

5-Fluorouracil induced late peripheral neuropathy. Case report

Neuropatia periférica tardia induzida pelo 5-Fluorouracil. Relato de caso

Marina Flaksman Curi Rondinelli¹, Ismar Lima Cavalcanti², Odiléa Rangel Gonçalves³, Nubia Verçosa⁴

DOI 10.5935/1806-0013.20170035

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Peripheral neuropathy caused by chemotherapeutic drugs is today one of the major limiting factors in cancer pharmacological therapy due to its negative influence in the cancer patient's quality of life. Its incidence varies depending on the pharmacological nature of the therapy used. Peripheral neurotoxicity caused by 5-Fluorouracil was scarcely described, being characterized as rare adverse effect of this drug. The objective of this study is to report a 5-Fluorouracil induced late peripheral neuropathy case treated at the Pain Clinic, with standard care for neuropathic pain.

CASE REPORT: Female patient, 62 years old, undergoing 5-Fluorouracil chemotherapy 2520mg/week in 5 cycles of 360mg/day continuous infusion to treat colorectal cancer. Three months after the end of the cycle she reported burning pain and hand and foot dysesthesia with proximal irradiation and allodynia. She was referred to the Pain Clinic 2 years after the symptoms onset. The treatment started with gabapentin and she was advised to have psychiatric follow-up and physical exercises. The Visual Numeric Scale was used to assess pain. In less than 6 months the patient reported pain improvement with values reduced from 10 to 2.

CONCLUSION: Although uncommon, peripheral neuropathy can occur as permanent toxicity due to 5-Fluorouracil chemotherapy and should be early identified and treated to improve patient's quality of life.

Keywords: Anticonvulsant, Chemotherapy, Chronic pain, Fluorouracil, Gabapentin, Neurotoxicity.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A neuropatia periférica causada por quimioterápicos é hoje um dos principais fatores limitantes do tratamento farmacológico do câncer, devido a sua influência negativa na qualidade de vida do paciente oncológico. Sua incidência varia com a natureza farmacológica da terapia utilizada. A neurotoxicidade periférica causada pelo 5-Fluorouracil foi pouco descrita, sendo caracterizada como efeito adverso raro deste quimioterápico. O objetivo deste estudo foi relatar um caso de neuropatia periférica tardia induzida por 5-Fluorouracil atendido na Clínica de Dor com tratamento padrão para dor neuropática.

RELATO DO CASO: Paciente do sexo feminino, 62 anos, submetida a quimioterapia com 5-Fluorouracil protocolo 2520mg/semana em 5 ciclos de infusão contínua de 360mg/dia para tratamento de câncer colorretal. Três meses após o fim do ciclo apresentou dor em queimação e disestesia em mãos e pés, com irradiação proximal e alodínea. Foi encaminhada à clínica de dor 2 anos após o começo dos sintomas. Iniciou-se o tratamento com gabapentina e foi orientada a fazer acompanhamento psiquiátrico e realizar exercícios físicos. Para a avaliação da dor foi utilizada a escala visual numérica. Em menos de 6 meses a paciente referiu melhora da dor com redução de valores de 10 para 2.

CONCLUSÃO: Apesar de incomum, a neuropatia periférica pode ocorrer como toxicidade permanente da quimioterapia com 5-Fluorouracil e deve ser precocemente identificada e tratada para proporcionar melhora da qualidade de vida do paciente.

Descritores: Anticonvulsivante, Dor crônica, Fluorouracil, Gabapentina, Neurotoxicidade, Quimioterapia.

INTRODUÇÃO

A neurotoxicidade periférica da quimioterapia para tratamento do câncer é relativamente comum e esse efeito pode ser considerado um dos principais limitantes da utilização de alguns quimioterápicos. A neuropatia compromete intensamente a vida diária, dificulta o manuseio de objetos, a alimentação, o trabalho, a higiene pessoal e está associado também a grande sofrimento psíquico¹.

O antimetabólico fluoropirimidínico 5-Fluorouracil (5-FU) começou a ser utilizado clinicamente como agente anticâncer há 40 anos. Hoje é comumente empregado como componente da quimioterapia para grande variedade de malignidades epiteliais². O seu espectro de toxicidade difere de acordo com o protocolo de administração e os efeitos adversos mais comuns são estomatite, diarreia, mielossupressão e toxicidade cutânea. A neurotoxicidade é bem menos frequente (incidência de 2 a 5%)³. A síndrome geralmente descrita é central, com disfunção cerebelar aguda, caracterizada por ataxia, que pode

1. Hospital da Lagoa - Departamento de Anestesiologia; Universidade Federal do Rio de Janeiro/Pós-Graduação em Dor e Cuidados Paliativos Oncológicos, RJ, Brasil.

2. Universidade Federal Fluminense, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia Geral e Especializada, Niterói, RJ, Brasil.

3. Universidade Estadual do Rio de Janeiro. Corresponsável pela Clínica de Dor do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

4. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Departamento de Cirurgia. Coordenadora do Curso de Especialização em Dor e Cuidados Paliativos Oncológicos, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 04 de agosto de 2016.

