

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

DELMA AURÉLIA DA SILVA SIMÃO

**ESTUDO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR
QUIMIOTERAPIA: Possíveis preditores clínicos e validação de instrumento
de avaliação**

Belo Horizonte
2015

DELMA AURÉLIA DA SILVA SIMÃO

ESTUDO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA:

Possíveis preditores clínicos e validação de instrumento de avaliação

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências, da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito para obtenção do título de Doutora em Neurociências, área de concentração em Neurociências Clínicas.

Orientador: Dr. Antônio Lúcio Teixeira Júnior

Universidade Federal de Minas Gerais

Instituto de Ciências Biológicas

Belo Horizonte

2015

043

Simão, Delma Aurélia da Silva.

Estudo da neuropatia periférica induzida por quimioterapia: possíveis preditores clínicos e validação de instrumento de avaliação [manuscrito] / Delma Aurélia da Silva Simão. - 2015.

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

Orientador: Antônio Lúcio Teixeira Júnior.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neuropatias periféricas. 2. Quimioterapia - Teses. 3. Dor neuropática. 4. Sensibilidade - Teses. 5. Neurociências - Teses. I. Teixeira Júnior, Antônio Lúcio. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

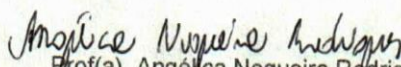
ESTUDO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA: Possíveis preditores clínicos e validação de instrumento de avaliação.

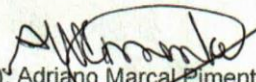
DELMA AURÉLIA DA SILVA SIMÃO

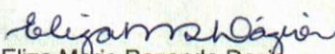
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

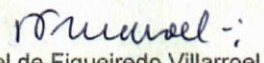
Aprovada em 10 de julho de 2015, pela banca constituída pelos membros:


Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior - Orientador
UFMG


Prof(a). Angélica Nogueira Rodrigues
UFMG


Prof(a). Adriano Marçal Pimenta
UFMG


Prof(a). Eliza Maria Rezende Dazio
UNIFAL


Prof(a). Manoel de Figueiredo Villarroel
HOSPITAL ORTOPÉDICO BH

Belo Horizonte, 10 de julho de 2015.

REITOR

Professor Jairo Arturo Ramírez

VICE-REITORA

Professora Sandra Regina Goulart Almeida

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Professor Rodrigo Antonio de Paiva Duarte

DIRETOR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

Profa. Andréa Mara Macedo

COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Profa. Carmen Elvira Flores-Mendoza Prado

COLEGIADO DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Prof. André Ricardo Massensini

Profa. Ângela Maria Ribeiro

Prof. Fabrício De Araújo Moreira

Prof. Helton José Dos Reis

Profa. Juliana Carvalho Tavares

Polliana Toledo Nunes (Representante Discente)

AGRADECIMENTOS

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

Ao meu orientador, Antônio Lúcio Teixeira, por todos os ensinamentos. Seu olhar visionário me fez crescer enquanto pesquisadora e pessoa.

A todos os pacientes oncológicos voluntários que participaram desse estudo.

Ao meu marido, Marcos, por acreditar e me incentivar tanto!!! Pela paciência de tantas horas de distância pelos estudos...

Ao meu filho Pedro, tão pequeno, mas que só trouxe alegrias e inspiração para minha vida e para esse trabalho.

À Enfermeira Karine Marley Captein, anjo que bateu em minha porta e que hoje é uma grande parceira de diversos trabalhos.

Ao Setor de Neurofisiologia do Hospital das Clínicas da UFMG, em especial ao Dr. Leonardo Dornas Oliveira, pelos exames realizados e contribuições nas análises.

Ao Ambulatório de Doenças Neuro-musculares do Hospital das Clínicas da UFMG, em especial ao Dr. Rodrigo Santiago Gomes, pelas orientações, apoio e pelos exames neurológicos realizados.

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 Enfa. Viviane Fernandes pelo apoio na coleta de dados e tabulação dos dados.

