

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**KARINE MARLEY CAPTEIN**

**ESTUDO DE POTENCIAIS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E FATOR  
NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CEREBRO NA DOR NEUROPÁTICA  
PERSISTENTE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

**Belo Horizonte – MG**

**2018**

**KARINE MARLEY CAPTEIN**

**ESTUDO DE POTENCIAIS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E FATOR  
NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CEREBRO NA DOR NEUROPÁTICA  
PERSISTENTE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**

DISSERTAÇÃO apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências, área de concentração Neurociências Clínicas, da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como requisito para obtenção de grau de Mestre.

Área de concentração: Neurociências Clínicas  
Orientador: Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior  
Coorientadora: Dra. Delma Aurélia da Silva Simão

**Universidade Federal de Minas Gerais  
Instituto de Ciências Biológicas  
Belo Horizonte  
2018**

043

Captein, Karine Marley.

Estudo de potenciais marcadores inflamatórios e fator neurotrófico derivado do cérebro na dor neuropática persistente em pacientes oncológicos [manuscrito] / Karine Marley Captein. – 2018.

77 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior. Coorientadora: Dra. Delma Aurélia da Silva Simão.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neurociências. 2. Neuropatia. 3. Quimioterapia. 4. Biomarcadores. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Simão, Delma Aurélia da Silva. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UFMG**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**REITOR**

Professor Jairo Arturo Ramírez

**VICE-REITORA**

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

**PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO**

Professor Rodrigo Antônio de Paiva Duarte

**DIRETOR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

Profa. Andréa Mara Macedo

**COORDENADOR DA PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

Prof. Fabrício De Araújo Moreira

**COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

Prof. André Ricardo Massensini

Profa. Ângela Maria Ribeiro

Prof. Helton José Dos Reis

Profa. Paula Luciana Scalz

Hyorrana Priscila Pereira Pinto (Representante Discente)

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela saúde e por todas as bênçãos recebidas ao longo desse trabalho.

Todo o trabalho não seria possível sem o apoio de pessoas muito melhores do que eu, a vocês só tenho a agradecer.

Ao meu orientador, Antônio Lúcio Teixeira, por todos os ensinamentos, pela oportunidade e confiança em abrir as portas do LIIM e me proporcionar tamanho crescimento.

A minha Coorientadora, Delma Aurélio da Silva Simão, pelos momentos de pesquisa, por acreditar em mim e me ajudar mesmo quando tudo parecia perdido.

A todos os pacientes oncológicos voluntários e sujeitos saudáveis que participaram desse estudo.

Agradeço a minha família o amor, carinho, apoio e motivação incondicional em todos os momentos de minha vida e principalmente nos momentos de ausência.

Ao meu companheiro, parceiro e amigo sempre ao meu lado obrigada pelo apoio incondicional.

A minha irmã por apoiar sempre nos momentos que tanto precisei, do início ao fim.

Obrigada, de todo o coração aos Profs. Ana Cristina Simões e Silva, Leonardo Cruz de Souza, Janaina Matos Moreira, Izabela Guimarães Barbosa, por terem me acolhido e guiado em todos esses caminhos.

A todos os amigos do LIIM, que estiveram presentes nos momentos bons e ruins sempre com humildade e colaboração. Obrigada por tudo!

À Unidade Funcional Borges da Costa: em especial Dr. Munir Murad, por ter apoiado a proposta, abrindo caminhos para sua realização; sua equipe de residentes, em especial Carolina, Christiane, Theara, Paulo Henrique, Ramon e Andrea; equipe administrativa, em especial Shirley, Cláudia e Aloísio, pelo apoio durante a coleta de dados.

À Profa. Dra. Mery Nataly Abreu pelas orientações nas análises estatísticas.

Ao Flávio Prazeres (*in memoriam*) pelo apoio e incentivo na busca do meu crescimento pessoal e profissional.

À Profa. Aline Silva de Miranda, pelos momentos de apoio e descontração, muito obrigada !!

Em especial, a uma pessoa que conheci ao longo desse tempo, Erica Leandro Marciano, você tem um brilho e uma sensibilidade que engrandece e acolhe. Sem palavras! Obrigada por te conhecer.

# SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	8
LISTA DE QUADROS .....	9
LISTA DE TABELAS .....	10
LISTA DE FIGURAS .....	11
RESUMO.....	11
ABSTRACT .....	13
1. INTRODUÇÃO .....	13
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1. Epidemiologia do câncer .....	16
2.1.1. Tratamento câncer .....	17
2.2. Neuropatias .....	21
2.2.1. A Dor neuropática induzida por quimioterapia .....	24
2.2.2. Fisiopatologia da dor neuropática induzida por quimioterapia .....	25
2.2.3 Biomarcadores na neuropatia .....	26
3. OBJETIVOS .....	28
3.1. Objetivo Geral .....	28
3.2. Objetivos específicos: .....	28
4. PACIENTES E MÉTODOS .....	29
4.1. Pacientes.....	29
4.2. Aspectos éticos .....	29
4.3. Recrutamento do pacientes .....	29
4.3.1. Critérios de Inclusão .....	31
4.3.2. Critérios de Exclusão.....	31
4.4. Recrutamento dos controles .....	32
4.4.1. Critérios de Inclusão .....	32
4.4.2. Critérios de Exclusão.....	32
4.5 Instrumentos:.....	33
4.5.1 Ficha clínica e sócio-demográfica.....	33
4.5.2 Avaliação de dor neuropática e classificação dos grupos de pacientes: com dor e sem dor neuropática .....	33
4.5.3. Escala utilizada para avaliar qualidade de vida. ....	35
4.5.4. Escala utilizada para avaliar sintomas depressivos e ansiosos .....	35
4.6. Avaliação do fator neurotrófico BDNF e marcadores inflamatórios .....	36

4.6.1. Coleta do sangue periférico.....	36
4.6.2. Análise do fator neurotrófico BDNF e dos marcadores inflamatórios .....	36
4.7. Procedimentos estatísticos.....	37
5. RESULTADOS .....	389
5.1. Perfil Sócio-demográfico e Clínico .....	389
5.2. Avaliação da Presença de Dor, Sintomas Depressivos e Ansiosos, e Qualidade de Vida .....	42
5.3. Avaliação dos biomarcadores plasmáticos .....	45
6. DISCUSSÃO .....	50
7. CONCLUSÃO.....	55
8. REFERÊNCIAS .....	54
APÊNDICES .....	62
Apêndice 1 – Ficha de Recrutamento.....	62
Apêndice 2 – Ficha de Triagem Clínica – Critérios de inclusão e exclusão .....	63
Apêndice 3 - Formulário para coleta de dados demográficos de pacientes oncológicos atendidos no Ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas da UFMG e controles saudáveis.....	64
Apêndice 4 - Formulário para coleta de dados clínicos de pacientes oncológicos atendidos no Ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas da UFMG .....	65
ANEXO .....	68
ANEXO A- Carta de Aprovação do Estudo no Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) UFMG.....	68
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre E Esclarecido.....	69
ANEXO C - McGill Questionnaire - McGill Pain (Versão em Português) .....	70
ANEXO D – Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásico (QNIA).....	71
ANEXO E– Questionário de qualidade de vida e neurotoxicidade/ Funcional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) .....	73
ANEXO F– Avaliação de sintomas depressivos e ansioso / Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD).....	73

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AC-T	Adriamicina, Cisplatina e paclitaxel
ATB	Antibioticoterapia
APAC	Autorização para procedimentos de alta complexidade
AVDs	Atividades de Vida Diária
AVE	Acidente Vascular Encefálico
BDNF	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CAGE	<i>Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener</i>
CTCAE	<i>Common Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
CEP	<i>Comitê de Ética em Pesquisa</i>
CCL2/MCP-1	<i>monocyte chemotactic protein-1</i>
CCL3/MIP-1 $\alpha$	<i>macrophage inflammatory protein 1 alfa</i>
CCL5/RANTES	<i>regulated on activation, normal T expressed and secreted</i>
CCL11/Eotaxina -1	<i>C-C motif chemokine ligand 11</i>
CXCL8/IL-8	<i>interleukin 8</i>
CXCL9/MIG	<i>monokine induced by gamma interferon</i>
CXCL10/IP-10	<i>interferon gamma-induced protein 10</i>
DN	Dor Neuropática
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNIQ	Dor Neuropática Induzida por Quimioterapia
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FACT/GOG/Ntx	<i>Funcional Assesment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group/Neurotoxicity</i>
5FU	5-fluorouracil
GRD	Gânglio da Raiz Dorsal
HAD	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IL	Interleucina
INCA	Instituto Nacional do Câncer
<i>L-OHP</i>	<i>oxalatoplatinum trans-1-diaminociclo-Hexano</i>
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NPIQ	Neuropatia periférica induzida por quimioterapia
OMS	Organização Mundial de Saúde
P S	Performance Status
QNIA	Questionário de neurotoxicidade induzida por antineoplásicos
RNA	Ácido Ribonucleico
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema nervoso Periférico
SF-MPQ	Short Form McGill Questionnaire
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Características resumidas dos antineoplásicos neurotóxicos, os tipos de câncer mais indicados e seus respectivos mecanismo de ação.....	18
<b>Quadro 2:</b> Sintomatologia relacionada ao acometimento das fibras nervosas .....	21
<b>Quadro 3:</b> Classificação das fibras aferentes sensitivas. ....	22

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Características sócio-demográficas de pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014.....	39
<b>Tabela 2:</b> Características clínicas de pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014.....	40
<b>Tabela 3:</b> Sintomas de dor avaliados pela escala Short McGillPain, em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014.....	41
<b>Tabela 4:</b> Sintomas de neuropática avaliados pelo QNIA, em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014 .....	42
<b>Tabela 5:</b> Sintomas depressivos e ansioso avaliados pela escala HAD em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014.....	43
<b>Tabela 6:</b> Escores de Qualidade de Vida (FACT/ GOG-Ntx) em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014 .....	44
<b>Tabela 7:</b> Dosagens plasmáticas de Biomarcadores através de ELISA em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014l.....	45
<b>Tabela 8:</b> Correlações entre Biomarcadores e Qualidade de vida e suas subescalas em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, sem e com dor neuropática, Belo Horizonte 2014 .....	488
<b>Tabela 9 -</b> Correlações entre Biomarcadores, sintomas ansiosos, depressivos, dor em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel sem e com dor neuropática, Belo Horizonte, 2014.....	49
<b>Tabela 10 -</b> Correlações entre Biomarcadores e Qualidade de vida em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel sem e com dor neuropática, Belo Horizonte, 2014.....	50

## LISTA DE FIGURA

<b>Figura 1:</b> O paclitaxel ligando no microtúbulo. Os microtúbulos são formados a partir de dímeros de $\alpha$ e $\beta$ tubulina. O paclitaxel liga-se à $\beta$ -tubulina ao longo do interior do microtúbulo.....	20
<b>Figura2:</b> Resposta inflamatória a lesão nociceptiva.....	23
<b>Figura 3:</b> (A). Em condições fisiológicas, destaque para a vascularização dos neurônios sensitivos a partir do gânglio da raiz dorsal. Produção e liberação de mediadores anti-inflamatórios pelas células de Schwann. (B) A exposição do nervo sensitivo à ação de antineoplásicos potencialmente neurotóxicos ocasiona uma resposta à lesão, com consequente infiltração de monócitos/macrófagos produzindo e liberando mediadores inflamatórios. Na tentativa de contrabalancear a lesão tecidual, há liberação de mediadores anti-inflamatórios pela célula de Schwann. Ilustram-se também os locais preferenciais de ação dos quimioterápicos. Por exemplo, os microtúbulos podem ser alvo de ação do bortezamib e dos taxanos.....	26
<b>Figura 4:</b> Fluxo de estratégia de recrutamento.....	30
<b>Figura 5:</b> Fluxograma de seleção dos pacientes no estudo.....	30
<b>Figura 6:</b> Dosagens plasmáticas de BDNF em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel sem e com dor neuropática, atendidos no Ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas da UFMG comparados ao controle saudável.....	46
<b>Figura 7:</b> Dosagem plasmática de quimiocina CCL -2 MCP-1em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel sem e com dor neuropática, Belo Horizonte,2014.....	46

## RESUMO

**Introdução:** A dor neuropática induzida por quimioterapia (DNIQ) é um grave efeito adverso que pode persistir por até 2 anos após a interrupção do tratamento antineoplásico. A consequência clínica da DNIQ envolve a perda dos benefícios do tratamento contra o câncer além de significativo impacto na qualidade de vida. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DNIQ ainda não são totalmente elucidados e, geralmente, dependem do mecanismo de ação dos antineoplásicos. A neuroinflamação envolvida na fisiopatologia da DNIQ tem sido cada vez mais discutida. A lesão induzida por quimioterápicos estimula a infiltração de macrófagos e secreção de várias citocinas e quimiocinas.

**Objetivo:** Avaliar os níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios e fator neurotrófico derivado do cérebro em pacientes com dor neuropática persistente induzida por quimioterapia.

**Métodos:** Estudo transversal analítico e correlacional, avaliamos 32 pacientes oncológicos sendo 19 sem dor neuropática e 13 com dor neuropática, 6 a 9 meses após tratamento quimioterápico e 23 controles saudáveis, utilizando-se entrevista clínica com auto relato de sintomas de dor neuropática, os questionários de dor Short McGill, Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Quimioterapia (QNIA), escala para avaliar qualidade de vida (FACT/GOG-Ntx), escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD). Dosagens de BDNF, da citocina IL-6 e das quimiocinas CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL9/MIG e Eotaxina.

**Resultados:** Os pacientes oncológicos apresentaram uma mediana de idade de 52,5 anos. Houve predomínio de mulheres, com diagnóstico de câncer de mama em estadiamento II ou III, em tratamento adjuvante principalmente com paclitaxel, sendo o principal protocolo antineoplásico, Adriamicina, Ciclofosfamida e Paclitaxel (AC-T). 62,5% dos pacientes apresentaram queixas de dor com intensidade moderada a intensa. Além disso, pacientes com dor neuropática apresentaram maiores índices de dor sensorial e afetiva. Neste mesmo grupo, sintomas de parestesia e disestesia em Membros Inferiores (MMII) e Membros Superiores (MMSS) foram mais presentes. Bem como, prejuízo da qualidade de vida nas subescalas bem estar físico e neurotoxicidade impactando na funcionalidade. Entretanto não houve diferença significativa nos sintomas de depressão e ansiedade entre os grupos. A presença de dor neuropática não se diferenciou entre os grupos sem dor neuropática e controle nas concentrações de marcadores inflamatórios e BDNF. Entretanto foi encontrada redução das concentrações de BDNF e CCL2/MCP1 no grupo sem dor neuropática comparado aos grupos com dor neuropática e controle. As proteínas CXCL8/IL8, CCL5/Rantes e CCL11/Eotaxina se correlacionaram positivamente com a qualidade de vida no grupo com dor neuropática. Enquanto CCL2/MCP-1 apresentou correlação negativa no grupo sem dor neuropática. Neste mesmo grupo BDNF correlacionou negativamente com a subescala neurotoxicidade.

**Conclusão:** O presente estudo não mostrou associação entre dor neuropática, marcadores inflamatórios e fator neurotrófico. Entretanto, pacientes com dor neuropática apresentam maiores índices de dor sensorial e afetiva, maiores sintomas de parestesia e disestesia em MMII e MMSS, além de prejuízo na de qualidade de vida.

**Palavras chaves:** Neuropatia periférica. Quimioterapia. Biomarcadores. Dor neuropática

## ABSTRACT

**Introduction:** Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathic Pain (CIPNP) is a serious adverse effect that can persist up to 2 years after discontinuation of antineoplastic treatment. The clinical subordination of the CIPNP involves a loss of the benefits of cancer treatment in addition to a significant impact on quality of life. The pathophysiological mechanisms involved in CIPNP are not yet fully elucidated and generally dependent on the mechanism of action of antineoplastic agents. Neuroinflammation involved the pathophysiology of CIPNP had more and less time discussed. Induction induced by chemotherapy stimulates the infiltration of macrophages and secretion of various cytokines and chemokines.

**Objective:** to evaluate plasma levels of inflammatory markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with persistent chemotherapy-induced neuropathy.

**METHODS:** A cross-sectional, analytical and correlational study evaluating 32 cancer patients, 19 of whom had no neuropathic pain and 13 with neuropathic pain, 6 to 9 months after chemotherapy and 23 healthy controls, using a clinical self-report of neuropathic pain symptoms, Short Pain Questionnaires, Questionnaire of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity (QNIA), Quality of Life Scale (FACT / GOG-Ntx), Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). Dosages of BDNF, cytokine IL-6 and chemokines CXCL8 / IL-8, CXCL10 / IP-10, CCL2 / MCP-1, CCL5 / RANTES, CXCL9 / MIG and Eotaxin.

**Results:** Cancer patients had a median age of 52.5 years. There was a predominance of women, with a diagnosis of stage II or III breast cancer, in adjuvant treatment mainly with paclitaxel, being the main antineoplastic protocol, Adriamycin, Cyclophosphamide and Paclitaxel (AC-T). 62.5% of the patients presented complaints of pain with moderate to intense intensity. In addition, patients with neuropathic pain had higher rates of sensory and affective pain. In this same group, symptoms of paresthesia and dysesthesia in MMII and MMSS were more present. As well as, higher quality of life scores in subscales physical well-being and neurotoxicity, however, there was no significant difference in the symptoms of depression and anxiety between groups. The presence of neuropathic pain did not differ between the groups without neuropathic pain and control in the concentrations of inflammatory markers and BDNF. However, a reduction in the concentrations of BDNF and CCL2 / MCP1 was found in the group without neuropathic pain compared to the groups with neuropathic pain and control. The CXCL8 / IL8, CCL5 / Rantes and CCL11 / Eotaxin proteins correlated positively with quality of life in the neuropathic pain group. While CCL2 / MCP-1 showed a negative correlation in the group without neuropathic pain. In this same group BDNF correlated negatively with the subscale neurotoxicity.

**Conclusion:** The present study did not show an association between neuropathic pain, inflammatory markers and neurotrophic factor. However, patients with neuropathic pain have higher rates of sensory and affective pain, greater symptoms of paresthesia and dysesthesia in MMII and MMSS, as well as impairment in quality of life.

**Keywords:** Peripheral neuropathy. Chemotherapy. Biomarkers. Neuropathic pain

# 1. INTRODUÇÃO

O câncer é considerado um importante problema de saúde pública, e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é estimado para o ano de 2030, cerca de 21,4 milhões de novos casos de câncer no mundo (BRASIL., 2015, FERLAY *et al.*, 2015). Dentre os fármacos utilizados no tratamento dos tumores mais prevalentes estão a oxaliplatina e o paclitaxel, os quais apresentam efeitos adversos graves tais como a neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) que tem como principal complicação a dor (CAROZZI *et al.*, 2015; BONASSA, 2012; STILLWELL *et al.*, 2011; SISIGNANO *et al.*, 2014). Em pacientes oncológicos, a dor crônica tem origem nociceptivos e neuropáticos. Segundo o *International Association for the Study of Pain* (IASP), a dor neuropática, pode ser definida como " dor causada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial " incluindo fibras periféricas (fibras A $\beta$ , A $\alpha$ , C) e neurônios centrais. É caracterizada pela combinação de sintomas negativos como perda parcial ou completa de sensibilidade, e sintomas positivos que incluem disestesia e parestesia. Em pacientes oncológicos a dor neuropática tem prevalência de até 40%.' (BRUNELLI, 2014; BARON, 2006; MERSKEY H, BOGDUK N.; 1994)

A Dor Neuropática Induzida por Quimioterapia (DNIQ) é considerada como grave efeito adverso que pode persistir por até 2 anos após a interrupção do tratamento antineoplásico. Caracteriza-se por uma axionopatia simétrica e bilateral, com envolvimento dos corpos celulares dos gânglios da raiz dorsal. (NAHMAN-AVERBUCH *et al.*, 2011; SISIGNANO *et al.*, 2014). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na DNIQ ainda não são totalmente elucidados e, geralmente, dependem do mecanismo de ação dos antineoplásicos. Nos últimos anos, tem sido discutido o envolvimento da neuroinflamação na fisiopatologia da DNIQ (AUSTIN, P.J, MOALEM-TAYLOR, G, 2010). Evidências indicam que citocinas pró-inflamatórias estejam envolvidas na patogênese da neuropatia periférica e conseqüentemente da dor neuropática. A lesão induzida pelo quimioterápico, estimula a infiltração de macrófagos que por sua vez produzem e secretam várias citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e quimiocinas CCL2, CXC familiares (UÇEYLER *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2012). A consequência clínica da DNIQ envolve a perda dos benefícios do tratamento contra o câncer uma vez que pode levar a redução da dose, mudança ou atraso no tratamento e, nos casos mais graves, descontinuidade da terapia resultando em progressão da doença além de significativo impacto na qualidade de vida (BENNETT, 2010; ABRAHAM *et al.*, 2004).

