NEUROTOXICIDADE

MY CARE

Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

APCL
ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA CONTRA A LEUCEMIA
Desde 2002

Johnson & Johnson

NEUROTOXICIDADE

1| O QUE É?

A neurotoxicidade é um efeito secundário que pode ocorrer em 20-80% dos doentes com Mieloma Múltiplo, dependendo do tratamento utilizado. Com os novos medicamentos (CAR-T e anticorpos biespecíficos), a neurotoxicidade tornou-se mais frequente mas geralmente reversível com tratamento adequado.

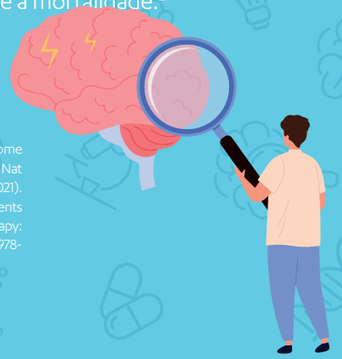
A síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunológicas (ICANS) é um evento neurotóxico que pode ocorrer após o tratamento com certas terapias imunológicas.[1]

DOIS TIPOS PRINCIPAIS DE NEUROTOXICIDADE NO MIELOMA:

1. Neuropatia Periférica (mais comum) - Ocorre em 30-80% com inibidores de proteossomas - Formigueiro e dormência nas mãos/pés - Geralmente melhora com ajuste de dose.

2. ICANS (com novos tratamentos) - Ocorre em 10-20% com CAR-T/biespecíficos - Confusão, alterações da fala - Pode surgir nos primeiros dias após o tratamento ou mais tardiamente - Necessita vigilância hospitalar.

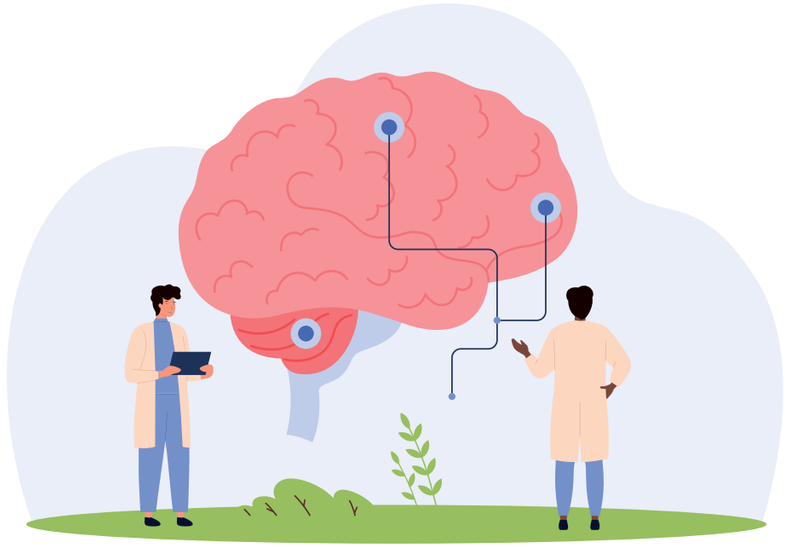
Embora estas toxicidades sejam na maioria das vezes geríveis e reversíveis com cuidados de suporte adequados, podem ser fatais e requerem vigilância estreita e tratamento imediato. O reconhecimento atempado destas toxicidades e a intervenção precoce reduzem a morbilidade e a mortalidade.[2]



Referências: 1. Morris EC, *et al*. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy Nat Rev Immunol 2022;22:85–96; **2.** Santomasso BD *et al*. (2021). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy: ASCO Guideline. Journal of Clinical Oncology, 39(35); 3978-3992

2| QUAL É A CAUSA?