À Unidade Funcional Jenny Faria, em especial à Enf. Fátima, pelo parceria na referência dos pacientes para a pesquisa.

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

Aos colegas do LIIM (Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica) e grupo de estudos em Neuropsiquiatria, em especial Dra. Izabela Guimarães, Dra. Natália Rocha e Dra. Érica Vieira, pela disponibilidade e diferentes contribuições.

Às amigas: Raissa Souza, Sônia Viana, Shirlei Dias e Angélica Andrade, que compartilharam grandes momentos comigo nesses anos trazendo o alento e a alegria que por vezes faltavam.

À Elenice Lima, orientadora do mestrado, amiga e sempre incentivadora.

À equipe do Hospital do Câncer de Divinópolis, onde tudo começou...

À Dra. Angélica Nogueira Rodrigues que plantou as primeiras sementes de confiança para chegar até aqui.

Por fim, agradeço ao CNPq e Fapemig, que apoiaram parcialmente esse estudo.

Dedicatória...

Aos meus amados e saudosos pais, Conceição e Expedito. A vocês, amor e gratidão eternos.

*“Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível
e de repente você estará fazendo o impossível”*

São Francisco de Assis

RESUMO

Pesquisa de delineamento misto, concomitante, descritivo e comparativo, com objetivo de analisar a influência de parâmetros clínicos e sócio-demográficos no desenvolvimento da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) e validar os Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW) como instrumento de avaliação. Estudo composto por 02 análises: Análise I: braço longitudinal(n=55) do qual participaram pacientes oncológicos que iniciariam proposta terapêutica com taxanes ou oxaliplatina, avaliados em 3 tempos (antes do tratamento, 6-12 semanas, 30-60 dias pós término); Análise II (estudo misto): um braço longitudinal(n=55) e outro transversal(n=44) do qual participaram voluntários 6-9 meses pós término do tratamento com taxanes ou oxaliplatina. A coleta de dados foi realizada por meio de entrevista, consulta à prontuários, exame clínico e Eletroneurografia. Como instrumentos optou-se, dentre outros, pelo Short McGill, Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HAD) e o FACT/GOG-NTx, para avaliação de qualidade de vida. Para avaliação da NPIQ utilizou-se auto-relato de sintomas, Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos (QNIA), Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW) e ENG(somente no braço longitudinal). Na análise de possíveis preditores clínicos e sócio-demográficos, análises de regressão logística identificaram que, no T2, a escolaridade pode ser considerada um preditor para auto relato de sintomas de NPIQ ($p=0,048$, $OR=1,314$, $IC95\%=1,002-1,723$). No T3, o uso de medicamentos em domicílio foi considerado protetor para sintomas auto relatados($p=0,041$, $OR=0,023$, $IC95\%=0,001-0,862$). Na validação dos monofilamentos a perda sensitiva ≥ 2 foi definida como ponto de corte para diagnóstico de sintomas de NPIQ. Comparado ao QNIA, os MSW mostraram um VPP=93,5%. Comparado à ENG, os MSW mostraram sensibilidade de 100% e especificidade de 23,5%. Na análise II (Desenvolvimento e persistência de dor neuropática), no braço longitudinal, identificou-se aumento nos casos de dor neuropática quando comparados T1xT2 ($p=0,004$), T1xT3 ($p<0,001$), salvo T2xT3($p=0,109$). O risco de desenvolver dor neuropática para pacientes que apresentam sintomas de NPIQ foi de 43%($RR=1,429$; $IC95\%=1,130-1,806$). Sintomas em MMSS foram considerados preditores de desenvolvimento da dor neuropática ($p=0,048$, $OR=1,122$, $IC95\%=1,001-1,258$) enquanto, sintomas orofaciais ($p=0,005$; $OR=1,220$, $IC95\%=1,063-1,401$) foram considerados preditores de persistência 30-60 dias pós tratamento. No braço transversal, sintomas em MMII foram considerados preditores de persistência tardia de dor neuropática ($p=0,001$; $OR=1,096$, $IC95\%=1,040-1,156$). CONCLUSÃO: O presente estudo não mostrou relação de causa-efeito entre diferentes parâmetros clínicos e o desenvolvimento da NPIQ, bastando a exposição à droga para a existência do risco para a síndrome. Os MSW são válidos e mostram alta especificidade, porém baixa sensibilidade, possivelmente em decorrência da ausência de um padrão ouro capaz de detectar neuropatias de fibras finas.