## **1.1 JUSTIFICATIVA**

A dor neuropática induzida por quimioterapia é um problema clínico desafiador e sua persistência tem sido relatada como responsável por baixa da qualidade de vida. Os mecanismos neuroinflamatórios ainda são poucos elucidados. Neste sentido, uma melhor compreensão das interações neuroinflamatórias, bem como o uso de diferentes agentes farmacológicos, muitas vezes inespecíficos e pouco eficazes no controle dessa síndrome dolorosa. Para tanto, acredita-se ser de fundamental importância esclarecer a influência de parâmetros clínicos e de marcadores neuro-imunes na sua persistência após o término da terapêutica antineoplásica. A hipótese dessa pesquisa é de que a expressão exacerbada de biomarcadores inflamatórios podem influenciar na persistência da dor neuropática em paciente oncológicos tratados com paclitaxel e oxaliplatina.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Epidemiologia do câncer

O câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que acomete os mais diversos órgãos e tecidos e que têm em comum a presença de uma mutação genética, o crescimento desordenado de células e a capacidade de produzir metástases. É considerado importante problema de saúde pública e segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) é estimado para o ano de 2030, cerca de 21,4 milhões de novos casos de câncer no mundo, 13,2 milhões de óbitos relacionados à doença e aproximadamente 75 milhões de pessoas vivendo com câncer (BRASIL, 2015; MCGUIRE, 2016).

O crescente aumento do número de casos de câncer está relacionado a maior exposição à fatores de risco carcinogênicos, como: tabagismo; alcoolismo, maus hábitos alimentares; sedentarismo; infecções; e envelhecimento populacional, além do diagnóstico tardio como resultado de uma deficiência nas políticas de rastreamento e controle da doença (PETERSEN, 2009; BONASSA; 2012; BUITRAGO, UEMURA, SENA; 2011; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015).

Nos países desenvolvidos, o câncer é responsável por cerca de 20% de todos os casos de morte. Já nos países em desenvolvimento são aproximadamente 10% dos casos de morte por câncer (INCA, 2016). No Brasil, 60 a 70% dos casos são diagnosticados quando a doença se encontra metastática, e em que o tratamento, em grande parte, é paliativo (FORMAN, D. *et al*; 2014).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2016) estima-se para o Brasil, entre 2016-2017, a ocorrência de cerca de 600 mil casos novos de câncer, desses 420 mil novos casos de cânceres, os tipos mais frequentes em homens são: próstata (28,6%), pulmão (8,1%), intestino (7,8%), estômago (6,0%) e cavidade oral (5,2%); e entre as mulheres os cânceres de mama (28,1%), intestino (8,6%), colo do útero (7,9%), pulmão (5,3%) e estômago (3,7%) (Brasil, 2015).

O câncer de mama é o tipo mais prevalente em mulheres em todo o mundo, sendo a segunda maior causa de morte nos países desenvolvidos e a maior causa de morte nos países em desenvolvimento (FERLAY, J. *et al*, 2015; AMERICAN CANCER SOCIETY, 2015). No Brasil, em 2016, foi esperado 57.960 casos novos de câncer de mama. É o primeiro mais frequente nas mulheres das Regiões Sul, Sudeste, Centro-Oeste e Nordeste. Já na região Norte, é o segundo tumor mais incidente (INCA,2016).

Neste cenário, destaca-se também o câncer colorretal, que apresenta altas taxas de prevalência em todo o mundo. Para o ano de 2016, foi estimado 16.660 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e de 17.620 em mulheres. Segundo tumor mais frequente na região Sudeste e



terceiro nas regiões Sul e Centro-Oeste. Nas regiões Nordeste e Norte (5,34/100 mil), é o quarto tipo mais frequente (INCA,2016).

### *2.1.1. Tratamento do câncer*

O tratamento para o câncer tem como objetivo a cura, prolongamento da expectativa de vida e melhora da qualidade de vida. Para tanto, as principais modalidades de tratamento são o tratamento cirúrgico, a radioterapia e a quimioterapia. A cirurgia visa a ressecção ampliada da área acometida pelo câncer, incluindo a remoção dos linfonodos drenantes da região. A radioterapia consiste na emissão de feixes de radiação ionizante para destruir as células tumorais. Enquanto a quimioterapia antineoplásica, modalidade de tratamento sistêmico, utiliza compostos químicos isolados ou em combinação que visam, por meio de vários mecanismos, a destruição das células tumorais. (STILLWELL, A.P *et al*, 2011).

Neste contexto, a quimioterapia antineoplásica combinada é comprovadamente mais efetiva que a monoterapia, pois atinge populações celulares em diferentes fases do ciclo celular. De acordo com a finalidade o tratamento pode ser: (BRUCE *et al.*, 2014; CREGG, 2013)

- Curativa: com o objetivo de conseguir o controle do tumor.
- Adjuvante: segue à cirurgia curativa visando extirpar células residuais locais ou circulantes.
- Neoadjuvante: indicada para a redução parcial do tumor, visando a permitir uma complementação terapêutica, seja cirúrgica ou radioterápica.
- Paliativa: sem finalidade de cura, objetiva melhora da qualidade da sobrevivida do paciente.

Dentre os vários tipos de quimioterápicos destacam-se: os análogos da platina (Cisplatina e Oxaliplatina), os taxanes (Docetaxel e Paclitaxel), os alcaloides da vinca (vincristina) e o bortezomib como algumas das drogas mais eficazes empregadas sozinhas ou em combinações no tratamento para a vários tipos de câncer (CAROZZI. V, CANTA, CHIORAZZI; 2015).

Apesar de serem associados ao sucesso terapêutico, vários efeitos adversos ou secundários decorrem do uso desses agentes, com destaque para o efeito citotóxico sobre o sistema nervoso periférico que pode comprometer de forma significativa a qualidade de vida da pessoa e o tratamento antineoplásico. Assim, por diferentes mecanismos de ação, nota-se alta incidência de neuropatia periférica decorrente principalmente do uso de derivados da platina e taxanes, com destaque para a oxaliplatina e o paclitaxel (Quadro 1)( GRISOLD *et al.*, 2012; BANACH *et al.*, 2017)

**Quadro 1:** Características resumidas dos antineoplásicos neurotóxicos, os tipos de câncer mais indicados e seus respectivos mecanismo de ação

Nome do medicamento	Tipos de câncer tratados	Mecanismo de ação	Incidência de neuropatia	
Drogas à base de platina	Pulmão, bexiga do ovário, células germinativas testiculares, câncer colorretal	ADN celular de células cruzadas	Muito alto	70-100%
Taxanes	Peito, ovário, próstata pulmonar, câncer de pâncreas	Perturbação da formação de microtúbulos de células cancerosas	Alto	11-87%
Talidomida e seus análogos	Mieloma múltiplo	Imunomodulação da antiangiogênese	Alto	20-60%
Ixabepilone	Câncer de mama	Malformação da tubulina	Alto	60-65%
Bortezomib	Mieloma múltiplo	Inibição do proteasoma	Moderado	20-30%
Alcalóides de Vinca	Câncer de testicular pulmonar, cerebral, bexiga	Perturbação da formação de microtúbulos de células cancerosas	Moderado	Até 20%

Fonte: Banach.M, Juranek.J.K, Zygulska A.L; 2017.

#### 2.1.1.1. Oxaliplatina

A oxaliplatina (*oxalatoplatinum trans-I-diaminociclo-Hexano, L-OHP*) foi o primeiro antineoplásico derivado de platina com atividade comprovada contra tumores colorretal. Em 2000, seu uso, em câncer colorretal metastático, levou a um aumento importante, tanto nas taxas de resposta objetiva, melhora na porcentagem de ressecção das metástases, como também em sobrevida global (BALIBREA, *et al*; 2015). Além disso, a combinação com outros agentes como 5-fluorouracil (5FU) aumentaram as respostas à terapia de primeira linha em até 50% comparando a 15% nas monoterapia com (5FU) (GRAMONT, *et.al*, 2000). Desta forma, foi possível observar um aumento da taxa de média de sobrevida para 24 meses e a sobrevida livre de progressão ultrapassando 10 anos em um quarto dos pacientes com boa resposta no tratamento neoadjuvante (BENDELL, J.C, *et.al*; 2012).

Administrada por via intravenosa, a oxaliplatina tem a farmacocinética caracterizada por: uma fase curta inicial de distribuição, seguida de uma fase longa de eliminação (nos rins) após 48 horas da administração (BALIBREA, *et al*; 2015; GRANHAM, M.A, *et al*; 2000). Vários mecanismos de ação são atribuídos à oxaliplatina com objetivo de causar apoptose das células cancerosas. Dentro do núcleo, há interação dos compostos de platina com as bases da dupla

fita de (*ácido desoxirribonucleico*) DNA o que leva ao desenovelamento e consequente interrupção do processo de transcrição e replicação. Além da inibição da síntese de (*ácido ribonucleico*) RNA ocorre um desencadeamento de reações imunológicas anti-tumorais (ALMEIDA, S.M.V *et al*; 2014; ALCINDOR.T, BEAUGER, N; 2011; BURGER,H. *et al*, 2011).

A oxaliplatina tem efeitos colaterais neurais graves, tais como aumento da atividade dos canais iônicos dependentes de voltagem. Dentro das células, a oxaliplatina é degradada em oxalato e platina. Tais substâncias provocam anomalias na membrana neuronal e na atividade de canais iônicos. A neuropatia periférica sensorial é a principal toxicidade desse fármaco e decorre de danos primários nos neurônios sensitivos do gânglio da raiz dorsal induzindo a degeneração axonal (STAROBOVA E VETTER, 2017; WINTERS-STONE *et al.*, 2017 KIM, J.H; DOUGHERTY, P.N; ABDI, S; 2015).

#### 2.1.1.2. Paclitaxel

Taxanos é uma classe de agentes antineoplásicos composta pelos fármacos: paclitaxel (Taxol ®, Bristol- Meyers Squibb) e docetaxel (Taxotere ®, Sanofi- Aventis). Descoberto na década de 60 como parte do programa do *National Cancer Institute* (NCI) onde foram testados plantas medicinais com potencial atividade anticancerígenas (YARED, 2012; JOERGE, M; 2015).

Paclitaxel foi identificado em 1971, (WANI *ET AL*; 1971) a partir do extrato da casca da árvore Teixo do Pacífico (*Taxus brevifolia*) e utilizado pela primeira vez em ensaios clínicos em 1983((FAUZEE *et al.*, 2012). Este fármaco possui atividade antineoplásica em diversos tumores sólidos como: colo uterino, cabeça, pulmão, próstata e mama. Tais tumores são altamente prevalentes na população em geral (GORNSTEIN.E, SCHWARZ.L.T; 2014). Atualmente, é a primeira linha no tratamento dos tumores de mama em fase inicial e metastático (OMARINI *et al.*, 2017).

O mecanismo de ação do paclitaxel envolve a estabilização de microtubulos e o bloqueio da mitose celular (WEAVER.B.A, 2014). No início do processo de divisão celular normal, ocorre a formação de microtúbulos. Os quais são rompidos quando a célula para de se dividir. O farmaco é capaz de atravessar a membrana plasmática por meio da difusão passiva e se ligar aos microtúbulos. Essa ligação estimula a polimerização do monômero de  $\beta$ -tubulina e uma diminuição da despolimerização dos microtubulos, com consequente estabilização, conforme descrito na figura(1) (GORNSTEIN.E,SCHWARZ. T.L, 2014). Assim, o ciclo celular acaba sendo bloqueado na ultima fase da divisão (G2) e na mitose, induzindo a morte das células cancerosas pela apoptose (QUINTELA-FANDINO *et al.*, 2017).

Consequentemente, o paclitaxel é ativo contra células proliferantes, mas também nos neurônios que são suscetíveis ao tratamento. Há acúmulo no ganglio da raiz dorsal dos neurônios por meio de mecanismos desconhecidos (WOZNIAK *et al.*, 2016). Além dos efeitos adversos comuns a outras drogas citotóxicas, o paclitaxel também pode causar bradicardia transitória, destruição de unhas e elevação do nível das enzimas hepáticas. A neuropatia sensorial é um efeito adverso importante dose-limitante no tratamento (PARK *et al.*, 2014; VELASCO. R, JORDI. B; 2015)

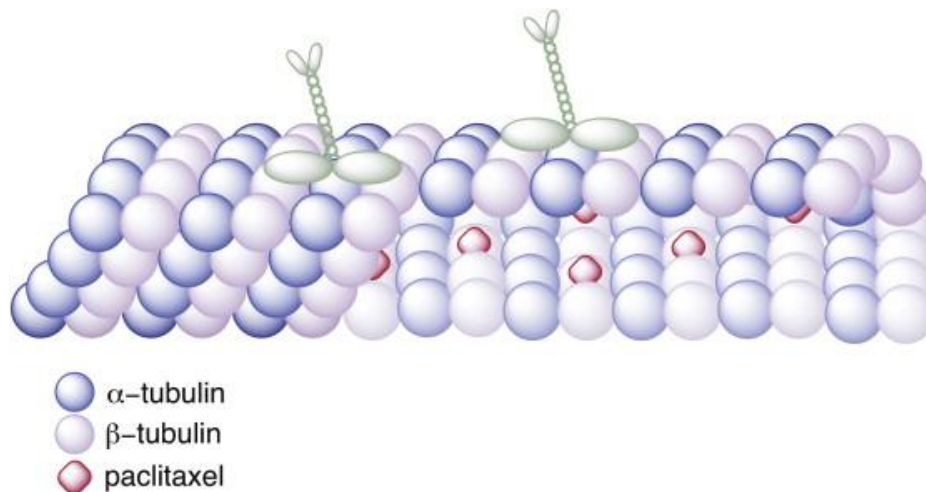


Fig 1: O paclitaxel ligando no microtúbulo. Os microtúbulos são formados a partir de dímeros de  $\alpha$  e  $\beta$ -tubulina. O paclitaxel liga-se à  $\beta$ -tubulina ao longo do interior do microtúbulo.

Fonte: Gornstein .e, Echwarz. T.I, 2014

## 2.2. Neuropatias

As neuropatias são desordens comuns associadas a muitas enfermidades sistêmicas ou ao próprio Sistema Nervoso Periférico (SNP) que podem relacionar-se a disfunções do Sistema Nervoso Central (SNC) (BERAN, 2015). A prevalência de neuropatias é de 2,4% e a 10% na população em geral, sendo maior o número de casos em idades mais avançadas. A neuropatia pode ser classificada, de acordo com o sistema e os nervos afetados respectivamente: neuropatia central, periférica e autonômica; e quanto aos nervos: motora, sensitiva e autonômica. Os quais apresentam sintomatologia distintas descritas no quadro (2) (MARTYN. C.N, HUGHES. R.A.C, 1997; FÉLIX. E.P.V, OLIVEIRA. A.S.B; 2010; HANEWINCKEL *ET AL.*, 2016)

Quadro 2 Sintomatologia relacionada ao acometimento das fibras nervosas.

Tipo de fibras	Sintomas			
Motor	Sintomas Positivos	Fasciculares , câimbras		
	Sintomas Negativos	Fraqueza, Atrofia		
Sensitivo	Sintomas Negativos	Perda de sensibilidade	Fibras grossas	Tato, Propriocepção, Vibratória
			Fibras finas	Dor, Temperatura, Tato Afetado
	Sintomas positivos	Parestesias, Dor neuropática		
Autonômico	Hipotensão postural, Gastroparesia, Disfunção erétil, Disfunção intestinais e urinárias, Alterações da sudorese.			

**Fonte:** Adaptado (Félix. E.P.V, Oliveira. A.S.B, 2010)

### 2.2.1. A dor neuropática

A dor oncológica permanece como um dos mais temidos sintomas do câncer, o qual apresenta um componente nociceptivo, neuropático ou misto (MARCEDO. D.D.P, 2007). A dor é definida como uma experiência multidimensional desagradável, envolvendo tanto componente sensorial como componente emocional, associado a uma lesão tecidual real ou potencial, ou é descrita em função dessa lesão (IASP, 2008) classificada como aguda ou crônica.

A dor aguda é essencial para a manutenção da vida por ser um sinal de alerta para a possibilidade de uma lesão tecidual real ou potencial, produzindo assim reação de defesa, fuga ou remoção do agente causal. A dor crônica, por sua vez, é constituída por reações músculo esquelética e psicocomportamental que induzem incapacidade e prejuízo na qualidade de vida (SMITH.B.H, TORRANCE.N, 2012; POSSO.I.P, PALMEIRA. C.C.A, VIEIRA. E.B.M, 2016).

O sistema somatossensitivo pode ser dividido em quatro modalidades: toque, propriocepção, temperatura e nocicepção, com seus receptores, fibras e vias de transmissão próprios. Os nociceptores são neurônios aferentes sensoriais que respondem a estímulos, potencialmente perigosos, que podem ser: mecânicos, térmicos ou químicos, gerando e transmitindo potenciais de ação em direção ao sistema nervoso central (SNC). Estes potenciais de ação são entendidos pelo cérebro como dolorosos gerando ações: protetoras, memórias e emoções (KANDULA *et al.*, 2017)

A sensação dolorosa é então percebida por receptores de alto limiar e conduzida por fibras classificadas de acordo com o diâmetro, mielinização e velocidade de condução como: A $\beta$ , A $\delta$  e C. Em condições fisiológicas, todas essas fibras podem transmitir informação inócua (não-dolorosa), mas apenas as fibras A $\delta$  e C transmitem informação nociceptiva (dolorosa). As fibras A $\delta$  conduzem sensações dolorosas agudas imediatas e bem localizadas, enquanto que as fibras C, de condução mais lenta, uma dor mais tardia e difusa. Conforme descrito no (quadro 1) a classificação de acordo com as características físicas e sua velocidade de condução.

Quadro 3: Classificação das fibras aferentes sensitivas

		NERVO CUTÂNEO	DIÂMETRO DA FIBRA (MCM)	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO (M/S)
Mielinizadas	Grande	A $\alpha$	13 a 20	80 a 120
	Média	A $\beta$	6 a 12	35 a 75
	Fina	A $\delta$	1 a 5	3 a 30
Amielínicas		C	0,5 a 1,5	0,5 a 2,5

**Fonte:** adaptada (Krebs, C. Wienberg, J; Akesson, e, 2013)

A fisiologia da dor foi descrita aqui, para melhor compreensão, à partir das vias do sinal nociceptivo da periferia para o SNC. No primeiro momento, estímulos nociceptivo mecânicos, químicos ou térmicos ativam nociceptores periféricos. Os quais conduzem o sinal nociceptivo ao neurônio nociceptivo primário até o corno dorsal da medula, local onde ocorre a sinapse com um neurônio secundário, localizado no trato espinotalâmico (lateral) e espinoreticular (medial) onde cruzam na medula espinhal, enviando projeções aferentes aos centros superiores. Grande parte desses aferentes fazem sinapses nos núcleos medial e lateral do tálamo, conseqüentemente, fazem sinapse com os neurônios terciários. Esses, por sua vez, enviam aferentes, do tálamo, ao córtex somatossensitivo primário e secundário do SNC. A partir de

então, é estabelecido a quantidade, localização, duração e intensidade do estímulo doloroso (RENTON. T, 2008; UÇEYLER. M, 2007).

Uma lesão que causa um risco potencial ao organismo ativa terminações nervosas livres que gera uma resposta a essa estimulação nociceptiva. Grande parte desses nociceptores são polimodais, respondendo a diferentes modalidades de estímulo, tanto mecânico, térmico quanto químico. Como resultado ao estímulo nociceptivo há o início de uma cascata de eventos, liberando moléculas inflamatórias que se originam de células sanguíneas (mastócitos, polimorfonucleares e plaquetas) produzindo: bradicininas, prostaglandinas, histaminas, serotoninas, óxido nítrico e trifosfato de adenosina. Além de células do sistema imunológico, que produzem interleucina, interferons e fator de necrose tecidual. A substância P e o Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, que atuam como neurotransmissores no SNC, são também liberados na periferia, onde atuam como fatores pro-inflamatórios, favorecendo a inflamação neurogênica. (HOEIJMAKERS, J.G 2012; BENNETT, G.J. 2010; BROWN, M.R. 2015).