- A neurotoxicidade é um distúrbio caracterizado por um processo patológico que envolve o sistema nervoso central (SNC). Ocorre após qualquer tratamento com células efetoras imunológicas que resulta na ativação ou envolvimento de células T endógenas ou perfundidas e/ou outras células efetoras do sistema imunitário. Pode provocar danos temporários ou permanentes e variar entre formas ligeiras até manifestações graves.
- As toxicidades neurológicas ocorrem mais frequentemente em conjunto com a síndrome de libertação de citocinas (SLC) ou após a sua resolução, mas também podem ocorrer de forma independente.[1]
- A fisiopatologia da neurotoxicidade é ainda pouco clara, no entanto acredita-se que esteja relacionada com a libertação de citocinas pró-inflamatórias, a possibilidade de infiltração e a perturbação da barreira hematoencefálica com subsequente dano nas células neuronais.[2]



Referências: 1. Salvaris R, *et al*. Pers Med. 2021;11(5):355; **2.** Morris, E.C., *et al*. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. Nat Rev Immunol 22, 85–96 (2022). https://doi.org/10.1038/s41577-021-00547-6.

3| O QUE É ESPERADO SENTIR?

A neurotoxicidade pode surgir de forma leve, moderada ou grave, geralmente nos primeiros dias após os tratamentos. Os sintomas/sinais mais comuns são:

1. Neuropatia periférica

- É mais comum com quimioterapias e fármacos imunomoduladores.
- Os nervos periféricos podem ficar danificados, causando sintomas como:
  - Dormência ou formigueiro (parestesias) nos pés e mãos.
  - Dor tipo sensação de queimadura.
  - Diminuição da força muscular.
- Muitas vezes melhora com o ajuste da dose ou a troca da medicação.[1,2]

2. Neurotoxicidade central (cérebro e medula espinhal)

- **Surge sobretudo com novas imunoterapias:**
  - CAR-T.
  - Anticorpos biespecíficos.

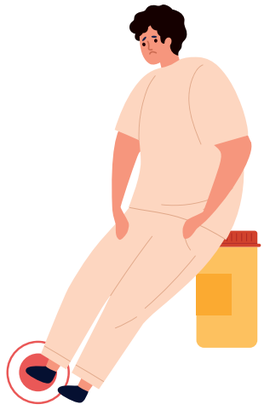
QUANDO SURGEM OS SINTOMAS:

Neuropatia Periférica (Inibidores de proteossomas/ Agentes imunomoduladores):

- Início: Geralmente após 2-3 ciclos (6-9 semanas).
- Pico: Por volta do 5º ciclo.
- Reversibilidade: 60-80% melhora após parar/ reduzir.

ICANS (CAR-T/Biespecíficos):

- Início: 2-10 dias após infusão.
- Pico: Dias 3-5.
- Duração: Média de 4-8 dias.
- Recuperação: > 95% recupera completamente.



Referências: 1. Moreau P *et al*. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. Lancet Oncology. 2011;12(5):431–440; **2.** Cavaletti G *et al.* Peripheral neuropathy during bortezomib treatment of multiple myeloma: a review of recent studies. Leuk Lymphoma. 2010 Jul;51(7):1178-87.

- **Os principais sintomas são:**
  - Confusão, desorientação, agitação, alucinações, ansiedade ou perda de memória.
  - Dores de cabeça.
  - Lentificação motora, perda de equilíbrio, descoordenação motora e/ou tremores.
  - Dificuldade em falar ou fala arrastada.
  - Dificuldade na construção de frase mais coerentes.
  - Dificuldade em ler, escrever e compreender palavras.
  - Alterações da personalidade, que podem incluir estar menos falador, desinteresse em atividades e redução da expressão facial.[1-3]
  - Alteração no estado de consciência (sonolência, dificuldade em despertar), resposta lenta a estímulos.
  - Em casos mais graves podem surgir convulsões, fraqueza motora, edema cerebral e coma.[2]
- **Sinais de alerta precoce (procure ajuda imediata):**
  - Alterações na caligrafia (sinal muito precoce!).
  - Tremor fino das mãos.
  - Dificuldade em contar de 100 para 0 de 10 em 10.
  - Confusão sobre o dia/local onde está.
  - Sonolência excessiva.[1]

