

PREVENÇÃO E MANEJO DA TOXICIDADE E EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELA OXALIPLATINA NO TRATAMENTO DE CÂNCER COLORRETAL

YOSHIKAWA, Cindy Naomi; ROTEA, William

cindy_n_y@yahoo.com.br

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

Resumo: *O câncer colorretal é um dos mais comuns no mundo, sendo que metástase pode ser desenvolvida por metade dos pacientes e o prognóstico é pobre. O objetivo deste artigo é, através da revisão bibliográfica, discutir sobre os efeitos tóxicos causados pela oxaliplatina e apresentar propostas dadas para manejo e prevenção da toxicidade. A oxaliplatina é um derivado da platina de terceira geração utilizada no tratamento deste tipo de câncer, em monoterapia ou em associação. O fator dose-limitante da oxaliplatina é a neurotoxicidade cumulativa, que causa muito desconforto ao paciente. Além disso, mielossupressão, náuseas, vômitos, nefrotoxicidade, neuropatias periféricas, disestesias, parestesias, diarreia, espasmos na mandíbula, câimbras musculares, neuromiotonia, espasmos tetânicos, tensão muscular prolongada, fasciculações musculares. Medidas para prolongar a sobrevivência, melhorar a qualidade de vida e diminuir os efeitos tóxicos são estudadas. Dentre as alternativas propostas estão: estratégia "stop and go", administração de ácido alfa-lipóico, glutamina, amifostina, Goshajinkigan (GJG), ginkgo biloba, xaliproden, BNP7787, sendo que a infusão de cálcio-magnésio é a medida mais estudada.*

Palavras-chave: *Oxaliplatina, neurotoxicidade, câncer colorretal.*

Abstract: *Colorectal cancer is one of the most common in the world, and metastasis may be developed by half of the patients and the prognosis is poor. The objective of this article is, using literature review, talk about the toxic effects caused by oxaliplatin and submit proposals given to management and prevention of toxicity. Oxaliplatin is a derivative of platinum of third generation used in the treatment of this type of cancer, as monotherapy or in combination. Dose-limiting factor of oxaliplatin is the neurotoxicity cumulative, which cause much discomfort to the patient. Furthermore, bone marrow suppression, nausea, vomiting, nephrotoxicity, peripheral neuropathies, paresthesias, numbness, diarrhea, spasms in the jaw, muscle cramps, neuromyotonia, tetanic spasms, muscular tension prolonged, muscle fasciculations. Alternatives to prolong survival, improve quality of life and to reduce the toxic effects are studied. The proposed alternatives are: strategy "stop and go", administration of acid alpha-lipoic, glutamine, amifostine, Goshajinkigan (GJG), ginkgo biloba, xaliproden, BNP7787 and the infusion of calcium-magnesium wich is the measure most used.*

Keywords: *Oxaliplatin, neurotoxicity, colorectal cancer.*

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), no ano de 2008 o câncer colorretal era o terceiro tipo mais comum entre os homens (663 mil casos), e para o sexo feminino essa neoplasia era a segunda, com 570 mil casos no mundo (IARC, 2012). Para o Brasil, no ano de 2012, esperam-se 14.180 novos casos em homens e 15.960 em mulheres, o

que corresponde cerca de 15 casos novos a cada 100 mil homens e 16 a cada 100 mil mulheres (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Segundo Chibaudel et al. (2009, p. 1383), aproximadamente metade dos pacientes acometidos pelo câncer colorretal desenvolvem doença metastática. O prognóstico para esses pacientes é pobre, embora a quimioterapia paliativa tenha sido capaz de prolongar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida comparando-se com os melhores cuidados de apoio.

A oxaliplatina é um derivado da platina de terceira geração que atualmente é o componente central do tratamento quimioterápico para câncer colorretal (PARK et al., 2011, p. 709). Dentre os protocolos clínicos existentes para o tratamento deste tipo de câncer, alguns incluem o uso da oxaliplatina como monoterapia ou em associação (FOLFOX, XELOX, CAPOX, FLOX).