Com o objetivo de gerar respostas à estímulos, os neurónios utilizam vários receptores, transmissores e moduladores. Destaca-se, os canais iônicos transdutores e transmissores de potenciais de ação são fundamentais. O receptor do vaniloide de potencial de receptor transiente é ativado por estímulos como calor, frio, prótons, lipídios, fosforilação, alteração de osmolaridade além da pressão conforme a Figura 2.

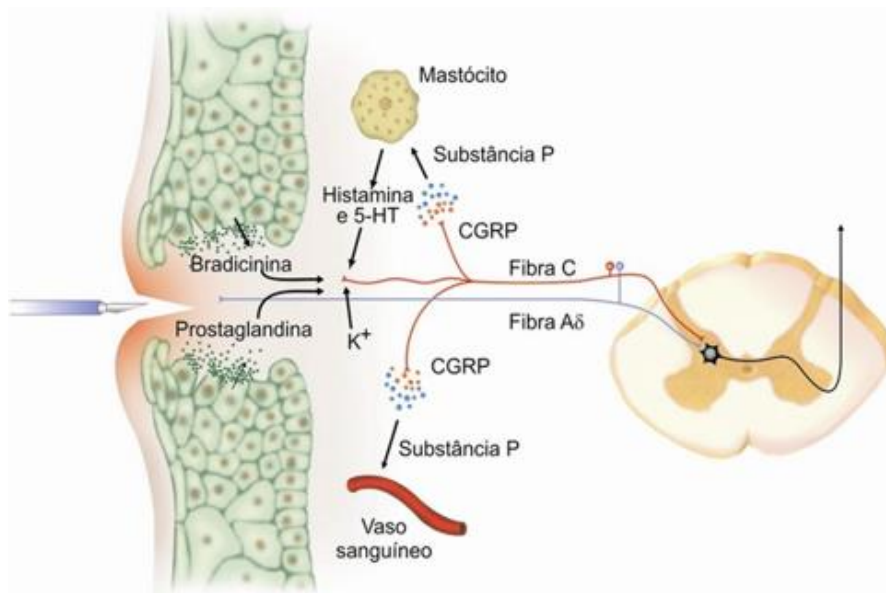


Figura 2: Resposta inflamatória a lesão nociceptiva

Fonte: Lent, 2010

A dor neuropática é definida segundo a IASP como: "dor causada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial". Em relação aos pacientes oncológicos, a dor neuropática se manifesta em até 40% e está associada ao aumento da intensidade da dor, ao consumo de analgésicos e à diminuição da qualidade de vida (BENNETT *et al.*, 2012; MULVEY *et al.*, 2017). Já em estudos populacionais, aproximadamente 7% a 8% dos adultos com dor crônica tem predomínio de dor neuropática, identificados através da aplicação de instrumentos validados para rastreio (KHOSRAV; DEL CASTILLO; PEREZ, 2007; IASP, 2008 IASP, 2014b).

Dessa modo, a dor neuropática é parte do maior espectro de síndromes neuropáticas. Como principais causas destacam-se as mononeuropatias e polineuropatias, plexopatias (BERTOLUCCI, *et. al*, 2016), compressão medular; síndrome de dor complexa regional, doenças congênitas como a esclerose múltipla, infecciosas como herpes zoster, desordens autoimunes como vasculite neuropática, compressão de nervo, como a síndrome do túnel do carpo e tumor metastático, traumas como síndrome de dor regional complexa, dor do membro fantasma, pós-mastectomia e toracotomia, doenças metabólicas como neuropatia diabética e toxicidade por radioterapia e em especial a neurotoxicidade induzida por quimioterapia (BARON *et al.*, 2010; LEMA *et al.*, 2010; TAVERNER, 2014; OOSTERLING *et al.*, 2016).

Em pacientes oncológicos, a dor neuropática, resulta de múltiplas causas. A lesão no nervo ocorre por diversos mecanismos, os quais podem contribuir para a dor neuropática. Alguns mecanismos são diretamente atribuíveis ao tumor; como por exemplo: Compressão do nervo por distorção mecânica, devido ao crescimento tumoral dentro ou ao redor do nervo. Perda de suprimento sanguíneo com conseqüente isquemia, contribuindo para um microambiente inflamatório. Outras causas são relacionadas a terapia do câncer como: desbridamento cirúrgico, plexopatias pós radioterapia e a quimioterapia, por comprometimento de nervo periférico e lesão de fibras nervosa (BENNETT, 2010; BENNETT *et al.*, 2012; BRUNELLI *et al.*, 2014).

O risco dos pacientes com câncer desenvolverem dor neuropática é maior, relacionado às causas que incluem: patologia tumoral, compressão direta ou infiltração de nervo por lesões primárias ou metastáticas, deficiências nutricionais, distúrbios metabólicos, infecções oportunistas, distúrbios neurológicos paraneoplásicos e neurotoxicidade do tratamento radioterapia e quimioterapia (STUBBLEFIELD *et al.*, 2009).

#### 2.2.1.1. Dor neuropática induzida por quimioterapia (DNIQ)



A dor neuropática induzida por quimioterapia (DNIQ) é um efeito adverso grave, decorrente da terapia antineoplasia (SISIGNANO *et al.*, 2014). As classes de agentes antineoplásicos que induzem esse efeito adverso são: os derivados platina, taxanes, alcaloide da vinca e inibidores de proteossoma. A DNIQ pode levar a redução de dose, mudança no protocolo antineoplásico ou até mesmo atraso nos ciclos de tratamento. Nos casos mais graves pode haver descontinuidade da terapia. Além disso, cerca de 20% dos pacientes que recebem dose padrão tem DNIQ. O percentual é bem maior dos pacientes que recebem altas doses dos antineoplásicos. (BENNETT, 2010).

Caracterizada por uma neuropatia periférica sensorial seus sintomas variam de formigamento leve a dor espontânea moderada (HAMA, 2016), aguda ou crônica, bilateral, distal, simétrica e que frequentemente é acompanhada por uma condição de dor neuropática.(NAHMAN-AVERBUCH *et al.*, 2011; SISIGNANO *et al.*, 2014). Na avaliação dos membros afetados por DNIQ mostrou limiares de vibração elevados e em relação aos sinais positivos, estudos relataram hiperalgesia induzida por estímulos mecânicos, frio ou calor (KRARUP-HANSEN *et al.*, 2007; ATTAL *et al.*, 2009; NAHMAN-AVERBUCH *et al.*, 2011). Os distúrbios sensoriais variam de formigamento leve à dor espontânea moderada. Na prática clínica, os pacientes reclamam de uma dor em queimação distal e simétrica, desproporcionalmente presente nas mãos e nos pés. No entanto, ao contrário da dor neuropática associada à diabetes, que começa nos pés e se espalha nas mãos, a dor neuropática em pacientes tratados com quimioterapia geralmente começa simultaneamente nas mãos e nos pés (XIAO e BENNETT, 2008) BENNETT, G.J; 2010).

### 2.2.2. Fisiopatologia da DNIQ

A exata fisiopatologia da DNIQ não é clara, estudos sugerem alterações anatômicas e/ou funcionais em: fibras nervosas intera-epidermais, neurônios sensoriais primários; neurônios do SNC, células da glia (KIM *et al.*, 2015), assim como interação neuroimune. As citocinas próinflamatórias como IL-6 são liberadas tanto em células inumes circulantes quanto em células residentes nas fibras nervosas após dano neural (STARKWEATHER, 2010). Estudos tem demonstrado que IL-6 desempenha um grande papel no processo inflamatório no início e permanencia da dor neuropática (OBREJA *et al.*, 2002; DE JONGH *et al.*, 2003). Enquanto o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um fator de crescimento neural crucial para o reparo e sobrevivência do nervo (HOFER E BARDE, 1988). Além disso, alterações de níveis de BDNF no sangue periférico foram associadas a dano neuronal (AZOULAY *et al.*, 2005).

O dano ou permanente perda de fibras primárias aferentes diferenciam neuropatia periférica dolorosa de outros tipos de dor (NICKEL et al., 2012; DIEZI, BUCLIN; KUNTZER., 2013). Nesse contexto, a dor neuropática induzida por quimioterapia trata-se de uma axoniopatia simétrica e bilateral, com envolvimento dos corpos celulares dos gânglios da raiz dorsal (PARK, H.J 2014; SISIGNANO, 2014). Diferentes mecanismos têm sido propostos para as diversas classes de antineoplásicos. Pode haver indução da apoptose de neurônios sensoriais, com consequente isquemia das fibras nervosas. Desta forma, grandes fibras mielinizadas são geralmente as mais lesionadas, que leva à diminuição da propriocepção e dos reflexos tendinosos (SMITH, BECK; COHEN., 2008; MILTENBURG, BOOGERD., 2014). Assim, a interrupção sensorial comum induzida por esses agentes quimioterápicos pode resultar de um mecanismo compartilhado que provavelmente não está associado aos mecanismos antineoplásicos (Figura 3). As citocinas inflamatórias podem ser contribuintes e desempenham um papel crítico nos sinais e sintomas clínicos comuns e principalmente contribuir para parestesias dolorosas induzidas por quimioterapia(WANG *et al.*, 2012).

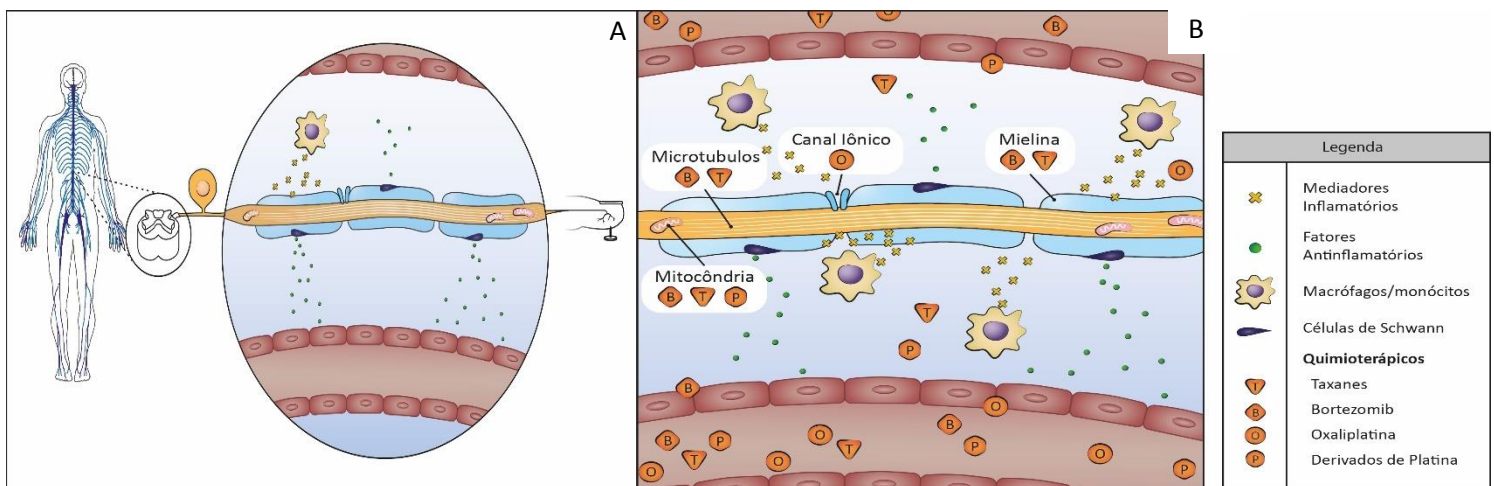


FIGURA 3 – (A) Em condições fisiológicas, destaca-se a vascularização dos axônios dos neurônios sensitivos localizados nos gânglios da raiz dorsal e a liberação pelas células de Schwann de mediadores químicos presentes na comunicação inter-celular; (B) A exposição do nervo sensitivo à ação de antineoplásicos potencialmente neurotóxicos ocasiona uma resposta à injúria, com consequente infiltração de monócitos/macrófagos produzindo e liberando mediadores inflamatórios. Na tentativa de contrabalancear a injúria tecidual, há liberação de mediadores anti-inflamatórios pelas células de Schwann. Ilustram-se também os locais preferenciais de ação dos quimioterápicos. Por exemplo, os microtúbulos podem ser alvo de ação do Bortezomib e dos Taxanes

Fonte: Simão et al. (2015).

### 2.2.3 Biomarcadores na neuropatia

A neuroinflamação está envolvido em vários modelos de dor neuropática e sua atuação na patologia da dor neuropática induzida por quimioterapia está se tornando cada vez mais evidente (AUSTIN, P.J, MOALEM-TAYLOR, G, 2010). A dor induzida por agente

quimioterápico, é provavelmente devido ao seu efeito nos tecidos nervosos ou efeito mediado pela inflamação induzida por esse agente. Evidências indicam que citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas na patogênese da neuropatia periférica. Além disso, dados em estudos clínicos e experimentais corroboram para o papel crítico de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias no desenvolvimento e manutenção da DNIQ (UÇEYLER *et al.*, 2007; WANG *et al.*, 2012). As citocinas são pequenas proteínas produzidas por uma grande variedade de células incluindo leucócitos, sobre condições fisiológicas e patológicas. As quais, modulam a interação celular além de regular as respostas inflamatórias e imunes locais. Enquanto as quimiocinas constituem uma grande família de citocinas estruturalmente homólogas, com capacidade de quimiotaxia (orienta a migração de leucócitos para o local da lesão). Tanto as quimiocinas, as citocinas e seus receptores são amplamente expressados no SNC e há uma crescente evidência de suas ações na DN

Em recente estudo Caso Controle, foi demonstrado um importante aumento na expressão de genes IL6 e IL8 em biopsias de pele de pacientes com neuropatia periférica dolorosa. Esses achados fornecem evidências que citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas estariam envolvidas na patogênese da dor neuropática aguda e crônica em humanos (XIAO, BENNETT., 2007; WANG *et al.*, 2012)

A liberação de citocinas e quimiocinas é um dos principais mecanismos que facilitam a comunicação neuro-imunitária no SNP. Tanto os macrófagos como os linfócitos T comunicam-se com os neuônios e suas células satélites no Gânglio da Raiz Dorsal (GRD), além das células de Schwann. A lesão induzida por quimioterapia estimula a infiltração de macrófagos que por sua vez produzem e secretam várias citocinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), quimiocinas (CCL2, CXC familiares), fatores de crescimento e mediadores inflamatórios, tais como bradicinina, prostaglandina, serotonina e óxido nítrico. Neste momento, as células de Schwann começam a sofrer modulação de fenótipo e liberar TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, (NAHMAN-AVERBUCH *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2012; KO *et al.*, 2014; IMAI *et al.*, 2017)

Os níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, tais como, interleucinas IL-1 e IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF), são encontrados após a lesão do nervo. A IL-6, em particular, tem demonstrado desempenhar um grande papel no processo inflamatório após lesão do nervo, bem como na iniciação e manutenção da dor neuropática (BHAGRA, RAO., 2007; SMITH *et al.*, 2007; ZHANG, NA., 2007; STARKWEATHER, 2010). Estudos recentes demonstram o envolvimento de ambas as respostas imunes, inata e adaptativa (PETERS *et al.*, 2007; WARWICK e HANANI, 2013). Como o observado no tratamento com Paclitaxel que foi associado com a infiltração de macrófagos e células T pró-inflamatórias no GRD. Outros estudo relataram sensibilidade de neurônios sensoriais primários no GRD em neuropatia induzida por

paclitaxel através da produção de proteína quimiotática de macrófagos 1 (CCL2/MCP-1e seu receptor CCR2, bem como sinalização de receptor 4 (TLR-4) no GRD (ZHANG *et al.*, 2013; LIU *et al.*, 2014; LI *et al.*, 2015; ZHANG *et al.*, 2016)

A ativação de astrocitos espinais, sem envolvimento de microglia, está associada a neuropatia induzida por quimioterapia (ROBINSON CR, ZHANG H, DOUGHERTY PM; 2014; YOON SY, ROBINSON CR, ZHANG H, DOUGHERTY PM; 2013). Ratos tratados com oxaliplatina apresentaram hipersensibilidade mecânica, que foi de encontro com a hiperatividade de astrocitos, aumento da atividade de citocinas pró-inflamatórias como: TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , além da diminuição de citocinas anti-inflamatórias como: IL-10 e 4 independentes da infiltração de células T na medula espinhal(DOYLE *et al.*, 2012; JANES *et al.*, 2014; JANES *et al.*, 2015; LEES *et al.*, 2017).

Conforme mencionado, embora as células neuronais e não neuronais estejam envolvidas na patogênese do NPIQ e conseqüentemente da DNIQ, os mecanismos moleculares que subjazem a interação neuro-imune e as ações de citocinas / quimiocinas no contexto destas síndromes não são totalmente compreendidos (WANG *et al.*, 2012)

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Avaliar os níveis plasmáticos de fator neurotrófico derivado do cérebro, Interleucina 6 e quimiocinas (CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL9/MIG, Eotaxina) em pacientes com dor neuropática persistente induzida por quimioterapia em comparação a controles saudáveis e pacientes sem dor neuropática

#### **3.2. Objetivos específicos:**

4.2.1 Descrever o perfil sócio demográfico, clínico e neuro-imune da população estudada e fazer a comparação entre os grupos.

4.2.2 Avaliar a qualidade de vida dos pacientes oncológicos através do escore da escala (FACT/GOG-NTx) e fazer comparação entre os grupos.

4.2.3 Correlacionar a qualidade de vida aos achados clínicos e neuro- imunes da população estudada.

4.2.4 Avaliar sintomas depressivos e ansioso nos pacientes oncológicos neste estudo.

## **4. PACIENTES E MÉTODOS**

### **4.1. Pacientes**

Trata-se de um estudo transversal analítico e correlacional composto por uma amostra de conveniência de 32 pacientes oncológicos avaliados 6 a 9 meses após o término do tratamento com antineoplásicos potencialmente neurotóxicos (oxaliplatina e paclitaxel). Os pacientes foram categorizados em grupo com dor neuropática (n=13) e sem dor neuropática (n=19). Foram recrutados ainda 23 indivíduos saudáveis da comunidade pareados por sexo e idade.

### **4.2. Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG, (parecer nº 136.463 de 31/10/2012) (Anexo A). Todos os participantes do estudo foram orientados quanto aos objetivos do estudo e esclarecidos quanto às suas dúvidas, e consentiram formalmente em participar da pesquisa por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em 2 vias (Anexo B).

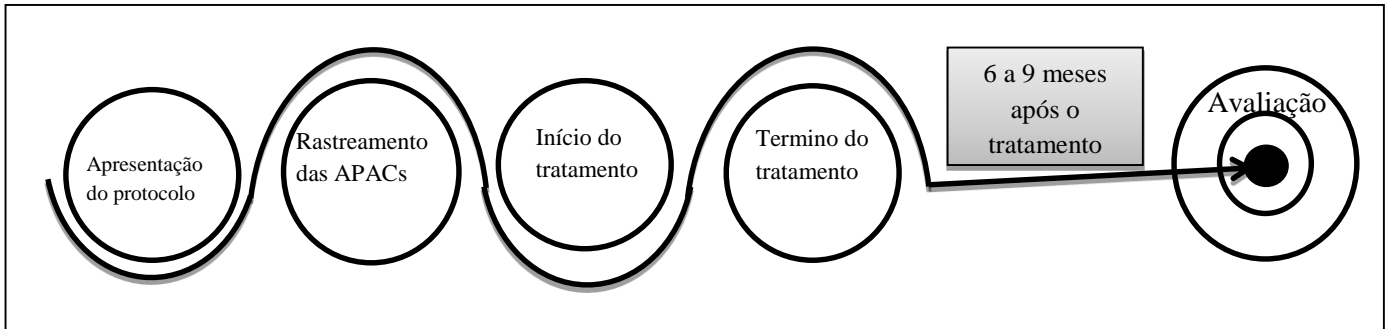
### **4.3. Recrutamento dos pacientes**

Os dados dos pacientes foram coletados no período de abril à dezembro de 2014. Os dados sócio-demográficos e clínicos, bem como coletas de amostras de plasma, foram realizadas no Ambulatório Borges da Costa, Unidade Funcional do Hospital das Clínicas da UFMG. Parte dos dados clínicos foram obtidos também por meio de consulta aos prontuários.

