review of the Literature. *Cancer*. 2000;88:2367-71.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA / MAILING ADDRESS:

Luiz Guilherme Martins Castro
 Rua Mato Grosso, 306 - Conjunto 604, Higienópolis
 05011-001 São Paulo (SP) - Brasil
 E-mail: lgmc@dermaclinica.com.br

Como citar este artigo/How to cite this article: Donati A, Castro LG. Efeitos colaterais cutâneos de quimioterapia com taxanos. O ponto de vista do dermatologista. *An Bras Dermatol*. 2011;86(4):755-8.