Aceito para publicação em 16 de fevereiro de 2017.

Conflito de interesses: não há – Fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255 – Cidade Universitária

21941-913 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: rondinelli.marina@gmail.com

ser acompanhada de fraqueza muscular, paralisia bilateral do nervo oculomotor e sinais de acometimento do primeiro neurônio motor. Esses sintomas são usualmente reversíveis a partir da interrupção do uso do quimioterápico².

A neurotoxicidade periférica é comum após a administração de 5-FU em combinação com agentes que sabidamente produzem neuropatia periférica cumulativa, como os derivados platínicos (p. ex.: oxaliplatina). No câncer colorretal, os protocolos que utilizam 5-FU/LV (leucovorin) mais oxaliplatina são atualmente considerados padrão para a terapia de primeira linha tanto adjuvante como paliativa⁴.

Até a presente data, os casos de neuropatias periféricas induzidas por 5-FU como terapia isolada foram raramente descritos⁵.

O objetivo deste estudo foi relatar um caso de neuropatia periférica tardia e persistente após quimioterapia exclusivamente com 5-FU.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 62 anos, com história de câncer de reto diagnosticado há 4 anos. Apresentava como queixa principal dor em queimação nos membros superiores e inferiores (MMII e MMSS). O tratamento do câncer foi realizado por meio de radioterapia associada a quimioterapia com 5-FU - protocolo 2.520mg/semana em 5 ciclos de infusão contínua de 360mg/dia - com sucesso. Três meses após o término da quimioterapia, queixava-se de dor em queimação, intensa e contínua em mãos e pés, associada a parestesia e alodínea. Esses sintomas pioravam com o estresse emocional.

Foi encaminhada pelo serviço de oncologia ao ambulatório da clínica de dor dois anos após o início dos sintomas dolorosos. Encontrava-se muito abatida e deprimida. Ao exame físico apresentava dor em queimação em braços e pernas, que se estendia até os ombros e pelve. Marcha normal, força e reflexos superficiais e profundos preservados em MMI e MMSS. Sem sinais de irritação meníngea. Parestesia nas pontas dos dedos das mãos e regiões de alodínea se estendendo pelos quatro membros. DN4 5 em 10 (queimação, formigamento, agulhada e dor à escovação). A intensidade da dor avaliada pela escala visual numérica (EVN) foi 10, score máximo. Não apresentava pontos dolorosos miofasciais. A ressonância nuclear magnética da coluna lombossacral evidenciava pequenos abaulamentos discais em L₄-L₅ e L₅-S₁ sem alterações mais significativas.

Apesar de não ser frequente, após terapia com apenas 5-FU, aventou-se a possibilidade do diagnóstico de neuropatia tardia induzida por quimioterápico. Foram descartadas outras causas de neuropatia periférica, tais como o diabetes *mellitus*, a deficiência de vitamina B₁₂, as doenças autoimunes, as infecções e traumas.

Iniciou-se o tratamento com gabapentina (300mg a cada 8h, total de 900mg/dia), além de orientação para a realização de atividades físicas regulares.

Na segunda consulta, com intervalo de 2 meses, a paciente referia prática irregular de caminhadas e uso regular de gabapentina, relatando melhora de 50% na dor (EVN=5). Apresentava-se ansiosa, com queixas de flutuações de humor. Foi encaminhada à Psiquiatria e a dose noturna de gabapentina foi aumentada para 600mg (total 1200mg/dia).

Na terceira consulta, também com intervalo de 2 meses, a paciente encontrava-se mais bem disposta, com uso regular de gabapentina (300-300-600mg) associado a fluoxetina (20mg/dia) e alprazolam

(2mg) à noite. Praticava exercícios regulares de hidroginástica e caminhadas. Ao exame físico apresentava parestesia em mãos e pés sem irradiação e sem alodínea (EVN=2).

A paciente continua em acompanhamento na clínica de dor, com períodos de melhora e de piora dos sintomas e do estado emocional. Persiste em uso contínuo de gabapentina e em acompanhamento pela Psiquiatria.

DISCUSSÃO

A neuropatia periférica é comumente reportada como frequente complicação da terapia sistêmica combinada de 5-FU com análogos platínicos, apresentando incidência de até 90%¹. Porém, a incidência e a gravidade da neurotoxicidade parece estar associada ao uso das platinas isoladamente, ou seja o acometimento neuropático periférico se daria independentemente do uso do 5-FU como adjuvante². Além disso, a grande maioria dos casos relatados de neurotoxicidade causada pelo 5-FU isolado são quadros neuropáticos centrais e reversíveis após a interrupção do tratamento⁶.

Provavelmente por estas razões, no presente caso, o diagnóstico de neuropatia periférica persistente tardia associada à quimioterapia com 5-FU, foi por muito tempo negligenciado, tendo como consequência o agravamento do quadro.

Entretanto, por meio de revisão bibliográfica documentada e, após serem descartadas outras causas de neuropatia periférica, questionou-se sobre a possibilidade do caso em questão tratar-se de um quadro raro secundário à quimioterapia utilizada.