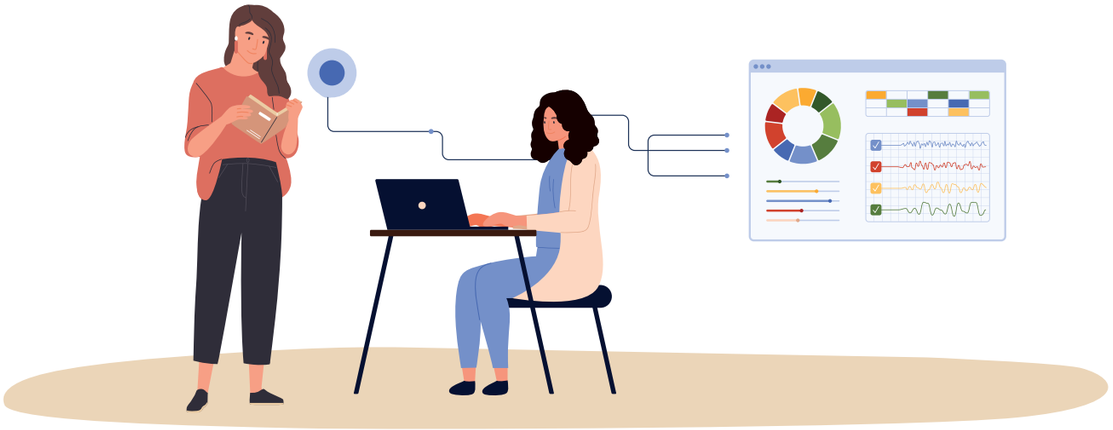
A maioria dos casos é ligeira e reversível, mas precisa de atenção médica imediata.[2]

Referências: 1. Lee DW *et al*. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells. Biology of Blood and Marrow Transplantation. 2019;25(4):625–638; **2.** Morris, E.C. *et al.* Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy. 2022. Nat Rev Immunol 22, 85–96.

4| O QUE POSSO FAZER PARA PREVENIR ESTES SINTOMAS?

A autovigilância/vigilância por parte do cuidador é muito importante. A identificação precoce e a comunicação à equipa de saúde permitem uma intervenção rápida e adequada, minimizando o risco de progressão dos sintomas. É, por isso, fundamental procurar atendimento médico imediato caso surjam sinais ou sintomas de toxicidade neurológica.[1]

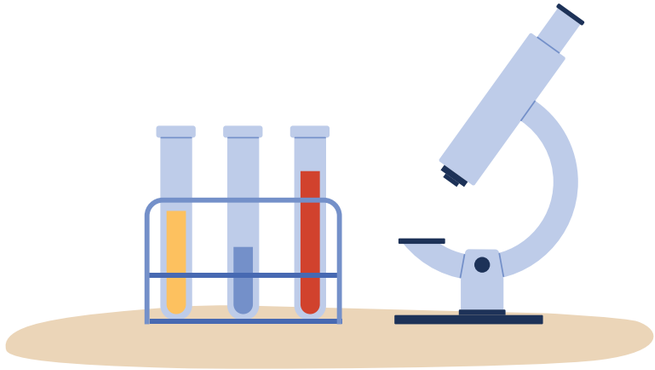
1. Colaborar na realização da avaliação neurológica, executada pela equipa de saúde, antes do início do tratamento, incluindo a aplicação da escala ICE (Escala de Pontuação de Encefalopatia de Células Efetoras Imunes); (tabela 1). Esta avaliação deverá manter-se de forma consistente durante o tratamento. A gestão da ICANS é baseada no grau de toxicidade apresentado, ou seja, de acordo com os sinais/sintomas presentes (tabela 2).
2. Estar esclarecido acerca dos sinais e sintomas de toxicidade neurológica e quando procurar assistência junto da equipa de saúde.
3. Definir antecipadamente onde e quem consultar em caso de alteração do seu estado de saúde, nomeadamente o seu cuidador informal.
4. Não conduzir, nem utilizar ferramentas ou manobrar máquinas durante o tempo indicado pelo seu médico/enfermeiro.



5. Ler o folheto informativo do medicamento.
6. Fazer-se acompanhar do cartão do doente que deverá ser entregue pela equipa de saúde, onde constam informações sobre o tratamento e os sinais de alarme.