O fator dose-limitante da oxaliplatina é a neurotoxicidade que é cumulativa e normalmente reversível (RAYMOND et al., 1998, p. 1058). Dessa forma, encontrar alternativas que auxiliem no manejo e prevenção dos efeitos tóxicos e adversos causados por essa substância, sem alterar sua efetividade, contribuem para a melhora na qualidade de vida dos pacientes e no tratamento como um todo.

2 OXALIPLATINA

A oxaliplatina possui estrutura química e mecanismo de ação similar aos da cisplatina e carboplatina (LU et al., 2008, p. 379). Seu mecanismo de ação envolve a formação de adutos de DNA e inibição da síntese de DNA. Foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) em agosto de 2002 para uso em combinação com infusão de 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorin (LV) para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático de cólon ou reto que apresentaram recorrência da doença ou progressão durante ou em até 06 meses do término da terapia de primeira escolha (LV/5-FU em *bolus* e irinotecano). A aprovação foi baseada na dose-resposta e na análise total do tempo de progressão da doença (IBRAHIM et al., 2004, p. 9).

Sua atividade no câncer colorretal é de particular interesse, pois a cisplatina e a carboplatina não têm notável atividade clínica neste tipo de tumor (GROTHERY, 2005, p. S38).

3 TOXICIDADE E EFEITOS ADVERSOS

A toxicidade da oxaliplatina é bem distinta das outras platinas: não causa toxicidade renal e a hematotoxicidade é mínima (GRAMONT et al., 2000, p. 2938). Entretanto, dentre os efeitos tóxicos mais comuns durante o tratamento estão a mielossupressão, náuseas, vômitos, nefrotoxicidade e neuropatias periféricas (RAYMOND et al., 1998, p. 1058). Segundo estudo randomizado exposto por Gramont et al. (2000, p. 2943), toxicidade neurosensorial, disestesia desencadeada pelo frio e parestesia sem dor foram alguns dos sintomas mais observados. Além dos sintomas citados, diarreia está entre os efeitos agudos (GIACCHETTI et al., 2000, p. 136).

A toxicidade mais relevante da oxaliplatina é a neurotoxicidade sensorial, que se manifesta de duas diferentes formas. Primeiramente, a manifestação é exclusivamente aguda, principalmente tremores relacionados ao frio, neuropatia sensorial que afeta a maioria dos pacientes transitoriamente e normalmente não persiste por mais de 7 dias após a administração da oxaliplatina.

Além disso, disestesia faringolaringeal, espasmos na mandíbula e câimbras musculares que, às vezes se apresentam como rigidez nas mãos ou pés ou inabilidade de segurar uma maçaneta, similar a neuromiotonia, vêm sendo incluídas nos sintomas agudos (GROTHERY et

al., 2011, p. 421). Segundo Wilson et al. (2002, p. 1767), logo após a infusão da oxaliplatina, os pacientes desenvolvem parestesias e disestesias evidentes nas mãos, pés, e região perioral, tensão nas mandíbulas e raramente disestesia faringolaríngea.

Posteriormente, pode ser observada sensação de perda de fôlego sem nenhuma evidência clínica de desconforto respiratório que pode, mesmo que raramente, envolver laringoespasmos. A neurotoxicidade aguda pode ser causada ou exacerbada pela exposição ao frio.

A outra forma de neurotoxicidade está associada à neurotoxicidade sensorial crônica, que inclui falta de sensibilidade e formigamento, que afetam as mãos e pés e estão relacionados com a dose cumulativa da oxaliplatina administrada durante todo o tratamento. A esses sintomas também podem ser incluídos sintomas de dor aguda, muito parecidos com a neurotoxicidade observada com a cisplatina (GROTNEY et al., 2011, p. 421).

Normalmente, os sintomas agudos são solucionados em até uma semana, porém com o aumento da dose cumulativa, a neuropatia crônica severa pode desenvolver-se em 20 a 50% dos pacientes, caracterizada por parestesia distal (PARK et al., 2011, p. 709). Esta neurotoxicidade foi considerada como dose-limitante da oxaliplatina (RAYMOND et al., 1998, p. 1058) que normalmente aparece em curto espaço de tempo de exposição à droga, porém, embora cumulativa, é, na maioria das vezes, reversível (GROTNEY et al., 2011, p. 421). Ao término de utilização da droga, a neurotoxicidade crônica torna-se evidente na maioria dos pacientes entre 4 a 6 meses e desaparecerá em aproximadamente 40% dos pacientes de 6 a 8 meses (BRIENZA et al., 1995 apud WILSON et al., 2002, p. 1768).