Os dados dos indivíduos controles (pessoas saudáveis recrutadas ativamente da comunidade), foram coletados entre agosto de 2014 e fevereiro de 2015.

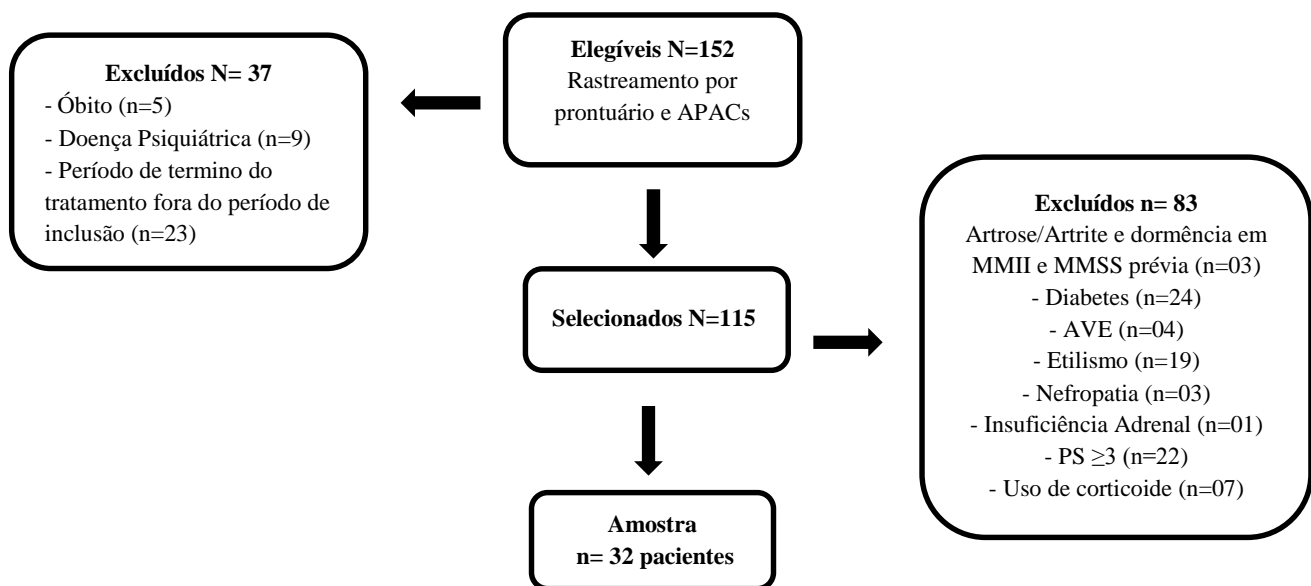
Para o recrutamento dos pacientes foi feito levantamento de todas as APACs (Autorização para procedimentos de auto custo) solicitadas pelos oncologistas entre janeiro e outubro de 2012. As APACs dos pacientes elegíveis era então registradas em lista própria (Apêndice 1) desta forma, foi possível estimar a data de término do protocolo, bem como a data provável de inclusão, como descrito na figura 4.

**Figura 4:** Fluxo de estratégia de recrutamento



Dos 152 pacientes elegíveis rastreados através das APACs, 37 foram excluídos como descritos na figura 1. Dos 115 pacientes selecionados, três foram excluídos por apresentarem artrose/artrite e dormência prévia em membros inferiores (MMII) e membros superiores (MMSS); 24 foram excluídos por apresentarem diagnóstico de diabetes; 4 foram excluídos por apresentarem diagnóstico de Acidente Vascular Encefálico (AVE); 19 foram excluídos por apresentarem etilismo crônico, 3 foram excluídos por apresentarem nefropatia; 1 foi excluído por apresentar insuficiência adrenal; 22 foram excluídos por apresentarem  $PS \geq 3$ ; 7 foram excluídos por uso de corticoide (Figura 5).

**Figura 5:** Fluxograma de seleção dos pacientes no estudo



Foram recrutados pacientes adultos em atendimento no Ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas da UFMG, alfabetizados, de ambos os sexos, independente de nível

socioeconômico que atendiam aos critérios de inclusão do estudo previamente determinados pelo investigador (Apêndice 2).

#### *4.3.1. Critérios de Inclusão*

- Idade Superior a 18 anos;
- Pacientes oncológicos previamente tratados com oxaliplatina e paclitaxel incluídos no período de 6 a 9 meses pós término do tratamento;
- Assinatura do TCLE (Anexo B).

#### *4.3.2. Critérios de Exclusão*

- Apresentar limitações cognitivas ou transtornos psiquiátricos registrados previamente em prontuário ou identificadas durante a consulta médica, de enfermagem ou em exame clínico neurológico;
- Índice de capacidade funcional maior ou igual a 3 (Performance Status -  $PS \geq 3$ );
- Ser portador de diabetes ou hanseníase;
- Apresentar lesões ou traumas que limitassem a avaliação de pés ou mãos;
- Ter história de lesão neurológica sensitiva ou motora, decorrentes de doenças neurológicas, tais como metástases cerebrais e sequelas de acidente vascular encefálico;
- Ter diagnóstico de artrite reumatóide, síndrome do túnel do carpo ou outras doenças reumatológicas;
- Uso de antibioticoterapia (ATB) nas últimas quatro semanas e anti-inflamatórios não esteroides ou glicocorticoides nas últimas duas semanas;
- Uso de bebida alcoólica mais de 3 vezes por semana ou pontuar maior ou igual a dois no questionário *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener*;
- Ser portador de doença renal, insuficiência de adrenais ou doenças do sistema imune, como lúpus;
- Diagnóstico de neuropatia periférica de qualquer origem antes da quimioterapia.



#### **4.4. Recrutamento dos controles**

Os controles recrutados foram adultos saudáveis de Belo Horizonte e do Município de Sabará pareados por sexo e idade com os pacientes que compuseram o estudo.

##### *4.4.1. Critérios de Inclusão*

- Idade Superior a 18 anos;
- Assinatura do TCLE (Anexo B).

##### *4.4.2. Critérios de Exclusão*

- Todos os critérios anteriormente mencionados no grupo dos pacientes.
- Ter diagnóstico de câncer.

#### **4.5 Instrumentos**

##### *4.5.1 Ficha clínica e sócio-demográfica*

As fichas clínica e sócio-demográfica foram elaboradas com o objetivo de buscar informações pessoais tais como: idade, sexo, nível educacional, estado civil, consumo de tabaco e álcool, capacidade funcional avaliada pela escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Apêndice 3). Além disso, também foram investigadas informações clínicas, referente a doença, como: aferição de peso, altura e índice de massa corporal, tipo de câncer, registro do protocolo antineoplásico, tempo de diagnóstico, uso e tipo de medicação domiciliar, estadiamento do câncer (Apêndice 4).

##### *4.5.2 Avaliação de dor neuropática e classificação dos grupos de pacientes: com dor e sem dor neuropática*

Para categorizar os paciente nos grupos com dor e sem dor neuropática foram utilizadas 3 estratégias clínicas complementares: Inicialmente foi feita a avaliação clínica focada seguida dos questionários Short McGill Pain e QNIA.

#### *4.5.2.1. Entrevista clínica*

A primeira estratégia adotada para avaliar a presença de sintomas de dor neuropática, foi a entrevista clínica focalizada, por meio das seguintes perguntas: “percebe algum desconforto nas mãos, nos pés ou na face?”, “descreva os sintomas”, “esses sintomas são acompanhados de dor ou choque?”, “quando eles começaram?”. Logo em seguida, todos os participantes eram submetidos a uma bateria de questionários do estudo.

#### *4.5.2.2. Questionário para Dor Short McGill*

Para avaliar a presença de dor nesse estudo foi utilizado o questionário Short McGill pain, já que se trata de um instrumento que permite comunicação das qualidades sensoriais e afetivas devendo os sujeitos escolher as palavras que melhor retratam a sua dor, bem como a intensidade como mínima, moderada ou severa (PIMENTA, C. A de M.; TEIXEIRA, M. J.; 1996; COSTA, A.I.S, CHAVES, M.D, 2012). Trata-se de um instrumento multidimensional, amplamente empregado para avaliação de dor crônica em diferentes tipos de pacientes (WRIGHT et al., 2001). Apresenta-se, no entanto, de forma reduzida (Short Form McGill Questionnaire – SF-MPQ) (MELZACK, 1987), e sua versão em português foi validada pela primeira vez no Brasil por Pimenta e Teixeira, em 1996.

O instrumento é composto por três categorias: a) índice de dor composto por 15 tipos de dor, sendo 11 de características sensoriais e 4 de características afetivas, em escala que varia de 0-3 (ausente, leve, moderada e intensa); b) Escala Visual Analógica, em que o paciente pontua de 0-10 a intensidade da dor; c) avaliação de toda a experiência de dor em uma escala de 0-5 (dor ausente, mínima, desconfortante, penosa, horrível, cruciante). Por fim, obtêm-se 5 escores: a) índice de dor sensível/sensorial (0 a 33 pontos); b) índice de dor afetiva (0 a 12 pontos); c) índice total (soma entre índice de dor sensorial e afetiva); d) intensidade da dor presente (EVA: 0-10 pontos) e; e) avaliação de toda experiência de dor (0-5 pontos) (Anexo C). Para a identificação de pacientes com dor neuropática foram consideradas os tipos de dor: em queimação e cãibra.

#### *4.5.2.3. Questionário de neurotoxicidade induzida por quimioterapia (QNIA)*

Este instrumento foi projetado para ser preenchido por enfermeiros durante a entrevista, possibilitando a coleta de dados relacionados aos sintomas de neurotoxicidade (LEONARD et

al., 2005), traduzido e validado no Brasil por Simão e colaboradores (2014) onde apresentou boa confiabilidade e consistência interna.

O QNIA avalia 20 sintomas de neuropatia aguda e crônica, bem como seu impacto nas atividades de vida diária. Composto por 29 itens, divididos em 3 subescalas: a- sintomas de neuropatia aguda e crônica em MMII (9 itens); b- sintomas de neuropatia aguda e crônica em MMSS (10 itens) e; c- sintomas orofaciais de neuropatia aguda e crônica (10 itens).

Na presença dos sintomas, sua frequência é medida em uma escala graduada de 1 a 5, assim como a intensidade com que estes sintomas afetam as atividades de vida diária (AVDs) do paciente. Os resultados obtidos no QNIA são classificados em graus de 0 a 4, sendo: a- Grau 0, ausência de sintoma ou sem parestesias; b- Grau 1, sintomas de curta duração e que não interferem nas AVDs; c- Grau 2, parestesias leves que interferem em algumas funções das AVDs; d- Grau 3, dor ou comprometimento funcional que interferem nas AVDe; e- Grau 4, sintomas de dor persistentes e incapacitantes (LEONARD et al., 2005) (Anexo D).

Para identificação da dor neuropática foram consideradas as respostas afirmativas para as seguintes perguntas em MMII e MMSS

Não foram consideradas as respostas sobre dor na subescala orofacial uma vez que a persistência de dor neuropática em face não foi identificada na literatura pesquisada e nem na população do presente estudo.

#### *4.5.3. Escala utilizada para avaliar qualidade de vida.*

Foi realizada avaliação da Qualidade de vida e neurotoxicidade utilizando o FACT/GOG-Ntx versão em português (*Funcional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group – Neurotoxicity*)(Anexo E).

A FACT/GOG-NTx avalia situações recentes, referentes à qualidade de vida e sintomas de neurotoxicidade, no total de 38 questões divididas em cinco subescalas: a- bem-estar físico (7 questões); b- bem-estar social/familiar (7 questões); c- bem-estar emocional (6 questões); d- bem-estar funcional (7 questões) e; e- sintomas de neurotoxicidade (11 questões). Nessa avaliação, o entrevistado é questionado sobre informações recentes de sua qualidade de vida, funcionalidade e sintomas. Em caso de resposta afirmativa solicita-se a classificação da intensidade, numa escala de 1 a 4, em que aquele item é realidade em sua vida. É obtido um escore total em cada subescala e índices que indicam a relação entre elas. Quanto maior a pontuação em cada subescala e/ou nos índices estabelecidos, melhor é a qualidade de vida.

#### 4.5.4. Escala utilizada para avaliar sintomas depressivos e ansiosos

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão - HAD (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) (Anexo F)

Esta escala foi desenvolvida por Zigmond, e Snaith, em 1983, traduzida e validada no Brasil por Botega e colaboradores, em 1995. Contém 14 questões do tipo múltipla escolha e compõe-se de duas subescalas, isto é, 7 questões para avaliar sintomas depressivos e 7 para sintomas ansiosos. Cada questão possui alternativas que variam de 0 a 3 pontos e, conseqüentemente, a pontuação global em cada subescala vai de 0 a 21, sendo o escore total de 42 pontos (BOTEGA et al., 1995).

A pontuação da HAD obedece a três níveis: a- improvável (0 a 7 pontos); b- possível (8 a 11 pontos), e c- provável (12 a 21 pontos). A escala possibilita, ao profissional, a identificação dos sintomas presentes, além de constituir-se uma ferramenta de auxílio no diagnóstico de um episódio depressivo ou ansioso (BOTEGA et al., 1995).

## 4.6. Avaliação do fator neurotrófico BDNF e marcadores inflamatórios

### 4.6.1. Coleta do sangue periférico

Todas as amostras de sangue foram coletadas através de punção venosa periférica, por meio de técnica asséptica. Foi coletado 10 ml de sangue total em tubos de anticoagulante heparina. O local da coleta do material fica no prédio ao lado do laboratório de análises há 5 minutos de caminhada. As amostras foram transportadas sob refrigeração a temperatura entre 2 a 8°C. Em seguida as amostras foram processadas no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, da Faculdade de Medicina da UFMG. O sangue coletado foi centrifugados a 3000 rpm, em temperatura de 4° C, durante 10 minutos. O plasma foi aliquoteado em tubos de microcentrifugação e armazenados em freezer -80° C até o momento dos ensaios. Em todas as etapas do processo houve a minha participação, desde a coleta, transporte, processamento e análise das amostras.

### 4.6.2. Análise do fator neurotrófico BDNF e dos marcadores inflamatórios

As dosagens do fator neurotrófico BDNF, da citocina IL-6 e das quimiocinas CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL9/MIG, Eotaxina, foram feitas por ensaio imunoenzimático *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), em simplicata, nas

amostras de plasma de pacientes e controles, após descongelamento, conforme instruções do fabricante do kit (R&D Systems Colocar a cidade e país), no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica.

A cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100 µL de solução contendo anticorpo monoclonal contra as proteínas estudadas, diluídas em solução tampão de fosfato (*phosphate buffered saline* -PBS). As placas foram incubadas por, pelo menos, 12 horas a 4° C. Os anticorpos não aderidos às placas foram descartados por lavagem em solução PBS-Tween a 0,1% invertendo-as em seguida (Sigma-Aldrich, Missouri, EUA). Posteriormente, bloquearam-se as placas com uma solução contendo albumina de soro bovino a 1% (Sigma-Aldrich), durante 2 horas, à temperatura ambiente (200 µL/poço). Após nova lavagem das placas (PBS-Tween a 0,1%), em cada poço foi adicionado 100 µL da amostra (indivíduos controle e pacientes) ou da proteína padrão. As placas foram novamente incubadas, por pelo menos 12 horas a 4°C, e, em seguida, lavadas (PBS-Tween a 0,1%). Após a lavagem, incubaram-se as placas com anticorpos conjugados com biotina e diluídos em BSA a 0,1%, por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após nova lavagem (PBS-Tween a 0,1%), acrescentaram-se, às placas, 100 µL/poço de estreptavidina conjugada com peroxidase, as quais foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem (PBS-Tween a 0,1%), adicionou-se o cromógeno Ø-fenileno-diamina ou tetrametilbenzidina (Sigma-Aldrich) às placas, na ausência de luz. A reação foi interrompida com solução contendo ácido sulfúrico 1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA no λ de 450 ou 490 nm (SOFTmax Pro – versão 2.2.1).

#### **4.7. Análise estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS 22.0), considerando-se nível de significância de 5%. As variáveis contínuas foram descritas através de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, valores mínimo e máximo). Para a análise das variáveis categóricas foi feita através do teste do Qui-quadrado e exato de Fisher.

As variáveis contínuas foram submetidas a teste de *Shapiro-Wilk* para verificar a distribuição de normalidade. Assim, as variáveis com distribuição normal foram analisadas pelo teste t de *Student*, enquanto as variáveis com distribuição não paramétrica foram comparadas utilizando-se o teste de *Mann-Whitney* para dois grupos e *Kruskal-Wallis* com pos-teste de *Dunn's* para três grupos. Para as análises de correlação foi feita utilizando-se o coeficiente de *Spearman* utilizando o programa *Graphic Prism 5.0* para Windows.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Perfil Sócio-demográfico e clínico**

A população do estudo (n=32) foi composta por um grupo de pacientes com dor neuropática (n=13) e um grupo de pacientes sem dor neuropática (n=19), comparados a indivíduos saudáveis (n=23), denominado Grupo Controle.

A amostra foi composta por adultos com mediana de idade de 52,5 anos para os pacientes e 51 anos para os controles. Em relação ao sexo, 87,5% e 78,3% eram do sexo feminino no grupo dos pacientes e controles, respectivamente. A escolaridade foi menor no grupo com dor neuropática (69,2%), em relação aos outros grupos. Com relação a situação de trabalho a maioria dos pacientes e controles encontrava-se empregada (respectivamente 62,5% e 60,9%). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para nenhuma das variáveis sócio demográficas analisadas (Tabela 1)

**Tabela 1:** Características sócio-demográficas de pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014

	Controle (n=23)	Paciente			Valor P
		Total (n=32)	Sem Dor (n=19)	Com Dor (n=13)	
Idade (em anos)	51(26-63)	52,5(27-64)	53(27-64)	49(33-60)	0,656†
Sexo					
Feminino	18 (78,3%)	28(87,5%)	16(84,2%)	12(92,3%)	0,467‡
Masculino	5 (21,7%)	4(12,5%)	3(15,8%)	1(7,7%)	
Escolaridade ( anos)					
1-9 anos	8 (34,8%)	18(56,3%)	9(47,4%)	9(69,2%)	0,138•
10- 20 anos	15 (65,2%)	14(43,8%)	10(52,6%)	4(30,8%)	
Estado Civil					
Casado	17(73,3%)	20(62,5%)	11(57,9%)	9(69,2%)	0,426‡
Divorciado	2(8,7%)	4(12,5%)	3(15,8%)	1(7,7%)	
Solteiro	3(13%)	8(25%)	5(26,3%)	3(23,1%)	
Viúvo	1(4,3%)	-	-	-	
Tabagismo					
Atual	4(17,4%)	1(3,1%)	1(5,3%)	-	0,111•
Progresso	3(13%)	9(28,1%)	4(21,1%)	5(38,5%)	
Etilismo					
Atual	1(4,3%)	5(15,6%)	2(10,5%)	3(16,7%)	0,31•
Progresso	2(8,7%)	10(31,3%)	8(42,1%)	4(30,8%)	
Situação de Trabalho					
Empregado	14(60,9%)	20(62,5%)	10(52,6%)	10(76,9%)	0,93•
Aposentado	8(34,8%)	10(31,3%)	8(42,1%)	2(15,4%)	
Desempregado	1(4,3%)	2(6,3%)	1(5,3%)	1(7,7%)	

Variável quantitativa não-paramétrica descrita por mediana (mínimo e máximo) analisada pelo teste Kruskal-Walls com pós-teste de Dunn's †. Variáveis Categóricas descritas em números de casos (porcentagem) e analisados por teste Qui-quadrado• e Exato de fisher‡. \*p≤0,05, \*\* p<0,001.

Não houve diferenças estatisticamente significativas nas características clínicas dos grupos de pacientes oncológicos com dor neuropática e sem dor neuropática (Tabela 2). O principal tipo de câncer apresentado pelos pacientes foi o câncer de mama, sendo que a maioria estavam em estágio II ou III da doença. O tempo de diagnóstico médio foi de 2 anos, com predomínio do uso da droga Paclitaxel.