Caso o cuidador identifique algum destes sintomas/sinais são necessários cuidados imediatos que podem ser úteis para garantir a segurança do doente:

- Manter o doente num local seguro, calmo e bem iluminado.
- Evitar que o doente se levante sozinho, se estiver confuso ou "tonto".
- Não administrar medicamentos adicionais sem indicação médica.
- Registar os sintomas observados, incluindo a hora de início e sua evolução.
- Se possível, o doente deve manter-se acompanhado.[1,2]



Referência: 1. Crombie JL *et al.* Consensus recommendations on the management of toxicity associated with CD3×CD20 bispecific antibody therapy. Blood. 2024;143(16):1565–1575; **2.** Santos C *et al.* CAR-T em hemato-oncologia: otimizar o cuidado ao longo do percurso do doente. Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa. 2025.

4| O QUE POSSO FAZER PARA PREVENIR ESTES SINTOMAS?

Tabela 1. Escala ICE (Encefalopatia de Células Efetoras Imunes)

Domínio	Critério	Pontuação
Orientação	Ano Mês Cidade Hospital	**4 pontos** (1 ponto por cada item)
Nomeação	Identificar 3 objetos	**3 pontos** (1 ponto por cada item)
Execução de ordens	Capacidade para realizar uma ordem específica (p.ex: feche os olhos e mostre a língua)	**1 ponto**
Escrita	Capacidade para escrever uma frase	**1 ponto**
Atenção	Capacidade para contar de 100 a 0 de 10 em 10	**1 ponto**
TOTAL		**10 ponto**

Tabela 2. Classificação da ICANS em adultos de acordo com a ASTCT (Sociedade Americana de Transplante e Terapia Celular)

Domínio	**Grau 1** (sintomas ligeiros, consegue fazer atividades diárias)	**Grau 2** (sintomas moderados, precisa de ajuda)	**Grau 3** (sintomas graves, necessita hospitalização)	**Grau 4** (risco de vida, cuidados intensivos)
***Score* ICE**	7-9	3-6	0-2	0 (doente não despertável)
Nível de consciência	Desperta espontaneamente	Desperta à voz	Desperta só ao toque	Não desperta ou é necessária estimulação vigorosa para despertar
Convulsão	N/A	N/A	Qualquer convulsão clínica (focal ou generalizada) que se resolve rapidamente (< 5 minutos) ou convulsões não convulsivas no EEG que se resolvem com intervenção	Convulsão prolongada (> 5 min) ou várias convulsões sem retorno à linha de base entre elas
Alterações motoras	N/A	N/A	N/A	Fraqueza motora acentuada (hemiparesia ou paraparésia)
Hipertensão intracraniana/ edema cerebral	N/A	N/A	Edema focal/ local em exame de imagem	Edema cerebral difuso em exame de imagem: postura de descerebração; ou descorticação, ou paralisia do VI par craniano, ou papiledema, ou tríade de *Cushing*

Referência: 1. Santos C *et al.* CAR-T em hemato-oncologia: otimizar o cuidado ao longo do percurso do doente. Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa. 2025.

5| ONDE POSSO ENCONTRAR ORIENTAÇÃO?

A equipa de saúde que o acompanha é a sua maior fonte de apoio -
sempre que possível dirija-se ao seu centro de referência e contacte o seu médico e/ou o seu enfermeiro.