Argyriou et al.⁷ realizaram ensaio clínico com 150 pacientes tratados com os protocolos Folfox (oxaliplatina + 5-FU) ou Xelox (oxaliplatina + capecitabina), acompanhados durante 18 meses e avaliados, comparativamente, quanto ao aparecimento de sintomas de neurotoxicidade. Não foi observada diferença significativa na incidência de neurotoxicidade aguda (84,4% no grupo Folfox e 79,5% no grupo Xelox). Entretanto, o protocolo Folfox mostrou incidência aumentada de neurotoxicidade crônica em comparação com o Xelox (83,1% versus 60,3%). Além de maior incidência, os pacientes tratados com Folfox apresentaram neuropatia periférica crônica mais intensa.

Esses achados sugerem envolvimento do 5-FU no desenvolvimento de neurotoxicidade periférica induzida por quimioterápicos combinadas⁷.

No caso relatado, foi observada a presença de neurotoxicidade crônica apenas com o uso do 5-FU.

Stein et al.³ relataram dois casos de pacientes que desenvolveram neuropatia periférica associada à terapia com 5-FU. Ambos os pacientes foram submetidos à radiação pós-operatória e 5-FU em *bolus* endovenoso no primeiro dia e nos últimos 3 dias de radiação. Seis semanas depois receberam quimioterapia adjuvante com 5-FU + levamisole em 3 doses diárias por 5 dias consecutivos por mês.

Durante a quimioterapia, o primeiro paciente desenvolveu dor nas pernas com fraqueza a dorsiflexão e diminuição de sensibilidade tátil e vibratória. Estudos neurofisiológicos foram consistentes com o diagnóstico de polineuropatia desmielinizante envolvendo principalmente as fibras calibrosas. A terapia adjuvante foi interrompida, com estabilização dos sintomas. Após 3 meses, esse paciente apresentou metástases hepáticas e foi reintroduzida a quimioterapia com 5-FU/LV por 5 dias consecutivos. Na primeira infusão, o paciente

já apresentava deterioração neurológica sintomática, confirmada por exame físico e estudo neurofisiológico, sendo necessário descontinuar o tratamento³.

O segundo paciente queixou-se de dor e fraqueza em MMII após 6 meses de ciclos mensais com 5-FU/LV. O exame neurológico revelou ausência de alterações distais em reflexos tendinosos profundos, porém com diminuição de sensibilidade tátil e vibratória e ataxia. Estudos neurofisiológicos mostravam polineuropatia desmielinizante de fibras grossas³.

Werbrouck, Pauwels e De Bleeker⁵ relataram um caso de neuropatia periférica associada a quimioterapia exclusivamente com 5-FU. Nesse paciente, a síndrome se desenvolveu tardiamente, após o término do último ciclo da medicação.

As características da neuropatia relatadas por Stein et al.³ e Werbrouck, Pauwels e De Bleeker⁵ são semelhantes às do presente estudo. Vale ressaltar que, corroborando com os resultados do presente estudo, os sintomas também foram irreversíveis, mesmo após a interrupção do tratamento. Essa característica sugere uma possível lesão subclínica das fibras nervosas durante a quimioterapia.

A neurotoxicidade crônica induzida pela oxaliplatina é muito bem documentada e demonstrada em diversos estudos na literatura⁷. Sua profilaxia e tratamento vêm sendo estudados em esquemas farmacológicos promissores que já foram descritos. A paciente do presente estudo apresentou resposta satisfatória à administração de gabapentina, que também é utilizada no tratamento da neuropatia induzida por oxaliplatina, como descrito nos estudos de Grothey⁴. Essa associação abre espaço para uma comparação entre as fisiopatologias

responsáveis por cada um dos contextos clínicos e à utilização de esquemas semelhantes de tratamento.

CONCLUSÃO

Apesar da neurotoxicidade do 5-FU ser classicamente associada a um acometimento do sistema nervoso central, os profissionais envolvidos na terapia do paciente oncológico devem estar atentos também para uma possível ligação entre o 5-FU e um quadro de doença desmielinizante periférica.

REFERÊNCIAS

1. Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1999-2007.
2. Saif MW, Wilson RH, Harold N, Keith B, Dougherty DS, Grem JL. Peripheral neuropathy associated with weekly oral 5-fluorouracil, leucovorin and eniluracil. *Anticancer Drugs*. 2001;12(6):525-31.
3. Stein ME, Drumea K, Yarnitsky D, Benny A, Tzuk-Shina T. A rare event of 5-Fluorouracil-associated peripheral neuropathy: a report of two patients. *Am J Clin Oncol*. 1998;21(3):248-9.
4. Grothey A. Clinical management of oxaliplatin-associated neurotoxicity. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5(Suppl 1):S38-46.
5. Werbrouck BF, Pauwels WJ, De Bleeker JL. A case of 5-fluorouracil-induced peripheral neuropathy. *Clin Toxicol*. 2008;46(3):264-6.
6. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(7):872-82.
7. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, et al. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-Fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3116-22.