**Tabela 2:** Características clínicas de pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014

	Paciente			Valor P(<0,05)
	Total	Sem Dor	Com Dor	
<b>Droga Neurotóxica</b>				
Oxaliplatina	10(31,3%)	8(42,1%)	2(15,4%)	0,141†
Paclitaxel	22(68,8%)	11(57,9%)	12(84,6%)	
<b>Protocolo</b>				
AC-T	18(56,3%)	9(47,4%)	9(69,2%)	0,452•
BFOL	4(12,5%)	3(15,8%)	1(7,7%)	
FLOX	6(18,8%)	5(26,3%)	1(7,7%)	
Taxol exclusivo	4(12,5%)	2(10,5%)	2(15,4%)	
<b>Tipo de Câncer</b>				
Mama	22(68,8%)	11(57,9%)	11(84,6%)	0,141†
Colorretal	10(31,3%)	8(42,1%)	2(15,4%)	
<b>Estadiamento</b>				
II	10(31,3%)	5(26,3%)	5(38,5%)	0,272•
III	15(46,9%)	8(42,1%)	7(53,8%)	
IV	7(21,9%)	6(31,6%)	1(7,7%)	
Tempo de diagnostico	2(1-12)	2(1-10)	2(1-12)	0,975*
<b>Modalidades de Tratamento</b>				
Neoadjuvante	7(21,9%)	4(21,1%)	3(23,1%)	0,572•
Adjuvante	17(53,1%)	9(47,4%)	8(61,5%)	
Paliativo	8(25%)	6(31,6%)	2(15,4%)	
<b>Metástase</b>				
Presente	11(34,4%)	8(42,1%)	3(23,1%)	0,45†
<b>Comorbidade</b>				
Presente	18(56,3%)	12(63,2%)	6(46,2%)	0,473†
<b>Uso de Medicamento domiciliar</b>				
Sim	29(90,6%)	16(84,2%)	13(100%)	0,253†
<b>Índice de Desempenho Diário (0-4)</b>				
0	15(46,9%)	9(47,4%)	6(46,2%)	0,996•
1	12(37,5%)	7(36,8%)	5(38,5%)	
2	5(15,6%)	3(15,8%)	2(15,4%)	

Variável quantitativa não-paramétrica descrita por mediana (mínimo e máximo) e analisados pelo teste Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn's\*. Variáveis Categóricas descritas em número de casos (porcentagem) e analisado pelo teste Qui-quadrado• e Exato de fisher†. Valor de  $p \leq 0,05^*$  e  $p < 0,001^{**}$ . Nota: **AC-T** Adriamicina 60mg/m<sup>2</sup>/Ciclofosfamida 600mg/m<sup>2</sup>, por 4 ciclos a cada 21 dias, seguido de Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup>, em regime semanal durante 12 semanas (sendo 1 ciclo a cada 3 doses). **B-FOL**: Oxaliplatina 85mg/m D1 e D15/ Ácido folínico 20mg/m<sup>2</sup> D1, D8 e D15/ 5-Fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> D1,D8,D15, a cada 28 dias. **FLOX**: Oxaliplatina 85mg/m<sup>2</sup> D1/ Ácido folínico 60mg/m<sup>2</sup> D1 e D2/ 5 – Fluorouracil 500mg/m<sup>2</sup> D1 e D2 intervalo a cada 15 dias.



## 5.2. Avaliação da Presença de Dor, Sintomas Depressivos e Ansiosos e Qualidade de Vida

Em relação a presença de dor, descrita na tabela 3, houve diferença significativa dos sintomas de dor avaliados entre os pacientes do grupo com dor e controle. Nos pacientes sem dor neuropática, 57,9% apresentaram relato de dor de outros tipos, tais como cefaleia e lombalgia. Quanto à classificação da intensidade da dor, 77% dos pacientes com dor relataram intensidade moderada a intensa. Além disso todos dos índices de dor investigados foram maiores no grupo com dor neuropática. Dos 13 pacientes do grupo com dor neuropática, 9 apresentaram dor sensorial (Tabela 3).

**Tabela 3:** Sintomas de dor avaliados pela escala Short McGillPain, em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014

		Controle	Paciente			Valor P
			Total	Sem Dor	Com Dor	
Relato de Dor	Presente	10(43,5%)	24(75%)	11(57,9%)	13(100%)	c†**
	Ausência	13(56,5%)	8(25%)	8(42,1%)	-	
Classificação da Intensidade da Dor Presente	Leve	4(17,4%)	4(12,5%)	-	3(23,1%)	c♦**
	Moderada	3(13%)	12(37,5%)	7(36,8%)	6(46,2%)	
	Intensa	3(13%)	8(25%)	4(21,1%)	4(30,8%)	
Intensidade da dor presente (0-10)		0(0-9)	5(0-8)	4(0-8)	5(3-8)	a,c♦*
Índice de dor sensorial (0-33)		0(0-18)	5,5(0-31)	3(0-31)	9(2-26)	a,c♦**
Índice de dor afetiva (0-12)		0(0-6)	2(0-12)	1(0-12)	4(0-12)	a,c♦**
Índice de dor total (0-45)		0(0-24)	6,5(0-43)	4(0-43)	13(3-35)	a,c♦**

Variáveis Categóricas descritas em número de casos (porcentagem) e analisados pelo teste Qui-quadrado ♦e Exato de Fisher †. Variáveis quantitativas não-paramétrica descrita por mediana (mínimo e máximo) e analisados pelo teste Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn's•. Valor de p< 0,05\*e p<0,001\*\* Sendo a=Ct x Pt total, b=Ct x P sem Dor, c= Ct x P com Dor, d= P sem Dor x P com Dor.

Na tabela 4, foram comparados a presença de sintomas de neuropatia, em membros inferiores (MMII), membros superiores (MMSS) e orofaciais, e seus respectivos escores utilizando o questionário QNIA, comparando controles e pacientes com e sem dor neuropática. Houve diferença significativa em todas as subescalas do QNIA. A presença de sintomas de parestesia e disestesia foi maior no grupo com dor neuropática (p=0,001), assim como MMSS (92,3%), MMII (100%) e dor orofacial (69,2%) em relação ao grupo sem dor neuropática.

**Tabela 4:** Sintomas de dor neuropática avaliados pelo QNIA, em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014

		Controle(23)	Paciente			Valor P
			Total	Sem Dor	Com Dor	
Parestesia e Disestesia em MMSS	Presente	3(13%)	25(78,1%)	13(68,4%)	12(92,3%)	a,b,c †**
	Escore	0(0-8)	16(0-70)	10(0-69)	30(0-70)	a,b,c●**
Parestesia e Disestesia em MMII	Presente	11(47,8%)	27(84,4%)	14(73,7%)	13(100%)	a,c †**
	Escore	0(0-4)	24(0,0-70)	14(0-37)	38(9-70)	a,b,c●**
Parestesia e Disestesia Orofaciais	Presente	7(30,4%)	19(59,4%)	10(52,6%)	9(69,2%)	0,055 †*
	Escore	0(0-11)	0(10-51)	5(0-51)	13(0-39)	a,c●**
<b>Escore Total</b>		<b>3(0-21)</b>	<b>55(0-161)</b>	<b>28(0-123)</b>	<b>80(21-161)</b>	<b>a,b,c●**</b>

Variáveis Categóricas descritas em número de casos (porcentagem) e analisados pelo teste Exato de Fisher †. Variáveis quantitativas não-paramétrica descrita por mediana (mínimo e máximo) e analisados pelo teste Kruskal-Wallis com pós -teste de Dunn's\*. Valor de  $p < 0,05^*$  e  $p < 0,001^{**}$  Sendo **a**=Ct x Pt total, **b**=Ct x P sem Dor, **c**= Ct x P com Dor, **d**= P sem Dor x P com Dor. Membros superiores (MMSS) e Membros inferiores (MMII).

Não houve diferença significativa entre pacientes e controle em relação à presença de sintomas depressivos e ansiosos avaliados pelas HAD (Tabela 5).

**Tabela 5:** Sintomas depressivos e ansioso avaliados pela escala HAD em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014

		Controle	Paciente		Valor P	
			Total	Sem Dor		Com Dor
HAD-A						
	Com ansiedade	1(4,3%)	4(12,5%)	1(5,3%)	3(23,1%)	0,133♦
	Escore	5 (1-12)	5 (0-18)	4 (0-12)	5 (0-18)	0,904†
HAD-D						
	Com depressão	1(4,3%)	2(6,3%)	-	2(15,4%)	0,162♦
	Escore	5 (1-12)	5(0-15)	4(0-11)	7(0-15)	0,765†
HAD Total						
	Escore	8 (1-21)	9(0-29)	8(0-22)	14(2-29)	0,673†

Variáveis Categóricas descritas em número de casos (porcentagem) e analisados pelo teste Qui-quadrado ♦. Variáveis quantitativas não-paramétrica descrita por mediana (mínimo e máximo) e analisados pelo teste Kruskal-Wallis com pós-teste de Dunn's †. Valor de  $p < 0,05$ \* e  $p < 0,001$ \*\*

Os resultados dos escores de qualidade de vida, nos pacientes com dor neuropática, foram significativamente menores quando comparados aos controles, nas subescalas de bem estar físico, e de neurotoxicidade ( $p < 0,001$ ). Enquanto a subescala bem estar funcional não apresentou diferença estatística na análises entre grupos. (Tabela 6). Não houve diferença significativa nas subescalas: bem estar social/familiar; emocional e funcional entre os grupos. Pacientes com dor neuropática apresentaram também índice de qualidade de vida global significativamente menor em relação aos pacientes sem dor neuropática e aos controles.

**Tabela 6:** Escores de Qualidade de Vida (FACT/ GOG-Ntx) em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014

	Controle	Paciente		Valor P	
		Total	Sem Dor		Com Dor
Qualidade de vida Bem Estar Físico (0-28)	27(15-28)	19,5(8-28)	21(10-28)	19(8-27)	a,c **/b*
Qualidade de Vida Bem estar Social/Familiar (0-28)	20(6-27)	19(9-28)	19(9-28)	18(11-22)	0,988
Qualidade de Vida Bem estar Emocional (0-28)	20(10-24)	19,5(7-24)	20(7-24)	19(9-23)	0,234
Qualidade de Vida Bem estar Funcional (0-44)	21(14-28)	18,5(8-25)	20(10-25)	15(8-25)	<b>0,034</b>
Qualidade de vida Neurotoxicidade (0-44)	44(37-44)	32,5 (3-44)	35(18-44)	26(3-37)	a,c **/b*
Qualidade de vida Global	127(98-145)	108,5(62-139)	113(83-139)	104(62-127)	a,c **/b*

Variáveis quantitativas não-paramétrica descrita por mediana (mínimo e máximo) e analisados pelo teste Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn's. Valor de  $p < 0,05^*$  e  $p < 0,001^{**}$  Sendo **a**=Ct x Pt total, **b**=Ct x P sem Dor, **c**= Ct x P com Dor, **d**= P sem Dor x P com Dor.

### 5.3. Avaliação dos biomarcadores plasmáticos

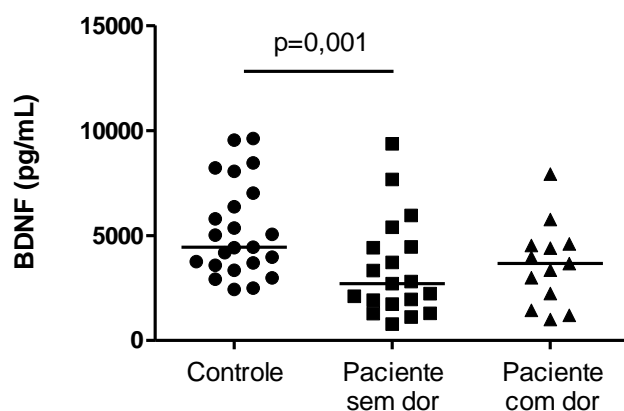
Para caracterização do perfil inflamatório nos diferentes grupos, foram analisados os níveis da citocina IL6, das quimiocinas CCL11/Eotaxina-1, CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CCL3/MIP 1Alfa, CCL5/Rantes, CXCL8/IL-8 e CCL2/MCP1, e do fator neurotrófico BDNF, presentes no plasma dos pacientes com e sem dor neuropática comparados a controles saudáveis descritos (Tabela 7).

Na análise do BDNF, houve diferença significativa entre pacientes sem dor neuropática e controles ( $p < 0,001$ ), sendo que níveis maiores no grupo com dor neuropática foram encontrados comparado ao grupo sem dor neuropática (Figura 6). Em relação às quimiocinas e citocinas inflamatórias, não houve diferença significativa entre pacientes e controles em relação às dosagens de IL-6, CXCL8/IL-8, CCL11/Eotaxina-1, CXCL10/IP-10, CXCL9/MIG, CCL3/MIP 1Alfa e CCL5/Rantes. No entanto, a proteína CCL2/MCP1 apresentara diferença significativa entre pacientes sem dor neuropática em relação aos controles (Tabela 7 Figura 7).

**Tabela 7:** Dosagens plasmáticas de Biomarcadores através de ELISA em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, com e sem dor neuropática, Belo Horizonte 2014

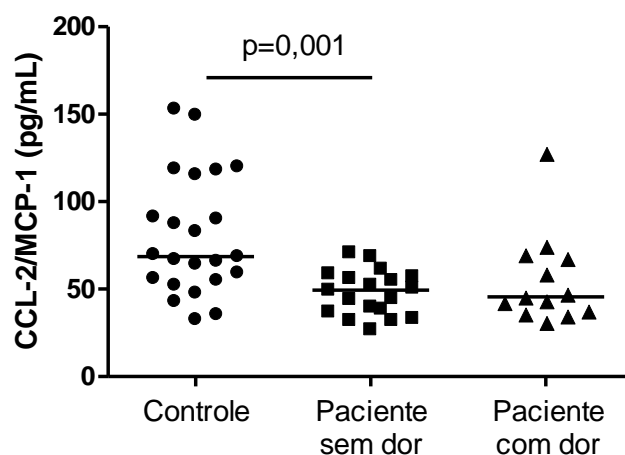
	Controle	Paciente			Valor P
		Total	Sem Dor	Com Dor	
BDNF	4128,4(2276-9619,9)	2922,9 (778,1-15464,8)	2232,9(778,1-9364,4)	3482,9(1008,8-15464,8)	a,b♦ *
IL-6	1,2(0,0-6,0)	1,8(0,0-48,7)	1,5(0,0-12,5)	1,9(0,0-48,7)	0,399♦
CCL11/Eotaxina-1	64,8(13,6-286,4)	50,1(15,4-219,8)	46,92(26,7-94,3)	58(15,4-219,8)	0,447♦
CXCL8/IL8	16,7(4,1-78,1)	13,4(3,2-127,8)	11,6(3,2-26,5)	13,4(5-127,8)	0,056♦
CXCL10/IP-10	8,6(0,0-235,2)	3,7(0,0-66,3)	4,4(0,0-66,38)	3,3(0,0-42,6)	0,725♦
CCL2/MCP-1	69,9(32,6-152,8)	49,4(21,3-156,2)	49,4(21,3-70,8)	54(31-156,2)	a,b♦**
CXCL9/MIG	112,6(11,77-427,6)	102,5(0,0-219,4)	94,9(0,0-219,4)	110,1(57,0-181,2)	0,242♦
CCL3/MIP 1 Alfa	1,6(0,0-38,6)	0,20(0,0-13,1)	0,20(0,0-13,1)	0,29(0,0-10,7)	0,245♦
CCL5/Rantes	2686,2(1621,5-3466,0)	2495,5(1634,4-3189,6)	2508,4(1668,6-3114,7)	2476,3(1634,4-3189,6)	0,454♦

Variáveis quantitativas não-paramétrica descrita por mediana (mínimo e máximo) e analisados pelo teste Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn's ♦. Valor de  $p < 0,05$ \* e  $p < 0,001$ \*\* Sendo **a**=Ct x Pt total, **b**=Ct x P sem Dor, **c**= Ct x P com Dor, **d**= P sem Dor x P com Dor.



**Figura 6:** Dosagens plasmáticas de BDNF em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel sem e com dor neuropática, Belo Horizonte, 2014.

Barra Horizontal valor de mediana para os grupos controle (n=23), paciente sem dor (n=19) e paciente com dor (n=13). Dosagens de BDNF expresso em pg/mL. Variável analisada por Kruskal-Walls com pós teste de Dunn's.  $p=0,001$ .



**Figura 7:** Dosagem plasmática de quimiocina CCL -2 MCP-1 em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel sem e com dor neuropática, Belo Horizonte, 2014.

.. Barra horizontal demonstra valor de mediana para os grupos controle (n=23), paciente sem dor (n=19) e paciente com dor (n=13). Dosagem de quimiocina expressas em pg/mL. Variáveis analisadas utilizando teste de Kruskal-Walls com pós teste de Dunn's.  $p=0,001$ .

Com o objetivo de avaliar uma possível correlação entre a produção de biomarcadores plasmáticos com sintomas depressivos e ansiosos, à presença de dor e a qualidade de vida, realizou-se a análise de correlação (Apêndice 5 ,6).

Em relação aos sintomas depressivos e ansiosos, houve correlação negativa de CCL3/MIP-1 Alfa com sintomas depressivos (-0,631 p= 0,020) no grupo com dor neuropática. Ainda no grupo com dor neuropática, foi encontrado correlação negativa entre CCL5/Rantes com sintomas ansiosos (-0,614 p=0,025).

Na avaliação da presença de dor, houve correlação negativa do índice de dor afetiva com a quimiocina CXCL10/IP-10 (-0,562 p=0,045).

Quando avaliamos a presença de correlação dos biomarcadores com a escala de qualidade de vida, bem como com as suas subescalas, foram encontradas correlações positivas, no escore total de qualidade de vida, com as proteínas CXCL8/IL-8 e CCL5/Rantes, ambas no grupo de pacientes com dor neuropática (Tabela 8). A subescala de bem estar físico se correlacionou positivamente com CCL11/Eotaxina nos grupos com e sem dor neuropática. Também houve correlação positiva, para a mesma subescala, com CXCL8/IL-8 no grupo com dor neuropática (Tabela 8).

Em relação a subescala de bem-estar social/familiar, houve correlação positiva com CCL2/MCP-1 no grupo sem dor neuropática. Já a quimiocina CCL11/Eotaxina correlacionou positivamente com essa subescala quando avaliamos o grupo com dor neuropática (Tabela 8). A subescala bem-estar emocional se correlacionou positivamente com CCL11/Eotaxina e CXCL8/IL-8 no grupo com dor neuropática. Em relação ao bem-estar funcional, houve correlação positiva com CXCL8/IL-8, CCL5/Rantes no grupo com dor neuropática, além da CCL11/Eotaxina que correlacionou positivamente tanto no grupo com e sem dor neuropática (Tabela 8).

Quanto a subescala de neurotoxicidade, houve correlação positiva desta subescala com os níveis plasmáticos de BDNF no grupo sem dor neuropática, enquanto CCL5/Rantes correlacionou positivamente no grupo com dor neuropática (Tabela 8).

**Tabela 8:** Correlações entre Biomarcadores e Qualidade de vida e suas subescalas em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel, sem e com dor neuropática, Belo Horizonte 2014

Escala Qualidade de Vida	Sem Dor			Dor		
	BDNF	CCL2 MCP-1	CCL11 Eotaxina	CCL11 Eotaxina	CXCL8 IL-8	CCL5 Rantes
	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)
Qualidade de vida Total					0,681(0,010)*	0,747(0,003)**
Bem Estar Físico			0,537(0,017)*	0,739(0,003)**		0,667(0,012)**
Bem Estar Social/Familiar		0,599(0,006)**		0,606(0,027)*		
Bem Estar Emocional				0,603(0,028)*	0,606(0,027)*	
Bem Estar Funcional			0,674(0,001)**	0,590(0,033)*	0,692(0,008)**	0,772(0,001)**
Neurotoxicidade	-0,583(0,008)**					0,696(0,008)**

Coefficientes de Spearman  $\pm$  valores de p. \*p<0,05, \*\* p<0,01



**Tabela 9** - Correlações entre Biomarcadores, sintomas ansiosos, depressivos, dor em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel sem e com dor neuropática, Belo Horizonte, 2014.