6| OUTROS APOIOS

L.P.C.C.: Liga Portuguesa Contra o Cancro

A.P.C.L.: Associação Portuguesa Contra a Leucemia

A.D.L.: Associação de Apoio aos Doentes com Leucemia e Linfoma

A.P.L.L.: Associação Portuguesa de Leucemias e Linfomas

I.M.F.: International Myeloma Foundation

I.A.S.P: International Association for the Study of Pain

M.M.R.F.: Multiple Myeloma Research Foundation

M.P.E.: Myeloma Patients Europe

S.P.H.: Sociedade Portuguesa de Hematologia

Grupo Mieloma Múltiplo Portugal

AEOP: Associação de Enfermagem Oncológica Portuguesa

7| IDEIAS-CHAVE

- **A neurotoxicidade** é um efeito colateral que afeta o sistema nervoso (cérebro, medula espinhal e nervos) e pode ocorrer com alguns tratamentos do mieloma múltiplo, como quimioterapia, terapias-alvo, anticorpos biespecíficos e imunoterapia.[1]
- **No mieloma, a neurotoxicidade pode aparecer como:**
  - Neuropatia periférica (formigueiro, dormência, dor e/ou fraqueza nas mãos e pés).
  - Alterações cognitivas ("névoa mental", dificuldade de memória ou concentração).
  - Tremores, dificuldades de coordenação.
  - Convulsões ou confusão mental (ocorre mais raramente, geralmente com imunoterapias como CAR-T ou anticorpos biespecíficos).
- **A neurotoxicidade** ocorre porque alguns medicamentos usados no mieloma podem:
  - Lesar fibras nervosas (inibidores proteossoma, imunomoduladores).
  - Alterar a função cerebral temporariamente devido à inflamação ou à resposta imune exagerada (ex.: CAR-T, anticorpos biespecificos).
- O diagnóstico precoce depende de mudanças subtis (ex: pequenas alterações da fala, lapsos de memória e/ou de atenção).
- Uma avaliação inicial bem documentada com o questionário ICE e reavaliações frequentes são essenciais.
- O doente e o cuidador devem estar capacitados para a avaliação de sinais/sintomas e sobre como atuar.
- O doente deve ser detentor do "**cartão de doente**" onde consta a informação relevante para a continuidade dos cuidados de saúde.

8| PERGUNTAS FREQUENTES

- **A neurotoxicidade é reversível?**

  Pode ser. Em grande parte dos casos, os sintomas desaparecem com o tratamento adequado e a suspensão temporária da terapêutica. Em casos graves, a recuperação pode demorar mais tempo.

- **Pode voltar a acontecer noutros ciclos?**

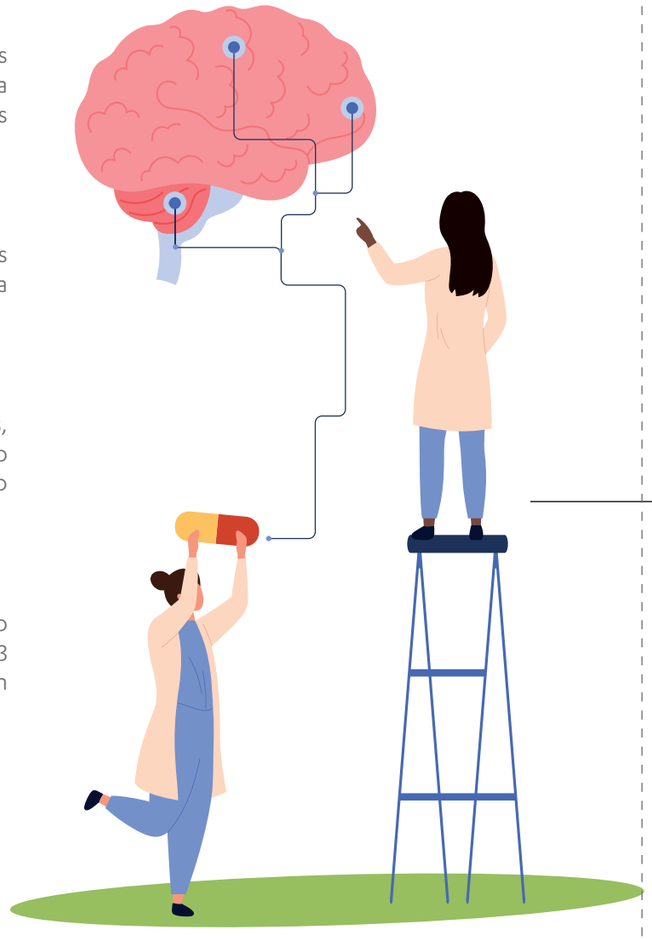
  Sim, pode. A vigilância deve continuar em todos os ciclos de tratamento, mesmo que o primeiro tenha sido bem tolerado.