A toxicidade motora é caracterizada por espasmos tetânicos, miotonia, câimbras, tensão muscular prolongada, fasciculações musculares, afetando pernas, coxas, mãos e maxilar, prejudicando os movimentos (GROLLEAU et al., 2001, p. 2293).

Neuropatia cumulativa sensorial crônica, síndromes neuromotoras e ototoxicidade são raras. Outras manifestações incomuns são retenção urinária e a Síndrome de Lhermitte. Ultimamente, estudos têm sugerido a relação entre o uso de oxaliplatina e lesões hepáticas vasculares (OLIVEIRA; MELO, 2011, p. 58).

De acordo com um relato de caso exposto por Oliveira e Melo (2011, p. 59), um paciente sem hepatopatia prévia, após exposição por longo tempo à oxaliplatina, desenvolveu plaquetopenia e esplenomegalia, atribuídas à toxicidade sinusoidal hepática causada pelo uso prolongado da mesma. Estudos recentes sugerem uma prevalência de dano sinusoidal hepático induzido por oxaliplatina. Complicações associadas à oxaliplatina incluem ascite, esplenomegalia, persistente trombocitopenia e sangramento de varizes esofagianas e hemorroidárias. A hipertensão portal pode ser atribuída ao tempo de exposição e dose cumulativa de oxaliplatina utilizada. Mudanças radiológicas no tamanho do baço podem ajudar no monitoramento da duração do tratamento com oxaliplatina na adjuvância e na doença metastática.

4 MANEJO DOS SINTOMAS

Existem vários protocolos clínicos que envolvem a oxaliplatina. Dentre eles, o esquema FOLFOX4 consiste em 12 ciclos de infusão de 2 horas de 200 mg/m² de leucovorin, seguido por 400 mg/m² em *bolus* de 5-fluorouracil e 600 mg/m² de 5-fluorouracil em infusão de 22 horas por 2 dias consecutivos a cada 2 semanas e 85 mg/m² de oxaliplatina em infusão de 2 horas no primeiro dia de cada ciclo (ANDRÉ et al., 2004, p. 2344).

Esse esquema foi estabelecido como padrão de terapia de primeira escolha para o câncer colorretal avançado após os estudos European C95 e USN9741 que demonstraram superioridade, respectivamente, sobre LV/5-FU e LV/5-FU em *bolus* e irinotecano (CHIBAUDEL et al., 2009, p. 1383). Recentemente, o estudo OPTIMOX1 demonstrou que a

administração de oxaliplatina pode ser seguramente interrompida após 6 ciclos do esquema FOLFOX, com subsequente reintrodução provando efetividade clínica (estratégia “stop and go”) (TOURNIGAND et al., 2006, p. 399) e diminuindo a incidência da neurotoxicidade cumulativa (GROTNEY, 2005, p. S45).

A peculiar neurotoxicidade da oxaliplatina (incluindo disestesia causada por frio e às vezes acompanhada de contrações musculares), que pode ocorrer logo após a administração da droga, difere muito da neurotoxicidade da cisplatina e da carboplatina (WILSON et al., 2002, p. 1771). Dentre as alternativas propostas para amenização desses sintomas está a administração de preparação de cálcio-magnésio (GROTNEY et al., 2011, p. 426).

Segundo Gamelin et al. (2004, p. 4055), criou-se uma hipótese de que a oxaliplatina teria um efeito direto na excitabilidade nervosa. Suspeitou-se que o oxalato, um dos metabólitos da oxaliplatina, responsável pelos efeitos neurotóxicos de intoxicação por etilenoglicol (JACOBSEN; MC MARTIN, 1986 apud GAMELIN et al., 2004, p. 4055) e conhecido como agente quelante de Ca e Mg, poderia estar envolvido nestes efeitos neurotóxicos por quelação de Ca e/ou Mg.