Parametrôs	BDNF		IL-6		CCL11/Eotaxina		CXCL8/IL-8	
	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor
	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)
HAD-D	0,176 (0,563)	0,223(0,358)	-0,118(0,699)	0,155(0,524)	-0,497(0,083)	-0,363(0,125)	-0,497(0,083)	-0,095(0,698)
HAD-A	0,224(0,461)	0,398(0,091)	-0,044(0,885)	0,135(0,579)	-0,071(0,815)	-0,182(0,454)	-0,232(0,444)	-0,048(0,843)
Índice de dor Sensível	0,061(0,842)	-0,197(0,418)	-0,288(0,338)	-0,007(0,976)	-0,261(0,388)	-0,160(0,511)	-0,461(0,112)	-0,262(0,277)
Índice de dor Afetiva	0,135(0,660)	-0,155(0,524)	-0,261(0,387)	-0,070(0,775)	-0,104(0,733)	-0,097(0,692)	-0,250(0,408)	-0,294(0,221)
Índice de dor Total	0,063(0,837)	-0,185(0,447)	-0,272(0,387)	-0,020(0,933)	-0,198(0,516)	-0,161(0,508)	-0,410(0,163)	-0,252(0,296)

Coefficientes de Spearman ± valores de p. \*p<0,05, \*\* p<0,01

Parametrôs	CXCL10/IP-10		CCL2/MCP-1		CXCL9/MIG		CCL3/MIP1- Alfa		CCL5/Rantes	
	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor
	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)
HAD-D	-0,178(0,559)	0,042(0,862)	0,085(0,780)	-0,301(0,210)	-0,237(0,434)	-0,028(0,908)	-0,631(0,020)*	0,047(0,846)	-0,513(0,072)	0,033(0,890)
HAD-A	-0,016(0,956)	0,080(0,744)	-0,096(0,753)	-0,314(0,189)	-0,135(0,658)	0,025(0,917)	-0,481(0,095)	0,00(1,00)	-0,614(0,025)*	0,103(0,673)
Índice de dor Sensível	-0,415(0,157)	0,240(0,322)	0,072(0,814)	0,069(0,776)	-0,377(0,203)	0,092(0,705)	-0,307(0,030)	0,331(0,165)	-0,327(0,274)	-0,207(0,393)
Índice de dor Afetiva	-0,562(0,045)*	0,170(0,486)	-0,201(0,510)	0,087(0,721)	-0,504(0,079)	0,119(0,625)	-0,538(0,057)	0,266(0,270)	-0,349(0,241)	-0,222(0,359)
Índice de dor Total	-0,512(0,073)	0,248(0,304)	-0,146(0,634)	0,061(0,802)	-0,482(0,095)	0,118(0,629)	-0,478(0,098)	0,352(0,139)	-0,283(0,347)	-0,204(0,401)

Coefficientes de Spearman ± valores de p. \*p<0,05, \*\* p<0,01

**Tabela 10** - Correlações entre Biomarcadores e Qualidade de vida em pacientes oncológicos tratados com Oxaliplatina e Paclitaxel sem e com dor neuropática, Belo Horizonte, 2014.

Parametrôs	BDNF		IL-6		CCL11/Eotaxina		CXCL8/IL-8	
	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor
	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)
Qualidade de vida Total	-0,120(0,694)	-0,383(0,105)	0,329(0,271)	-0,332(0,163)	-0,222(0,465)	-0,088(0,719)	0,681(0,010)*	0,126(0,605)
Bem Estar Físico	-0,435(0,136)	-0,097(0,690)	0,132(0,666)	-0,287(0,232)	0,739(0,003)**	0,537(0,017)*	0,504(0,078)	0,140(0,567)
Bem Estar Social/Familiar	-0,454(0,118)	-0,158(0,517)	-0,060(0,843)	0,125(0,610)	0,606(0,027)*	0,061(0,802)	0,448(0,124)	0,071(0,769)
Bem Estar Emocional	-0,468(0,106)	-0,329(0,167)	0,177(0,562)	-0,231(0,081)	0,603(0,028)*	0,185(0,447)	0,606(0,027)*	0,262(0,277)
Bem Estar Funcional	0,019(0,949)	0,009(0,968)	0,171(0,574)	-0,409(0,081)	0,590(0,033)*	0,674(0,001)**	0,692(0,008)**	0,056(0,817)
Neurotoxicidade	0,035(0,907)	-0,583(0,008)**	0,258(0,393)	-0,44(0,312)	0,244(0,420)	-0,005(0,982)	0,544(0,054)	0,011(0,962)

Parametrôs	CXCL10/IP-10		CCL2/MCP-1		CXCL9/MIG		CCL3/MIP1- Alfa		CCL5/Rantes	
	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor	Dor	Sem Dor
	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)	Rho (p)
Qualidade de vida Total	-0,222(0,465)	-0,088(0,719)	-0,159(0,603)	0,409(0,081)	-0,126(0,680)	-0,029(0,906)	0,326(0,276)	,024(0,921)	0,747(0,003)**	-0,286(0,233)
Bem Estar Físico	-0,151(0,621)	-0,290(0,228)	-0,002(0,992)	0,079(0,745)	0,085(0,781)	-0,157(0,518)	0,304(0,312)	-0,287(0,231)	0,667(0,012)**	-0,064(0,793)
Bem Estar Social/Familiar	0,002(0,992)	0,162(0,505)	0,465(0,109)	0,599(0,006)**	-0,024(0,935)	0,133(0,587)	0,0159(0,960)	0,355(0,135)	0,166(0,587)	-0,430(0,065)
Bem Estar Emocional	-0,235(0,439)	0,119(0,625)	-0,083(0,787)	0,398(0,090)	0,110(0,718)	0,105(0,667)	0,414(0,159)	0,024(0,921)	0,484(0,093)	-0,133(0,586)
Bem Estar Funcional	-0,267(0,377)	-0,232(0,338)	-0,119(0,698)	0,209(0,389)	-0,060(0,843)	-0,161(0,508)	0,304(0,312)	-0,053(0,828)	0,772(0,001)**	-0,114(0,641)
Neurotoxicidade	0,047(0,877)	0,006(0,979)	-0,187(0,540)	0,193(0,426)	-0,121(0,693)	0,062(0,800)	0,477(0,098)	0,070(0,773)	0,696(0,008)**	-0,273(0,257)

Coeficientes de Spearman ± valores de p. \*p<0,05, \*\* p<0,01

## 6. DISCUSSÃO

Em relação ao perfil sócio-demográfico e clínico da amostra de cada grupo, as análises mostraram homogeneidade entre eles, uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa para nenhuma das variáveis analisadas. A mediana de idade dos pacientes foi de 52,5 anos. Houve predomínio de mulheres, com diagnóstico de câncer de mama em estadiamento II ou III, em tratamento adjuvante principalmente com paclitaxel, sendo o principal protocolo o AC-T. Tais resultados estão em conformidade com outros estudos que investigaram neuropatia periférica em pacientes oncológicos expostos a antineoplásicos neurotóxicos (BEIJERS *et al.*, 2014; DRIESSEN, C. M. L. *et al.*, 2012).

Em pacientes com câncer, cerca de 20% apresentam dor neuropática, como resultado da doença ou de seu tratamento (BENETTI *et al.*, 2012). Desta forma, os antineoplásicos neurotóxicos que causam dor neuropática como a oxaliplatina e o paclitaxel são a primeira linha para o tratamento de muitos tumores e a dor neuropática é relatada como principal complicação (BOYETTE-DAVIS *et al.*, 2011). A dor neuropática decorrente do comprometimento de fibras finas, característica da DNIQ, apresenta sintomas que afetam extremidades dos MMSS e MMII. Tais sintomas são caracterizados por parestesia, disestesia e alodínea, e descritos em geral como dor em fisgada, choque, dormência, formigamento, agulhada, queimação ou câimbras (BARROS, G.A.M, COLHADO, O.C.G, GIUBLIN, M.L.; 2016; TRUINI, A. ;CRUCCU, G. 2016). A dor foi predominante em 75% dos pacientes oncológicos da amostra, sendo que 57,9% dos pacientes do grupo sem dor neuropática relataram a presença de dores de outros tipos tais como as cefaleias e lombalgias, além de dores próximas ao local da doença oncológica de intensidade moderada a intensa. Nota-se, contudo, que ao avaliar a intensidade da dor, bem como os índices de dor sensorial, afetiva e dor total o escore médio obtido no grupo dos pacientes do grupo com dor neuropática foi maior comparado ao grupo sem dor o que evidencia que a dor neuropática pode ser mais intensa e impactante. Estudo avaliando a presença de dor em paciente oncológicos em tratamento antineoplásico demonstrou predomínio de dor moderada, com característica sensorial na amostra avaliada, o que vêm de encontro aos nossos achados (COSTA, A.I.S, CHAVES, M.D; 2012; STARKWEATHER, 2010). Cabe ressaltar que embora instrumentos específicos para avaliar dor neuropática já sejam validados no Brasil tais como o Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (ISDN) ou Questionário de dor neuropática 4 (DN-4), o uso do *short-McGillPain* nessa pesquisa não limita nossos resultados uma vez que outros autores também o implementaram em suas avaliações tais como Costa, 2012 e Starkweather 2010, com resultados semelhantes aos nossos. Ademais a

complementação da avaliação de DNIQ por meio de questões específicas do QNIA realizada nessa pesquisa mostrou ser útil na prática clínica além de trazer informações relevantes sobre o impacto de tais sintomas na funcionalidade dos pacientes avaliados.

O QNIA é um instrumento de fácil aplicação a ser utilizado pela enfermagem, além de ter alta confiabilidade e consistência interna quando aplicado em pacientes em uso de paclitaxel e oxaliplatina, sendo claramente compreendido pelos entrevistados (SIMÃO et al., 2014). O instrumento avalia sintomas sensoriais até a presença de dor, por meio de perguntas de fácil entendimento. Tais como: “Você sente: Formigamento (alfinetada e agulhada)? Dormência? Dor em queimação ou desconforto com/ sem o frio?” (LEONARD, G.D et al, 2005). No presente estudo este instrumento foi utilizado com o objetivo de identificar os sintomas de neuropatia crônica, sendo que em MMII, MMSS foram os mais frequentemente relatados tal qual em estudo de DRIESSEN et al (2012). Em nosso estudo não houve diferença significativa entre os grupos com e sem dor neuropática, provavelmente pelo fato dos pacientes do grupo sem dor ainda persistirem com outros sintomas de NPIQ. Os resultados mostram que o instrumento identificou a presença de sintomas de parestesia e disestesia em MMII, MMSS nos grupos estudados além de evidenciar que pacientes oncológicos com dor neuropática persistente apresentam mais queixas de parestesia e disestesia em MMSS (92,3%), MMII (100%), quando comparados a outros pacientes ou controles.

Estudos mostram que a dor não aliviada pode gerar ansiedade e sintomas depressivos, prejudicando a funcionalidade por meio de perda das funções cognitivas, da capacidade de desempenhar as atividades diárias e sociais e menor qualidade do sono (COSTA et al 2012). Além disso, estudos têm demonstrado a importância dos transtornos de humor em pacientes oncológicos e seu impacto na qualidade de vida (SIMÃO, D.A.S et al, 2017; BERGEROT. C.D, LAROS. J.A, ARAUJO, T.C.C.F, 2014; DINIZ. R.W, et al, 2006, REZENDE, V.L, et al, 2005). No nosso estudo, quando avaliamos a presença de sintomas ansiosos e depressivos pela aplicação da escala HAD, não encontramos diferença entre nenhum dos grupos. Desta forma, independentemente da presença de dor, ou da presença do câncer, os indivíduos avaliados não apresentaram sintomas ansiosos e depressivos, o que se reflete em sua funcionalidade haja vista que 84,5% dos pacientes não apresentavam quaisquer sintomas de doença ou apresentavam sintomas leves com atividades de vida normal, conforme demonstrado pelos resultados da Escala de capacidade funcional ECOG. Na amostra avaliada, dos 32 pacientes oncológicos 7 (21,9%) faziam uso de antidepressivos, tais como: (Amitriptilina, Sertralina, Fluoxetina e Venlafaxina). Além disso, alguns dos nossos pacientes relatavam acompanhamento com o serviço de psicologia oferecido dentro do complexo do ambulatório Borges da Costa. Desta forma, um atendimento multiprofissional adequado pode, de fato, impactar positivamente para

a melhora de sintomas depressivos e ansiosos. Tal resultado também pode estar relacionado ao fato dos pacientes da nossa amostra já terem terminado o tratamento antineoplásico e estarem em seguimento ambulatorial o que pode contribuir com a redução no relato de tais sintomas.

Estudos mostram que baixos índices de qualidade de vida estão relacionados à saúde de indivíduos com dor neuropática. Assim a qualidade de vida se mostra mais relacionada a gravidade da dor do que de causas subjacentes (VAN HECKE et al., 2014). No presente estudo não houve diferença significativa entre os grupos com e sem dor neuropática em todos domínios de qualidade de vida analisados provavelmente decorrente do fato de parcela significativa dos pacientes sem dor neuropática apresentarem dores de outros tipos de intensidade moderada a intensa, bem como outros sintomas de NPIQ. Entretanto, quando comparamos pacientes em seus respectivos subgrupos a controles, encontramos diferenças significativas para os domínios bem estar físico, funcional e neurotoxicidade. Nossos resultados corroboram com a literatura que mostram que a presença de NPIQ está associada a piores índices de qualidade de vida (SIMÃO, D.A.S *et al*, 2017, HERSHMAN. D.L, 2011). Estudo, que avaliou qualidade de vida e NPIQ, utilizando os mesmos instrumentos (FACT/GOG-Ntx e QNIA respectivamente) 6 meses após o término do tratamento encontrou piores índices de qualidade de vida em pacientes que apresentavam mais sintomas de NPIQ (DRIESSEN, C. M. L. et al, 2012),

Sendo o nosso objetivo o estudo dos biomarcadores na dor neuropática, nós não encontramos diferenças entre os marcadores avaliados nesse grupo em especial (Tabela 7). No entanto, correlações negativas e moderadas no grupo com dor neuropática foram encontradas entre esses marcadores e variáveis clínicas, como: CXCL10/IP-10 e o índice de dor afetiva, CCL3/MIP-1 e HAD-D, e CCL5/RANTES e HAD-A. Essa última quimiocina também se correlacionou, mas agora positivamente, com a escala de qualidade de vida total (Tabela 8), e de forma interessante com a subescala de neurotoxicidade deste construto, além das subescalas bem estar físico e funcional (Tabela 8). Ainda na avaliação da escala de Qualidade de vida, as quimiocinas CCL11/Eotaxina e CXCL8/IL8 apresentaram correlações positivas com subescalas como: bem-estar físico, emocional e funcional (Tabela 8). Os indivíduos tratados com quimioterapia, mas sem dor neuropática apresentaram menores níveis de BDNF e de CCL2/MCP-1 (Tabela 7, Figuras 3 e 4). No entanto, este grupo não apresentou análises de correlação com as quimiocinas CCL5/Rantes, CCL11/Eotaxina e CXCL8/IL-8, por exemplo. Sugerindo um importante papel para essas quimiocinas no grupo com dor neuropática. Uma importante correlação encontrada no grupo sem dor neuropática e em tratamento do câncer foi em relação ao BDNF plasmático e a subescala de neurotoxicidade do Questionário de Qualidade de Vida (Tabela 8). Neste sentido, menores níveis de BDNF no grupo sem dor neuropática indicaria uma maior reação

aos efeitos neurotóxicos de caráter não doloroso detectados pela subescala de neurotoxicidade nas análises de correlação. Além disso o grupo sem dor neuropática apresentava dores de outros tipos (42,1%) (Tabela 3). Fato este que indicaria baixos níveis nas dosagens desse fator neurotrófico em pacientes oncológicos tratados com antineoplásicos neurotóxicos. O BDNF é um fator de crescimento neuronal que é crucial para a sobrevivência e reparo neuronal (HOFER & BARDE, 1988). Adicionalmente, o BDNF está aumentado no hipocampo de humanos e animais, o seu aumento ocorre em resposta a estímulos como exercício e estimulação cognitiva, entretanto sua redução é observada na presença de diabetes e depressão (MATTSON, 2008). Em estudo analisando níveis de BDNF na pele de pacientes com e sem dor neuropática encontrou níveis mais baixos no grupo sem dor neuropática (UÇEYLER. N, 2015). Entretanto, o BDNF induz hiperalgesia por ligação com alta afinidade aos seus receptores específicos. Já no ganglio da raiz dorsal, o BDNF é fundamental para a indução de “sensibilização central” (COUTAUX. A, 2005). Embora estudos sugerem que o BDNF presente em células de schwann e neurônios sensitivos tem uma importante atuação na regeneração de lesões nos nervos periféricos (ZHOU, X.F; 1999 TAKAKI,M; 2006 ). Em relação a quimiocina CCL2/MCP1, pacientes oncológicos sem dor neuropática apresentam menores níveis plasmáticos de CCL2/MCP1 comparado ao grupo controle (Tabela 7, Figura 4). Concentrações aumentadas de CCL2/MCP1, foi encontrada no sistema nervoso em diferentes modelos de dor neuropática (THACKER et al., 2009; MENETSKI et al., 2007; ABBADIE et al., 2009; LACROIX-FRALISH, M.L; 2011).Em estudo com modelos animais foi demonstrado que a presença de macrófagos está associada ao início da NPIQ (ZHANG,H et al, 2013). Neste mesmo estudo, a administração de anticorpos neutralizantes de MCP-1 reduziu o recrutamento de macrófagos e bloqueou os sintomas de NPIQ (ZHANG. H, 2016). Até esse momento, estudos que avaliaram os níveis plasmáticos de CCL3/MCP1 na população de pacientes oncológicos com dor neuropática induzida por quimioterapia não foram encontrados.

Os resultados sugerem que pacientes previamente tratados com quimioterápicos neurotóxicos como oxaliplatina e paclitaxel persistem com uma resposta imune deficiente 6 a 9 meses pós tratamento. Por outro lado, pacientes com dor neuropática tem índices maiores comparados àqueles sem dor, sugerindo que mecanismos de reparação à injúria neurotóxica possam estar ativados em virtude de uma resposta neuro-imune ainda debilitada tal mecanismo não seja capaz de reverter o quadro doloroso em que se encontram tais pacientes.

## 7. CONCLUSÃO

Os pacientes oncológicos tratados com oxaliplatina e paclitaxel sem sintomas de dor neuropática apresentaram menores níveis de BDNF e CCL2/MCP1 comparados ao grupo controle saudável. Além disso, parâmetros clínicos e sócio-demográficos não influenciaram na presença de dor neuropática, assim como a ansiedade de depressão não foi prevalente na nossa população. Em relação a qualidade de vida, pacientes com dor neuropática apresentam piores escores com destaque para a subescala bem estar físico e neurotoxicidade. As análises de correlações mostraram um aumento dos níveis plasmáticos dos biomarcadores (CCL11/ Eotaxina, CXCL8/IL-8, CCL5/ Rantes) aumentando a qualidade de vida dos pacientes com dor neuropática. Enquanto no grupo sem dor Neste mesmo grupo, a redução de níveis plasmáticos de BDNF aumenta o índice de qualidade de vida para a subescala neurotoxicidade. O caráter transversal do estudo, além da coleta ter sido realizada em um único local limitou o tamanho da amostra o que consideramos uma limitação para nosso estudo.

## 9. REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, K. E.; MCMILLEN, D.; BREWER, K. L. The effects of endogenous interleukin-10 on gray matter damage and the development of pain behaviors following excitotoxic spinal cord injury in the mouse. **Neuroscience**, v. 124, n. 4, p. 945-52, 2004. ISSN 0306-4522. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15026134> >.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Cancer Facts & Figures 2015**. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
- ALCINDOR, T.; BEAUGER, N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. **Curr Oncol**, v. 18, n. 1, p. 18-25, Jan 2011. ISSN 1718-7729. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21331278> >.
- ATTAL, N. et al. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. **Pain**, v. 144, n. 3, p. 245-52, Aug 2009. ISSN 1872-6623. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19457614> >.
- AUSTIN, P. J.; MOALEM-TAYLOR, G. The neuro-immune balance in neuropathic pain: involvement of inflammatory immune cells, immune-like glial cells and cytokines. **J Neuroimmunol**, v. 229, n. 1-2, p. 26-50, Dec 2010. ISSN 1872-8421. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20870295> >.
- AZOULAY, D. et al. Lower brain-derived neurotrophic factor in serum of relapsing remitting MS: reversal by glatiramer acetate. **J Neuroimmunol**, v. 167, n. 1-2, p. 215-8, Oct 2005. ISSN 0165-5728. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16083971> >.
- BARON, R.; BINDER, A.; WASNER, G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. **Lancet Neurol**, v. 9, n. 8, p. 807-19, Aug 2010. ISSN 1474-4465. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20650402> >.
- BENNETT, G. J. Pathophysiology and animal models of cancer-related painful peripheral neuropathy. **Oncologist**, v. 15 Suppl 2, p. 9-12, 2010. ISSN 1549-490X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489191> >.
- BENNETT, M. I. et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. **Pain**, v. 153, n. 2, p. 359-65, Feb 2012. ISSN 1872-6623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22115921> >.
- BERAN, R. G. Paraesthesia and peripheral neuropathy. **Aust Fam Physician**, v. 44, n. 3, p. 92-5, 2015. ISSN 0300-8495. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770571> >.
- BOYETTE-DAVIS, J. A. et al. Follow-up psychophysical studies in bortezomib-related chemoneuropathy patients. **J Pain**, v. 12, n. 9, p. 1017-24, Sep 2011. ISSN 1528-8447. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703938> >.
- BOTEGA, N.J. et al. Transtornos do humor em enfermagem de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão **Rev. Saúde Pública**. v.29, n.5, p.355-363. 1995. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89101995000500004&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89101995000500004&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 0034-8910. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89101995000500004>>.
- BRASIL(a). Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2015.