- **Existe forma de prevenir?**

  Alguns centros utilizam medicamentos preventivos, como corticosteroides ou antiepiléticos, dependendo do risco individual do doente. No entanto, a prevenção total nem sempre é possível.

- **O tratamento pode ser descontinuado?**

  Sim, pode. O tratamento deve ser descontinuado permanentemente caso surjam sintomas de Grau 3 de forma recorrente ou na primeira ocorrência de um sintoma de Grau 4.



9| GLOSSÁRIO

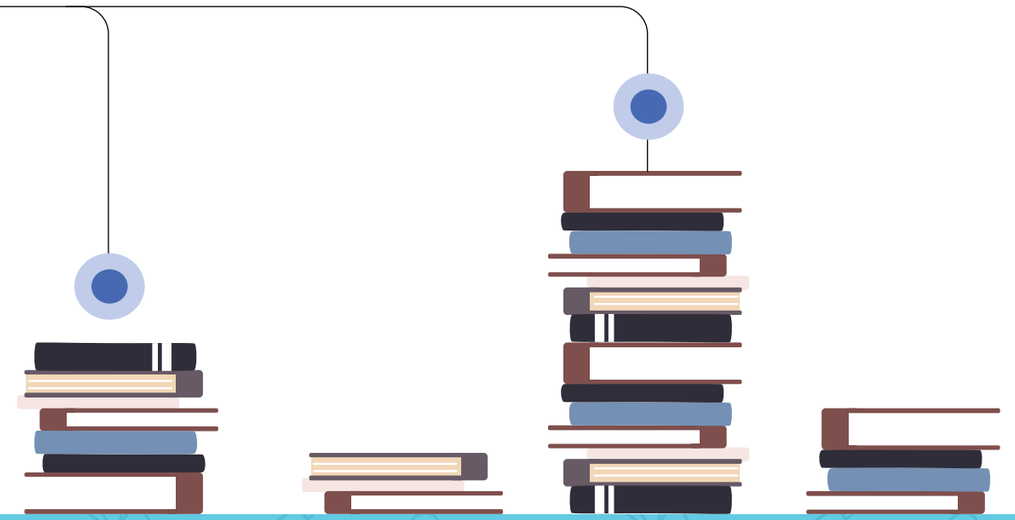
ICANS: Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunes

CAR-T: Células T recetoras de antigénio quimérico. O tratamento com células CAR-T é um procedimento inovador na área da imunoterapia que utiliza células do próprio sistema imunológico do doente, neste caso, os linfócitos T, que são reprogramados para que reconheçam e ataquem especificamente as células tumorais.

SLC: Síndrome de Libertação de Citocinas (CRS: *Cytokine Release Syndrome*). Trata-se de uma resposta inflamatória sistémica, com libertação massiva de citocinas e uma resposta imune exacerbada.

Escala ICE: Escala de Pontuação de Encefalopatia de Células Efetoras Imunes. É uma ferramenta importante para monitorizar a toxicidade neurológica.

Células efetoras: São células que desempenham um papel ativo na resposta imunológica, realizando ações como eliminar agentes patogénicos, libertar substâncias inflamatórias ou regular a resposta imune.



NEUROTOXICIDADE

O QUE VAI ENCONTRAR NESTE LIVRO

O que é? | Qual é a causa? | O que é esperado sentir?
O que posso fazer para prevenir estes sintomas? | Onde posso encontrar orientação?

O Projeto My Care em associação com a AEOP gostaria de agradecer à Enfermeira Ana Paula Amorim e Enfermeira Inês Claro pela revisão deste livro.

Este material do projeto "My Care" é propriedade da Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. e foi validado cientificamente pelo Dr. Dino Luís.

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Lagoas Park, Edifício 9, 2740 – 262 Porto Salvo | Portugal | www.innovativemedicine.jnj.com/portugal
Sociedade por quotas | Matriculada na Conservatória do Registo Comercial de Oeiras,
sob n.º 10576 | Capital Social €2.693.508,64 | N.º Contribuinte 500 189 412
Material elaborado em fevereiro de 2026 | CP-553122