Dessa forma, testou-se a efetividade da infusão de Ca e Mg em vários pacientes tratados com oxaliplatina que desenvolveram toxicidade neurológica. Houve importante e imediata melhora nos sintomas, o que fez com que a administração da infusão de Ca e Mg fosse administrada também como prevenção dos efeitos tóxicos.

A neuromiotonia é uma desordem associada à função anormal dos canais de potássio voltagem-dependentes nos nervos periféricos. Como os sintomas neurossensoriais causados pela oxaliplatina têm características clínicas semelhantes à neuromiotonia, a carbamazepina poderia ser utilizada para amenizar esses efeitos, pois alivia os sintomas de pacientes com neuromiotonia congênita e adquirida, aumentando a inativação dos canais de sódio voltagem-dependentes, assim como dos canais de cálcio e alguns tipos de canais de potássio (MACDONALD; KELLY, 1995 apud WILSON et al., 2002, p. 1773). Entretanto, no estudo realizado por Wilson et al. (2002, p. 1773), em análise clínica ou através da eletromiografia, a carbamazepina não causou melhora significativa na neuromiotonia.

De acordo com a análise de dados retrospectiva realizada por Gamelin et al. (2004, p. 4057), nos pacientes tratados com infusão de Ca e Mg, parestesia distal e lingual induzida ou não pelo frio, rigidez espasmódica dos músculos da mandíbula inferior, câimbras e dores nos membros inferiores, e diarreia foram significativamente menos frequentes. Disestesia faringolaríngea não foi relatada.

A neurotoxicidade no fim do tratamento foi menos frequente e severa, entretanto, os pacientes que apresentaram este tipo de sintoma tiveram reversão maior e mais rápida. Com relação à diarreia aguda e severa que ocorre logo após a administração ou durante a administração do medicamento, os efeitos foram positivos. Os autores concluíram que este tratamento possui profundo impacto na qualidade de vida do paciente, porém, os sintomas de neurotoxicidade aguda e crônica não desaparecem completamente. Apesar de não ser o objetivo do estudo, foi observado também que a infusão de Ca e Mg não diminui a eficácia do tratamento com oxaliplatina.

Outra alternativa sugerida por Gedlicka et al. (2002, p. 3360) é a administração intravenosa de 600mg de ácido alfa-lipóico uma vez por semana por 3 a 5 semanas seguida de 600mg três vezes por dia via oral para reduzir a neuropatia sensorial periférica. Quinze pacientes já afetados pela neurotoxicidade induzida pela oxaliplatina receberam ácido alfa-lipóico no esquema citado acima. Oito desses pacientes (53%) apresentaram redução dos efeitos neurotóxicos.

A administração de glutamina com objetivo de prevenção de danos aos tecidos normais, inclusive os nervos periféricos, durante a quimioterapia foi proposto por Wang et al. (2007, p. 313). A glutamina é o aminoácido mais abundante no sangue e é encontrada no músculo

esquelético. Tem importante função no transporte de nitrogênio e na providência de precursores do mesmo para síntese de purinas e pirimidinas. Em determinadas doenças, como o câncer, ocorre depleção acentuada de glutamina durante todo o tempo e o desenvolvimento de caquexia (estado de desnutrição profunda) causa o mesmo processo no músculo esquelético. Os tecidos que necessitam deste depósito de glutamina para perfeito funcionamento sofrem impacto negativo perante esta situação. Além disso, os danos teciduais que a quimioterapia causa, assim como a radiação, podem ser diminuídos por esses depósitos de glutamina nos tecidos, causando função neuroprotetora.

Ainda de acordo com Wang et al. (2007, p. 317), como a neurotoxicidade causada pelas platinas é devido ao acúmulo dessas substâncias, principalmente, nos gânglios da raiz dorsal, o uso da glutamina tem como objetivo prevenir este acúmulo.

A amifostina é um agente citoprotetor de amplo espectro que pode aliviar a toxicidade renal, hematotoxicidade e toxicidade da mucosa induzidas por platinas, além de aliviar a neurotoxicidade da cisplatina e carboplatina, sem diminuição da eficácia. Os compostos derivados da platina causam um aumento na produção de radicais livres, incluindo oxigênio ativo, ânion superóxido e hidroxila, que resulta na fragmentação do DNA (LU et al., 2008, p. 379).