BRUCE, J. et al. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. *Pain*, v. 155, n. 2, p. 232-43, Feb 2014. ISSN 1872-6623. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24099954> >.

BRUNELLI, C. et al. Classification of neuropathic pain in cancer patients: A Delphi expert survey report and EAPC/IASP proposal of an algorithm for diagnostic criteria. *Pain*, v. 155, n. 12, p. 2707-13, Dec 2014. ISSN 1872-6623. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25284070> >.

BUITRAGO, F, UEMURA, G, SENA ,MCF. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Comun ciênc saúde*. 2011; v. 22(sup esp 1) p.69-81.

BANACH, M.; JURANEK, J. K.; ZYGULSKA, A. L. Chemotherapy-induced neuropathies-a growing problem for patients and health care providers. *Brain Behav*, v. 7, n. 1, p. e00558, 01 2017. ISSN 2162-3279. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28127506> >.

BARON, R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol*, v. 2, n. 2, p. 95-106, Feb 2006. ISSN 1745-834X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16932531> >.

BARROS, G A M; COLHADO, O C G; GIUBLIN, M L. Quadro clínico e diagnóstico da dor neuropática. *Rev. dor*, São Paulo , v. 17, supl. 1, p. 15-19, 2016 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-00132016000500015&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000500015&lng=en&nrm=iso)>. access on 28 Feb. 2018. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160040>.

BONASSA, Edva Moreno Aguilar; GATO, Maria Inês Rodrigues. *Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

CAROZZI, V. A.; CANTA, A.; CHIORAZZI, A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett*, v. 596, p. 90-107, Jun 2015. ISSN 1872-7972. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459280> >.

Cuidados intensivos de enfermagem / Linda Urden ; [tradução de Maria Inês Corrêa .. et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2013. 656 p. : il. ; 28 cm\_ Dor e Condução de dor , Céline Gélinas p74.

COSTA, A.I.S, CHAVES, M.D. Dor em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico. *Rev. dor*, São Paulo , v. 13, n. 1, p. 45-49, Mar. 2012 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-00132012000100008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132012000100008&lng=en&nrm=iso)>. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132012000100008>.

DA SILVA SIMÃO, D. A. et al. Evaluation of the Semmes-Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*, v. 22, n. 10, p. 2767-73, Oct 2014. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24811218> >.

DE JONGH, R. F. et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain. *Anesth Analg*, v. 96, n. 4, p. 1096-103, table of contents, Apr 2003. ISSN 0003-2999. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12651667> >.

DIEZI, M.; BUCLIN, T.; KUNTZER, T. Toxic and drug-induced peripheral neuropathies: updates on causes, mechanisms and management. *Curr Opin Neurol*, v. 26, n. 5, p. 481-8, Oct 2013. ISSN 1473-6551. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995278> >.

DRIESSEN, C. M. et al. Assessing the impact of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer patients: the introduction of a new measure. **Support Care Cancer**, v. 20, n. 4, p. 877-81, Apr 2012. ISSN 1433-7339. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160655> >.

DOYLE, T. et al. Targeting the overproduction of peroxynitrite for the prevention and reversal of paclitaxel-induced neuropathic pain. **J Neurosci**, v. 32, n. 18, p. 6149-60, May 2012. ISSN 1529-2401. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553021> >.

FALLON, M. T. Neuropathic pain in cancer. **Br J Anaesth**, v. 111, n. 1, p. 105-11, Jul 2013. ISSN 1471-6771. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794652> >.

FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **Int J Cancer**, v. 136, n. 5, p. E359-86, Mar 2015. ISSN 1097-0215. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842> >.

FINN, L.; GREEN, A. R.; MALHOTRA, S. Oncology and Palliative Medicine: Providing Comprehensive Care for Patients With Cancer. **Ochsner J**, v. 17, n. 4, p. 393-397, 2017. ISSN 1524-5012. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29230124> >.

FAUZEE, N. J. et al. Novel hydrophilic docetaxel (CQMU-0519) analogue inhibits proliferation and induces apoptosis in human A549 lung, SKVO3 ovarian and MCF7 breast carcinoma cell lines. **Cell Prolif**, v. 45, n. 4, p. 352-64, Aug 2012. ISSN 1365-2184. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672263> >.

FORMAN D, et al; editors (2014). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X. IARC Scientific Publication 10. 164. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

GORNSTEIN, E.; SCHWARZ, T. L. The paradox of paclitaxel neurotoxicity: Mechanisms and unanswered questions. **Neuropharmacology**, v. 76 Pt A, p. 175-83, Jan 2014. ISSN 1873-7064. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978385> >.

CREGG, R.; ANWAR, S.; FARQUHAR-SMITH, P. Persistent postsurgical pain. **Curr Opin Support Palliat Care**, v. 7, n. 2, p. 144-52, Jun 2013. ISSN 1751-4266. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591162> >.

GRISOLD, W.; CAVALETTI, G.; WINDEBANK, A. J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. **Neuro Oncol**, v. 14 Suppl 4, p. iv45-54, Sep 2012. ISSN 1523-5866. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23095830> >.

HANEWINCKEL, R.; IKRAM, M. A.; VAN DOORN, P. A. Peripheral neuropathies. **Handb Clin Neurol**, v. 138, p. 263-82, 2016. ISSN 0072-9752. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27637963> >.

HOFER, M. M.; BARDE, Y. A. Brain-derived neurotrophic factor prevents neuronal death in vivo. **Nature**, v. 331, n. 6153, p. 261-2, Jan 1988. ISSN 0028-0836. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3336438> >.

IMAI, S. et al. Taxanes and platinum derivatives impair Schwann cells via distinct mechanisms. **Sci Rep**, v. 7, n. 1, p. 5947, Jul 2017. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28729624> >.

JANES, K. et al. The development and maintenance of paclitaxel-induced neuropathic pain require activation of the sphingosine 1-phosphate receptor subtype 1. **J Biol Chem**, v. 289, n. 30, p. 21082-97, Jul 2014. ISSN 1083-351X. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876379> >.

KANDULA, T. et al. Neurophysiological and clinical outcomes in chemotherapy-induced neuropathy in cancer. *Clin Neurophysiol*, v. 128, n. 7, p. 1166-1175, Jul 2017. ISSN 1872-8952. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511129> >.

\_\_\_\_\_. Spinal neuroimmune activation is independent of T-cell infiltration and attenuated by A3 adenosine receptor agonists in a model of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Brain Behav Immun*, v. 44, p. 91-9, Feb 2015. ISSN 1090-2139. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220279> >.

KIM, J. H.; DOUGHERTY, P. M.; ABDI, S. Basic science and clinical management of painful and non-painful chemotherapy-related neuropathy. *Gynecol Oncol*, v. 136, n. 3, p. 453-9, Mar 2015. ISSN 1095-6859. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25584767> >.

KIM, H. K. et al. Phenyl N-tert-butylnitron, a free radical scavenger, reduces mechanical allodynia in chemotherapy-induced neuropathic pain in rats. *Anesthesiology*, v. 112, n. 2, p. 432-9, Feb 2010. ISSN 1528-1175. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068451> >.

KO, M. H. et al. Peptidergic intraepidermal nerve fibers in the skin contribute to the neuropathic pain in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Neuropeptides*, v. 48, n. 3, p. 109-17, Jun 2014. ISSN 1532-2785. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630273> >.

KRARUP-HANSEN, A. et al. Neuronal involvement in cisplatin neuropathy: prospective clinical and neurophysiological studies. *Brain*, v. 130, n. Pt 4, p. 1076-88, Apr 2007. ISSN 1460-2156. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301082> >.

LEES, J. G. et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Cancer*, v. 73, p. 22-29, 03 2017. ISSN 1879-0852. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28104535> >.

LEMA, M. J.; FOLEY, K. M.; HAUSHEER, F. H. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist*, v. 15 Suppl 2, p. 3-8, 2010. ISSN 1549-490X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489190> >.

LEONARD, G. D. et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*, v. 5, p. 116, 2005. ISSN 1471-2407. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168057> >.

LI, Y. et al. MAPK signaling downstream to TLR4 contributes to paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Brain Behav Immun*, v. 49, p. 255-66, Oct 2015. ISSN 1090-2139. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26065826> >.

LIU, X. J. et al. Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through MyD88 adapter. *Cell Res*, v. 24, n. 11, p. 1374-7, Nov 2014. ISSN 1748-7838. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112711> >.

LIMA, A. D. et al. Avaliação da dor em pacientes oncológicos internados em um hospital escola do nordeste do Brasil. *Rev. dor* [online]. 2013, vol.14, n.4, pp.267-271. Available from: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-00132013000400007&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132013000400007&lng=en&nrm=iso)>. ISSN 1806-0013. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132013000400007>

MELZACK, R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain*, v. 30, n. 2, p. 191-7, Aug 1987. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3670870> >.

MCGUIRE, S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr, v. 7, n. 2, p. 418-9, Mar 2016. ISSN 2156-5376. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26980827> >.

MULVEY, M. R. et al. Neuropathic pain in cancer: systematic review, performance of screening tools and analysis of symptom profiles. **Br J Anaesth**, v. 119, n. 4, p. 765-774, Oct 2017. ISSN 1471-6771. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29121284> >.

NAHMAN-AVERBUCH, H. et al. Pronociceptive pain modulation in patients with painful chemotherapy-induced polyneuropathy. **J Pain Symptom Manage**, v. 42, n. 2, p. 229-38, Aug 2011. ISSN 1873-6513. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458224> >.

NICKEL, F. T. et al. Mechanisms of neuropathic pain. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 22, n. 2, p. 81-91, Feb 2012. ISSN 1873-7862. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21672666> >.

MATTSON, M. P. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. **Ann N Y Acad Sci**, v. 1144, p. 97-112, Nov 2008. ISSN 1749-6632. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076369> >.

MERSKEY H, BOGDUK N. Classification of neuropathic pain. Seattle: IASP Press; 1994.

OBREJA, O. et al. Interleukin-6 in combination with its soluble IL-6 receptor sensitises rat skin nociceptors to heat, in vivo. **Pain**, v. 96, n. 1-2, p. 57-62, Mar 2002. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11932061> >.

OMARINI, C. et al. Impact of time to surgery after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer patients. **Eur J Surg Oncol**, v. 43, n. 4, p. 613-618, Apr 2017. ISSN 1532-2157. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27793416> >.

OOSTERLING, A. et al. Neuropathic Pain Components in Patients with Cancer: Prevalence, Treatment, and Interference with Daily Activities. **Pain Pract**, v. 16, n. 4, p. 413-21, Apr 2016. ISSN 1533-2500. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25857631> >.

PETERS, C. M. et al. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. **Exp Neurol**, v. 203, n. 1, p. 42-54, Jan 2007. ISSN 0014-4886. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17005179> >.

PIMENTA, C. A de M.; TEIXEIRA, M. J. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. **Rev. Esc. Enf. USP**, v.30, n.3, p. 473-83, dez. 1996. Disponível em: < <http://www.ee.usp.br/reeusp/upload/pdf/361.pdf>>.

PETERSEN PE. Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organization. **Oral Oncology**. 2009; 45(4-5): 454-460.

QUINTELA-FANDINO, M. et al. Critically short telomeres and toxicity of chemotherapy in early breast cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 13, p. 21472-21482, Mar 2017. ISSN 1949-2553. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28423524> >.

REYES-GIBBY, C. C. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. **J Pain**, v. 10, n. 11, p. 1146-50, Nov 2009. ISSN 1528-8447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595634> >.

ROBINSON CR, ZHANG H, DOUGHERTY PM. Astrocytes, but not microglia, are activated in oxaliplatin and bortezomib-induced peripheral neuropathy in the rat. *Neuroscience*. 2014; 274:308±17. Epub 2014/06/ 07. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.051 PMID: 24905437

SERETNY, M. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. **PAIN®**, v. 155, n. 12, p. 2461-2470, 12// 2014. ISSN 0304-3959. Disponível em: < <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304395914004436> >.

SISIGNANO, M. et al. Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. **Nat Rev Neurol**, v. 10, n. 12, p. 694-707, Dec 2014. ISSN 1759-4766. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25366108> >.

SONG, X. Y. et al. Peripherally-derived BDNF promotes regeneration of ascending sensory neurons after spinal cord injury. **PLoS One**, v. 3, n. 3, p. e1707, Mar 2008. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18320028> >.

STARKWEATHER, A. Increased interleukin-6 activity associated with painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women after breast cancer treatment. **Nurs Res Pract**, v. 2010, p. 281531, 2010. ISSN 2090-1437. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21994811> >.

STAROBOVA, H.; VETTER, I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Mol Neurosci*, v. 10, p. 174, 2017. ISSN 1662-5099. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28620280> >.

STILLWELL, A. P. et al. Predictors of postoperative mortality, morbidity, and long-term survival after palliative resection in patients with colorectal cancer. **Dis Colon Rectum**, v. 54, n. 5, p. 535-44, May 2011. ISSN 1530-0358. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471753> >.

STUBBLEFIELD, M. D. et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. **J Natl Compr Canc Netw**, v. 7 Suppl 5, p. S1-S26; quiz S27-8, Sep 2009. ISSN 1540-1405. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19755042> >.

TAVERNER, T. Neuropathic pain in people with cancer (part 1): incidence, manifestation, and assessment. **Int J Palliat Nurs**, v. 20, n. 9, p. 442-7, Sep 2014. ISSN 1357-6321. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25250549> >.

TAKAKI, M. et al. In vitro formation of enteric neural network structure in a gut-like organ differentiated from mouse embryonic stem cells. **Stem Cells**, v. 24, n. 6, p. 1414-22, Jun 2006. ISSN 1066-5099. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16527901> >.

UÇEYLER, N. et al. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. **Neurology**, v. 69, n. 1, p. 42-9, Jul 2007. ISSN 1526-632X. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606879> >.

WANG, X. M. et al. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. **Cytokine**, v. 59, n. 1, p. 3-9, Jul 2012. ISSN 1096-0023. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537849> >.

WARWICK, R. A.; HANANI, M. The contribution of satellite glial cells to chemotherapy-induced neuropathic pain. **Eur J Pain**, v. 17, n. 4, p. 571-80, Apr 2013. ISSN 1532-2149. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065831> >.

WEAVER, B. A. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. **Mol Biol Cell**, v. 25, n. 18, p. 2677-81, Sep 2014. ISSN 1939-4586. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25213191> >.

WRIGHT, K. D.; ASMUNDSON, G. J.; MCCREARY, D. R. Factorial validity of the short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ). **Eur J Pain**, v. 5, n. 3, p. 279-84, 2001. ISSN 1090-3801. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11558983> >.

WINTERS-STONE, K. M. et al. Falls, Functioning, and Disability Among Women With Persistent Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **J Clin Oncol**, v. 35, n. 23, p. 2604-2612, Aug 2017. ISSN 1527-7755. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28586243> >.

XIAO, W. H.; BENNETT, G. J. Chemotherapy-evoked neuropathic pain: Abnormal spontaneous discharge in A-fiber and C-fiber primary afferent neurons and its suppression by acetyl-L-carnitine. **Pain**, v. 135, n. 3, p. 262-70, Apr 2008. ISSN 1872-6623. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659836> >.

ZHANG, H. et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and its receptor CCR2 in primary sensory neurons contributes to paclitaxel-induced peripheral neuropathy. **J Pain**, v. 14, n. 10, p. 1031-44, Oct 2013. ISSN 1528-8447. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23726937> >.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **APS**, v. 67, n.6, p. 361-370, 1083. Disponível em: < <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>>.

\_\_\_\_\_. Dorsal Root Ganglion Infiltration by Macrophages Contributes to Paclitaxel Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **J Pain**, Mar 2016. ISSN 1528-8447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26979998> >.

YOON, S. Y. et al. Spinal astrocyte gap junctions contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity. **J Pain**, v. 14, n. 2, p. 205-14, Feb 2013. ISSN 1528-8447. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374942> >.



## Apêndice 2 – Ficha de Triagem Clínica – Critérios de inclusão e exclusão

Paciente: \_\_\_\_\_ Data de avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data Nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade \_\_\_ anos Sexo: ( ) M ( ) F

Telefone de contato: \_\_\_\_\_ Endereço \_\_\_\_\_

. Irá iniciar o primeiro ciclo de quimioterapia ( ) Sim ( ) Não

. Nunca fez outro tratamento oncológico ( ) Sim ( ) Não

. Irá iniciar alguma drogas do estudo (paclitaxel -Taxol®; Oxaliplatina; docetaxel; bortezomib.) ( ) Sim ( ) Não

Tem idade acima de 18 anos ( ) Sim ( ) Não

**IMPORTANTE: Todas as respostas das questões DE 5 A 15 DEVEM SER NEGATIVAS, qualquer resposta positiva exclui o voluntário.**

Apresentar limitações cognitivas ou transtornos mentais registradas previamente em prontuário ou identificadas durante a consulta de enfermagem ou exame clínico neurológico; ( ) Sim ( ) Não

Ser portador de diabetes ou hanseníase; ( ) SIM ( ) NÃO

Apresentar lesões ou traumas que limitem a avaliação de pés ou mãos; ( )SIM ( )NÃO

Ter história de lesão neurológica sensitiva ou motora decorrentes de doenças neurológicas; ( ) SIM ( ) NÃO

Uso de Antibiótico nas últimas 4 semanas; ( ) SIM ( ) NÃO

Fez uso de AINES ou corticóides nas últimas 2 semanas; ( ) SIM ( ) NÃO

Apresentar doenças do sistema imune; ( ) SIM ( ) NÃO

Ser portador de neuropatias periféricas, distúrbios da tireóide, Artrite reumatoide, síndrome do túnel do carpo, doenças neurológicas (AVE com sequelas periféricas ou metástases cerebrais), doenças auto-imunes, Insuficiência Renal Crônica ou deficiência de vitamina B12 diagnosticadas antes da QT. ( ) SIM ( ) NÃO

Uso de bebida alcoólica

### **Questionário CAGE (para cada resposta afirmativa atribui um ponto)**

(Masur, J, Monteiro, M. Validation of the CAGE alcoholism screening test in Brazilian Psychiatry inpatient hospital setting. *J Biol Res*, 1983; 16: 215-8)

C (cut) - Já passou pela sua cabeça, alguma vez, que você precisa parar de beber? ( ) Sim ( ) Não

A (annoyed) As pessoas têm aborrecido você criticando-o por beber? ( ) Sim ( ) Não

G (guilty) Alguma vez você se sentiu aborrecido ou culpado pelo tanto que está bebendo?( ) Sim ( ) Não

E (eye-opener) Alguma vez você teve que tomar alguma bebida logo cedo de manhã para acalmar os nervos ou espantar a ressaca? ( ) Sim ( ) Não

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**Apêndice 3** - Formulário para coleta de dados demográficos de pacientes oncológicos atendidos no Ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas da UFMG e controles saudáveis

Paciente\_\_\_ Controle\_\_\_\_\_ Estudo transversal      Data:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**1.Sexo:** ( ) Masculino ( ) Feminino

**2- Idade:**\_\_\_\_\_

**3- Estado civil:**

( ) solteiro ( ) casado ( há quanto tempo?\_\_\_\_\_)