A aminofostina tem capacidade sequestradora e antioxidativa de radical livre, mais forte que a glutamina. Além disso, pode se ligar a drogas citotóxicas para formação de pedaços de adutos de DNA com agentes quimioterápicos, acelerando assim a reparação do DNA lesado. Estudos anteriores indicaram que amifostina tem efeito profilático na neurotoxicidade induzida pela cisplatina e paclitaxel, recuperando os danos nos axônios dos neurônios e promovendo o crescimento e reparo (LU et al., 2008, p. 379).

Segundo estudo realizado por Penz et al. (2001, p. 422), 15 pacientes com carcinoma colorretal que já haviam desenvolvido grau II–III de neurotoxicidade induzida por oxaliplatina foram tratados com injeção subcutânea de baixa dose de amifostina antes da próxima administração de oxaliplatina. Os sintomas foram atenuados ou desapareceram em 10 pacientes, sugerindo que a amifostina pode diminuir a neurotoxicidade causada pela oxaliplatina.

O Goshajinkigan (GJG) é uma tradicional erva medicinal japonesa que foi proposta por Kono et al. (2009, p. 847) para prevenção da neurotoxicidade periférica. Dezenove pacientes com câncer colorretal avançado receberam o esquema FOLFOX 4 ou mFOLFOX 6 e foram tratados unicamente com GJG, infusão de Ca/Mg somente ou tratamento combinado de GJG + Ca/Mg. Foi observado que o grupo que recebeu GJG apresentou melhora na neurotoxicidade periférica. Por ser uma erva administrada via oral, GJG é considerada mais conveniente para pacientes e cuidadores, diferentemente da infusão de Ca/Mg que necessita de administração intravenosa.

Mais recentemente, outras substâncias vêm sido propostas para amenizar os efeitos neurotóxicos. Em uma análise retrospectiva, 17 pacientes que receberam o esquema FOLFOX ou XELOX juntamente com ginkgo biloba na dose de 120mg via oral duas vezes por semana apresentaram melhora na neuropatia aguda causada pela oxaliplatina (MARSHALL et al., 2004 apud GROTHEY, 2005, p. S43).

Além disso, o uso profilático de um agente neurotrófico, xaliproden, foi apresentado como alternativa para reduzir o risco de neurotoxicidade sensorial periférica em pacientes que receberam oxaliplatina (SUSMAN, 2006 apud WANG et al., 2007, p. 318). Outro componente proposto é o BNP7787 (2',2'-dithio-bis-ethane sulfonate sodium;dimesna) que é um dissulfeto solúvel em água com propriedades clínicas e biológicas diferentes do mesna. Apresenta efeitos neuroprotetores aparentemente sem prejudicar a atividade citotóxica da quimioterapia (GROTHEY, 2005, p. S44).

5 CONCLUSÃO

A toxicidade mais relevante que o uso da oxaliplatina ocasiona é a neurotoxicidade cumulativa sensorial, pois é dose-limitante. Inúmeras estratégias para amenizar ou prevenir os efeitos tóxicos vêm sendo estudadas. Entretanto, os sintomas não desaparecem completamente ou não são totalmente evitados, causando ainda o desconforto do paciente. Dentre as alternativas propostas para amenização ou prevenção desses sintomas estão: estratégia “stop and go” de administração da oxaliplatina, administração de ácido alfa-lipóico, glutamina, amifostina, Goshajinkigan (GJG), ginkgo biloba, xaliproden e BNP7787. A infusão de cálcio-magnésio é a medida mais estudada e, além de não interferir na eficácia do tratamento com oxaliplatina, apresenta resultados satisfatórios na diminuição de severidade de seus efeitos neurotóxicos, assim como na reversão maior e mais rápida dos sintomas.

REFERÊNCIAS

ANDRÉ, T. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *The New England Journal of Medicine*, v. 350, n. 23, p. 2343-2351, junho de 2004.

CHIBAUDEL, B. et al. FOLFOX in patients with metastatic colorectal cancer and high alkaline phosphatase level: an exploratory cohort of the GERCOR OPTIMOX1 study. *Annals of Oncology*, v. 20, n. 8, p. 1383-1386, agosto de 2009.

GAMELIN, L. et al. 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. *Clinical Cancer Researches*, v. 10, p. 4055-4061, junho de 2004.

GEDLICKA C. et al. Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alphalipoic acid. *Journal Clinical Oncology*, v. 20, n. 15, p. 3359-3361, agosto de 2002.

GIACCHETTI, B. S. et al. Phase III Multicenter Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil–Leucovorin as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 18, n. 1, p. 136-147, janeiro de 2000.

GRAMONT, B. A. et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 18, n. 16, p. 2938-2947, agosto de 2000.

GROLLEAU, F. et al. A Possible Explanation for a Neurotoxic Effect of the Anticancer Agent Oxaliplatin on Neuronal Voltage-Gated Sodium Channels. *Journal of Neurophysiology*, v. 85, n. 5, p. 2293-2297, maio de 2001.

GROTHEY, A. Clinical Management of Oxaliplatin-Associated Neurotoxicity. *Clinical Colorectal Cancer Supplement*, v. 5, Sup. 1, p. S38-S46, abril de 2005.

GROTHEY, A. et al. Intravenous Calcium and Magnesium for Oxaliplatin-Induced Sensory Neurotoxicity in Adjuvant Colon Cancer: NCCTG N04C7. *Journal of Clinical Oncology*, v. 29, n. 4, p. 421-427, fevereiro de 2011.

IARC - International Agency for Research on Cancer. *GLOBOCAN 2008*. 2010. Disponível em <http://globocan.iarc.fr/>. Acesso em : 01 de junho de 2012.

IBRAHIM, A. et al. FDA Drug Approval Summaries: Oxaliplatin. *The Oncologist*, v. 9, n. 1, p. 8-12, fevereiro de 2004.

KONO, T. et al. Preventive Effect of Goshajinkigan on Peripheral Neurotoxicity of FOLFOX Therapy: A Placebo-controlled Double-blind Randomized Phase II Study (the GONE Study). *Japanese Journal of Clinical Oncology*, v. 39, n. 12, p. 847-849, setembro de 2009.

LU, P. et al. Prophylactic effect of amifostine on oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with digestive tract tumors. *Chinese Journal of Cancer*, v. 27, n. 10, p. 377-380, outubro de 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva - INCA. Estimativa 2012 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2011.

OLIVEIRA, M. L. L.; MELO, A. C. Hipertensão Portal não Cirrótica Associada à Oxaliplatina em Câncer Colorretal. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 57, n. 1, p. 57-61, 2011.

PARK, S. B. et al. Long-Term Neuropathy After Oxaliplatin Treatment: Challenging the Dictum of Reversibility. *The Oncologist*, v. 16, n. 5, p. 708-716, maio de 2011.

PENS, M. et al. Subcutaneous administration of amifostine: A promising therapeutic option in patients with oxaliplatin related peripheral sensitive neuropathy. *Annals of Oncology*, v. 12, n. 3, p. 421-422, 2001.

RAYMOND, E. et al. Oxaliplatin: A review of preclinical and clinical studies. *Annals of Oncology*, v. 9, n. 10, p. 1053-1071, outubro de 1998.

TOURNIGAND, C. et al. OPTIMOX1: A Randomized Study of FOLFOX4 or FOLFOX7 With Oxaliplatin in a Stop-and-Go Fashion in Advanced Colorectal Cancer—A GERCOR Study. *Journal of clinical oncology*, v. 24, n. 3, p. 394-400, janeiro de 2006.

WANG, W. S. et al. Oral Glutamine Is Effective for Preventing Oxaliplatin-Induced Neuropathy in Colorectal Cancer Patients. *The Oncologist*, v. 12, n. 3, p. 312-319, março de 2007.

WILSON, R. H. et al. Acute Oxaliplatin-Induced Peripheral Nerve Hyperexcitability. *Journal of Clinical Oncology*, V. 20, n. 7, p. 1767-1774, abril de 2002.