( ) Divorciado/ Separado (há quanto tempo?\_\_\_\_\_)

( ) Viúvo (há quanto tempo?\_\_\_\_)

Tem filhos? \_\_\_\_\_ Quantos \_\_\_\_\_

**6- Você estudou?**

( ) Não ( ) Sim Anos de estudo: \_\_\_\_\_

**7- Sua situação de trabalho no momento:**

( ) Desempregado ( ) Trabalha meio período (até 30 horas) ( ) Aposentado

( ) Trabalha em período integral (mais de 30hs por semana) ( ) Em licença médica

( ) outra situação: \_\_\_\_\_

**8- Qual a sua ocupação profissional?** \_\_\_\_\_

Atividade ocupacional que predominou na vida \_\_\_\_\_

**12- Tabagista:**

( ) Sim Quantos cigarros/dia?\_\_\_\_\_ Há quanto tempo?\_\_\_\_\_( ) Não

Ex tabagista \_\_\_\_\_ parou há quanto tempo: \_\_\_\_\_ quantos cigarros fumava \_\_\_\_\_

**13- Consumo de álcool**

Atual: ( ) Sim ( ) Não

( ) 1 vez / semana ( ) 2 a 3 vezes/semana ( ) 4 a 5 vezes

( ) todos os dias ( ) Não bebe Tipo de bebida: \_\_\_\_\_

Consumo de álcool no passado: ( ) Sim ( ) Não

( ) 1 vez / semana ( ) 2 a 3 vezes/semana ( ) 4 a 5 vezes

( ) todos os dias ( ) Não bebe Tipo de bebida: \_\_\_\_\_

**Apêndice 4** - Formulário para coleta de dados clínicos de pacientes oncológicos atendidos no Ambulatório Borges da Costa do Hospital das Clínicas da UFMG

Data nascimento \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_ Data da avaliação \_\_\_\_\_

1. Protocolo quimioterápico: \_\_\_\_\_ Peso \_\_\_\_\_ kg Altura \_\_\_\_\_

1.2 Semana de avaliação (para o grupo de pacientes): \_\_\_\_\_

2- Tipo de câncer: \_\_\_\_\_ Tempo de diagnóstico: \_\_\_\_\_

2.1 Número de ciclos já realizados: \_\_\_\_\_

2.2 Doses do antineoplásico já usadas \_\_\_\_\_ Intervalo infusional (em dias) \_\_\_\_\_

2.3 2.3 Preparo de quimioterapia utilizado: \_\_\_\_\_

          Droga \_\_\_\_\_ dose: \_\_\_\_\_

          Droga \_\_\_\_\_ dose \_\_\_\_\_

          Droga \_\_\_\_\_ dose \_\_\_\_\_

          Droga \_\_\_\_\_ dose \_\_\_\_\_

3- Estadiamento da doença: T N M

(especifique localização da metástase, se houver: \_\_\_\_\_)

4- Doenças concomitantes: ( ) Hipertensão ( ) Cardiopatias Quais \_\_\_\_\_

( ) doenças psiquiátricas Quais \_\_\_\_\_ ( ) outras Quais: \_\_\_\_\_

5- Tratamentos realizados anteriormente:

( ) cirurgia ( ) quimioterapia ( ) imunoterapia

( ) radioterapia ( ) hormonioterapia

6- Quimioterapia ( ) adjuvante ( ) neoadjuvante ( ) paliativa

( ) concomitante - Especificar qual o outro tratamento que realiza no momento, junto à quimioterapia: \_\_\_\_\_

7 – Performance status (índice de desempenho diário): ECOG:

0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição.
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária.
2	Capaz de realizar todos os auto-cuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado.
3	Capaz de realizar somente auto-cuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado.
4	Completamente incapaz de realizar auto-cuidados básico, totalmente confinado ao leito ou à cadeira.

Fonte: *Eastern Cooperative Oncology Group*; validada pela OMS em 1982 (OKEN *et al.*, 1982)

8- Faz uso de medicamentos em casa: ( ) sim ( ) não

Especifique (nome do(s) fármaco(s) e dose): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**ANEXO A- Carta de Aprovação do Estudo no Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) UFMG**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

**Projeto: CAAE – 08166912.8.0000.5149**

**Interessado(a): Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior  
Departamento de Clínica Médica  
Faculdade de Medicina - UFMG**

**DECISÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 31 de outubro de 2012, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo da evolução da neuropatia periférica induzida por quimioterapia e validação de instrumentos de mensuração**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

  
**Profa. Maria Teresa Marques Amaral  
Coordenadora do COEP-UFMG**

## ANEXO B – Termo de Consentimento Livre E Esclarecido

Você está sendo convidado a *participar de forma estritamente voluntária e sem nenhum tipo de ônus* da pesquisa: “ESTUDO DA EVOLUÇÃO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA E VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTOS DE MENSURAÇÃO”, que tem como objetivo avaliar a evolução da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia ao longo do tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico e validar instrumentos de mensuração em pacientes submetidos a protocolos quimioterápicos potencialmente neurotóxicos, por meio da comparação a um grupo de pessoas nunca expostos a tratamento antineoplásico.

Durante a pesquisa você será submetido aos seguintes procedimentos: Coleta de amostra de sangue para dosagem de citocinas e marcadores inflamatórios, coleta de informações sócio-demográficas e clínicas por meio de entrevista e avaliação do prontuário; teste de sensibilidade com estesiômetro, questionários de avaliação de neurotoxicidade, dor e qualidade de vida a serem aplicados pela enfermeira do estudo. Os testes serão realizados em um único momento. Esclareço também que os entrevistadores são neutros quanto aos resultados das avaliações e que os procedimentos a serem realizados não são invasivos.

O projeto destina-se a determinar se há associação entre os níveis de marcadores inflamatórios e o desenvolvimento de neuropatia periférica induzida por quimioterapia e ao mesmo tempo verificar se o estesiômetro e o questionário de avaliação de neurotoxicidade induzida por antineoplásicos (QNIA) são instrumentos sensíveis e específicos para mensurar a neuropatia periférica decorrente da quimioterapia antineoplásica.

Esta pesquisa permitirá caracterizar o perfil clínico sócio demográfico e clínico do paciente que faz uso destes tipos de quimioterápicos, avaliar o grau de neurotoxicidade periférica. Além disso, os resultados permitirão verificar se há associação entre qualidade de vida e dor para a evolução da neuropatia induzida por antineoplásicos. Destaca-se também que, a pesquisa em questão se fundamenta na Resolução 196/96 conforme preconizado pelo Conselho Nacional de Saúde para pesquisa em seres humanos.

Sua participação é voluntária, tendo a liberdade para retirar-se durante o estudo, sem qualquer penalização ou constrangimento reafirmando ainda que as informações obtidas através da vigilância ativa serão de caráter confidencial, garantindo o completo anonimato do participante por ocasião da divulgação dos resultados e mantido o sigilo sobre a identificação da Instituição.

Declaro, portanto, que autorizo minha participação, pois fui informado(a) de forma clara e detalhada, compreendendo os objetivos e importância dessa pesquisa. Estou ciente que poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, sem constrangimento ou coerção.

\_\_\_\_\_ Belo Horizonte \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Participante da pesquisa ou representante legal

### **Pesquisador responsável**

Eu, Antônio Lúcio Teixeira Júnior ou Delma Aurélia da Silva Simão, responsável pelo projeto “ESTUDO DA EVOLUÇÃO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA E VALIDAÇÃO DE INSTRUMENTOS DE MENSURAÇÃO.”, declaro que obtive espontaneamente o consentimento deste sujeito de pesquisa (ou do seu representante legal) para realizar este estudo.

Assinatura \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_/ \_\_\_\_

**Contatos dos pesquisadores** Nome: Antônio Lúcio Teixeira Júnior, Nome: Delma Aurélia da Silva Simão/ Karine Marley Captein

Telefones: (31) 9715 0187/(31) 8539-0667 email: [alterx@gmail.com](mailto:alterx@gmail.com), [enfdelma@yahoo.com.br](mailto:enfdelma@yahoo.com.br) e [capteinkarine@gmail.com](mailto:capteinkarine@gmail.com)

**Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais:** Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II- 2º andar – Sala 2005. Cep 31270-901 Belo Horizonte/MG      Telefax(31)34094592 email:coep@prpq.ufmg.br

## ANEXO C - McGill Questionnaire - McGill Pain (Versão em Português)

Paciente\_\_\_Controle\_\_\_Iniciais\_\_\_ Data de nascimento:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_Sexo ( ) F ( ) Data de avaliação:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Sente dor?( ) Sim ( ) Não Local\_\_\_\_\_

Índice de dor:

As palavras abaixo descrevem o índice de dor. Marque a coluna que melhor representa o nível de como você percebe cada característica da dor. Por favor, limite-se na descrição da dor em uma só área

	Ausência	Mínima	Moderada	Severa
Latejante	0	1	2	3
Pontada	0	1	2	3
Em pontada	0	1	2	3
Cortante	0	1	2	3
Câimbra	0	1	2	3
Corroendo	0	1	2	3
Queimando	0	1	2	3
Doendo/surda	0	1	2	3
Pesada	0	1	2	3
Sensível	0	1	2	3
Dilacerante	0	1	2	3
<b>Cansativa</b>	0	1	2	3
<b>Enjoada</b>	0	1	2	3
<b>Assustadora</b>	0	1	2	3
<b>Castigante</b>	0	1	2	3

### II. Intensidade da dor presente – Escala Visual Analógica.

Marque na escala abaixo a intensidade da dor.

I-----I  
 Ausência de dor Pior dor possível

### III- Avaliação de toda experiência da dor

Por favor, limite-se a descrever a dor na área especificada. Marque na coluna apropriada.

Avaliação	
0	Ausência de Dor
1	Mínima
2	Desconfortante
3	Penosa
4	Horível
5	Cruciante

### IV- Escore

<b>I (1 a 11)</b>	Índice de dor sensível	
<b>I (12-15)</b>	Índice de dor afetiva	
<b>I (Soma)</b>	Índice total	
<b>II</b>	<b>Intensidade de dor presente - EAV</b>	
<b>III</b>	<b>Avaliação de toda experiência da dor</b>	

## ANEXO D – Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásico (QNIA)

### Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos– QNIA

Elaborado por Leonard et al, 2005. BMC Cancer. 2005; 5: 116.  
 Publicado on-line Setembro de 2005 16. doi: 10.1186/1471-2407-5-116.  
 Traduzido e validado por Simão, et al. 2014. Support Care Cancer. 2014 Oct;22(10):2767-73. doi: 10.1007/s00520-014-2275-3. Epub 2014 May 9.

Iniciais: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_

Código do participante: \_\_\_\_\_

#### 1)-Sintomas de neuropatia aguda e crônica em extremidades inferiores

Sintomas em extremidades inferiores

Se você apresentou os seguintes sintomas durante o último ciclo, responda:

Você sente ....			Com qual frequência você apresentou cada um dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram suas atividades diárias?				
	Sim	Não	Quase nada ----> Bastante					Quase não incomodou → Incomodou demais				
Formigamento (alfinetes e agulhas)?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dormência?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em perceber a diferença entre uma superfície áspera ou lisa?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas quentes?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas frias?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sensação exagerada ao toque (maior do que a normal)? (Por exemplo: desconforto com meias)	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto sem o frio?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto com o frio?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Senteas pernas pesadas?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

### Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos– QNIA

Elaborado por Leonard et al, 2005. BMC Cancer. 2005; 5: 116.  
 Publicado on-line Setembro de 2005 16. doi: 10.1186/1471-2407-5-116.  
 Traduzido e validado por Simão, et al. 2014. Support Care Cancer. 2014 Oct;22(10):2767-73. doi: 10.1007/s00520-014-2275-3. Epub 2014 May 9.

#### 2. Sintomas de neuropatia aguda e crônica, em extremidades superiores

Sintomas em extremidades superiores

Se você apresentou os seguintes sintomas durante o último ciclo, responda:

Você sente ....			Com qual frequência você apresentou cada um dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram suas atividades diárias?				
	Sim	Não	Quase nada ----> Bastante					Quase não incomodou → Incomodou demais				
Formigamento (alfinetes e agulhas)?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dormência?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em perceber a diferença entre uma superfície áspera ou lisa?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas quentes?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas frias?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sensação exagerada ao toque (maior do que a normal)? (Por exemplo: ao calçar luvas)	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto sem o frio?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto com o frio?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em identificar objetos em suas mãos (por exemplo: uma moeda)	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Você tem movimentos involuntários nas mãos?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

### Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos – QNIA

Elaborado por Leonard et al, 2005. BMC Cancer. 2005; 5: 116.  
Publicado on-line Setembro de 2005 16. doi: 10.1186/1471-2407-5-116.

Traduzido e validado por Simão, et al. 2014. Support Care Cancer. 2014 Oct;22(10):2767-73. doi: 10.1007/s00520-014-2275-3. Epub 2014 May 9.

#### 3) - Sintomas orofaciais de neuropatia aguda ou crônica

##### Sintomas Orais / faciais

Se você apresentou os seguintes sintomas durante o último ciclo, responda:

Você sente....	Sim	Não	Com qual frequência você apresentou cada um dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram suas atividades diárias?				
			Quase nada	----->	Bastante	Quase não incomodou	----->	incomodou demais				
Dor no maxilar	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Pálpebras caídas	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Desconforto na garganta	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor de ouvido	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Formigamento na boca	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade na fala	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Queimação ou desconforto nos olhos	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Perda de uma das vistas	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sensação de choque ou dor nas costas	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldades em respirar	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

**ANEXO E–** Questionário de qualidade de vida e neurotoxicidade/ Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)

Paciente\_\_\_Controle\_\_\_Iniciais\_\_\_ Data de nascimento:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_Sexo ( ) F ( ) Data de avaliação:\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**FACT/GOG-Ntx (Versão 4)**

CELLA, D. *Functional assessment of chronic illness therapy (FACIT)*. Elmhurst, 2010  
Disponível em: < <http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>> Acesso em: 01 de novembro de 2010.

Abaixo encontrará uma lista de afirmações que outras pessoas com a sua doença disseram ser importantes. **Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.**

<b><u>BEM-ESTAR FÍSICO</u></b>		<b>Nem um pouco</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Mais ou menos</b>	<b>Muito</b>	<b>Muitíssimo</b>
GP1	Estou sem energia .....	0	1	2	3	4
GP2	Fico enjoado/a.....	0	1	2	3	4
GP3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família .....	0	1	2	3	4
GP4	Tenho dores .....	0	1	2	3	4
GP5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento.....	0	1	2	3	4
GP6	Sinto-me doente .....	0	1	2	3	4
GP7	Sinto-me forçado/a <u>passar</u> tempo deitado/a .....	0	1	2	3	4

<b><u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u></b>		<b>Nem um pouco</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Mais ou menos</b>	<b>Muito</b>	<b>Muitíssimo</b>
GS1	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos .....	0	1	2	3	4
GS2	Recebo apoio emocional da minha família .....	0	1	2	3	4
GS3	Recebo apoio dos meus amigos .....	0	1	2	3	4
GS4	A minha família aceita a minha doença .....	0	1	2	3	4
GS5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS6	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio).....	0	1	2	3	4
Q1	<i>Independente do seu nível atual de atividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo [ ] e passe para a próxima seção.</i>	<input type="checkbox"/>				
GS7	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual.....	0	1	2	3	4



Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<b><u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u></b>		<b>Nem um pouco</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Mais ou menos</b>	<b>Muito</b>	<b><u>Muitíssimo</u></b>
GE1	Sinto-me triste.....	0	1	2	3	4
GE2	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença.....	0	1	2	3	4
GE3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença.....	0	1	2	3	4
GE4	Sinto-me nervoso/a.....	0	1	2	3	4
GE5	Estou preocupado/a com a <u>idéia</u> de morrer.....	0	1	2	3	4
GE6	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar.....	0	1	2	3	4

<b><u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u></b>		<b>Nem um pouco</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Mais ou menos</b>	<b>Muito</b>	<b><u>Muitíssimo</u></b>
GF1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em <u>casa</u> ).....	0	1	2	3	4
GF2	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em <u>casa</u> ).....	0	1	2	3	4
GF3	Sou capaz de sentir prazer em viver.....	0	1	2	3	4
GF4	Aceito a minha doença.....	0	1	2	3	4
GF5	Durmo bem.....	0	1	2	3	4
GF6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir.....	0	1	2	3	4
GF7	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento.....	0	1	2	3	4

Faça um círculo ou marque um número por linha para indicar a sua resposta no que se refere aos últimos 7 dias.

<b><u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u></b>		<b>Nem um pouco</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Mais ou menos</b>	<b>Muito</b>	<b><u>Muitíssimo</u></b>
NTX1	Sinto dormência ou formiguento nas mãos.....	0	1	2	3	4
NTX2	Sinto dormência ou <u>formiguento</u> nos pés.....	0	1	2	3	4
NTX3	Sinto desconforto nas mãos.....	0	1	2	3	4
NTX4	<u>Sinto desconforto nos pés</u> .....	0	1	2	3	4
NTX5	Sinto dores nas articulações ou câibras nos músculos.....	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada.....	0	1	2	3	4
NTX6	Tenho dificuldade em ouvir.....	0	1	2	3	4
NTX7	Fico com um apito ou zumbido nos ouvidos.....	0	1	2	3	4
NTX8	Tenho dificuldade em abotoar os botões.....	0	1	2	3	4
NTX9	Tenho dificuldade em sentir a forma de pequenos objetos quando estão nas minhas mãos.....	0	1	2	3	4
An6	Tenho dificuldade em andar.....	0	1	2	3	4

## ANEXO F– Avaliação de sintomas depressivos e ansioso / Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)

### *Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão – Escala HAD*

*(Zigmond, A.S., and Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Acta Psychiatrica Scandinavica 1983; 67, 361-370.*

Paciente \_\_\_ Controle \_\_\_ Iniciais \_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo ( ) F ( ) Data de avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Este questionário ajudará a compreender como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um “X” a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na última semana. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

1. Eu me sinto tensa (o) ou contraída (o).
  - ( ) À maior parte do tempo
  - ( ) Boa parte do tempo
  - ( ) De vez em quando
  - ( ) Nunca
2. Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes.
  - ( ) Sim, do mesmo jeito que antes.
  - ( ) Não tanto quanto antes
  - ( ) Só um pouco
  - ( ) Já não sinto mais prazer em nada
3. Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer.
  - ( ) Sim, e de um jeito muito forte.
  - ( ) Sim, mas não tão forte.
  - ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa.
  - ( ) Não sinto nada disso
4. Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas.
  - ( ) Do mesmo jeito de antes
  - ( ) Atualmente um pouco menos
  - ( ) Atualmente bem menos
  - ( ) Não consigo mais
5. Estou com a cabeça cheia de preocupações.
  - ( ) A maior parte do tempo
  - ( ) Boa parte do tempo
  - ( ) De vez em quando
  - ( ) Raramente
6. Eu me sinto alegre.
  - ( ) Nunca
  - ( ) Poucas vezes
  - ( ) Muitas vezes
  - ( ) A maior parte do tempo
7. Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado.
  - ( ) Sim, quase sempre
  - ( ) Muitas vezes
  - ( ) Poucas vezes
  - ( ) Nunca
8. Eu estou lenta (o) para pensar e fazer as coisas.
  - ( ) Quase sempre
  - ( ) Muitas vezes

- De vez em quando  
 Nunca
9. Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago.  
 Nunca  
 De vez em quando  
 Muitas vezes  
 Quase sempre
10. Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência.  
 Completamente  
 Não estou mais me cuidando como deveria  
 Talvez não tanto como antes  
 Me cuido do mesmo jeito que antes
11. Eu me sinto inquieta (o), como se eu não pudesse ficar parada(o) em nenhum lugar.  
 Sim, demais  
 Bastante  
 Um pouco  
 Não me sinto assim
12. Fico animada (o) esperando as coisas boas que estão por vir.  
 Do mesmo jeito de antes  
 Um pouco menos do que antes  
 Bem menos do que antes  
 Quase nunca
13. De repente, tenho a sensação de entrar em pânico.  
 A quase todo momento  
 Várias vezes  
 De vez em quando  
 Não sinto isso
14. Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa  
 Quase sempre  
 Várias vezes  
 Poucas vezes  
 Quase nunca

Escala de Ansiedade: \_\_\_\_\_

Escala de Depressão: \_\_\_\_\_