Palavras-chave: Neuropatia periférica. Quimioterapia. Alteração de sensibilidade. Dor neuropática.

ABSTRACT

This is a mixed design, concomitant, descriptive and comparative research, that had the objective of analyzing the influence of clinical parameters in the development of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) and validating an evaluation instrument. This work is comprised of two analysis. Analyse I: longitudinal arm (n=55) of which participated oncologic patients who initiated therapeutic proposal with taxanes or oxaliplatin, evaluated at three times (before treatment, 6-12 weeks, 30-60 days after completion). Analyse II (mixed study): one longitudinal (n=55) and one cross-sectional arm (n=44) of which participated volunteers 6-9 months after the completion of the treatment with taxanes or oxaliplatin. Data collection was performed by means of interviews, consultation to medical records, clinical exam and ENG. As instruments, we opted, among others, for the Short McGill, HAD scale and the FACT/GOG-NTx. For the evaluation of CIPN, we used the symptom self-report, CINQ, SWM and ENG (only for the longitudinal arm). In the analysis for possible clinical and socio-demographic predictors, logistic regression analyses identified that, in T2, education might be considered a predictor for the symptom self-report of CIPN (p=0.040, OR=1.314, IC95%=1.002-1.723). In T3, the use of house medication was considered a protector for self-reported symptoms(p=0,041, OR=0,023, IC95%=0,001-0,862). In the monofilament validation, the sensorial loss was defined as cut-off point for the diagnosis of CIPN symptoms. When compared to the CINQ, the SWM showed VPP=93.5%. When compared to the ENG, the SWM showed sensitivity of 100% and specificity of 23.5%. In study II (development and persistence of neuropathic pain), we identified an increase of cases of neuropathic pain in the longitudinal arm when comparing T1 and T2 (p=0.004), T1 and T3 (p<0.001), save for T2 and T3 (p=0.109). The risk of developing neuropathic pain in patients presenting CIPN symptoms was of 43% (RR=1.429; IC95%=1.130-1.806). Upper limbs symptoms were considered predictors for the development of neuropathic pain (p=0.048; OR=1.122, IC95%=1.001-1.258), while orofacial symptoms (p=0.05; OR=1.220, IC95%=1.063-1.401) were considered predictors for persistence 30-60 days after the treatment. In the cross-sectional arm, lower limbs symptoms were considered predictors for late persistence of neuropathic pain (p=0.001; OR=1.096, IC95%=1.040-1.156). The present study showed no cause-effect relation between different clinical parameters and the development of CIPN, sufficing the exposure to the drug for existing the risk of the syndrome. The SWM are valid and show high specificity however low sensitivity, probably due to the absence of a gold standard capable of detecting small fiber neuropathies.

Keywords: Peripheral neuropathy. Chemotherapy. sensitivity changes. Neuropathic pain.

LISTA DE ABREVIATURAS

5HT2c	Subtipo de receptor de serotonina
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
APAC	Autorização para procedimentos de alta complexidade
ATB	Antibioticoterapia
BAK-OLP	Baclofeno/amitriptilina/cetamina – placebo
BDNF	Fator de crescimento derivado do cérebro
CAGE	<i>Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener</i>
CIN-SNPS	<i>Chemotherapy-induced neuropathy – Specific Neuropathic Pain Scale</i>
CIPN	<i>Chemotherapy induced peripheral neuropathy</i>
CIPNAT	<i>Chemotherapy induced peripheral neuropathy assesment tool</i>
CTCAE	<i>Commom Toxicity Criteria for Adverse Events</i>
ECN	Estudos de condução nervosa
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ENG	Eletroneurografia
ENMG	Eletroneuromiografia
EORTC	<i>European Organization for Reserach and Treatment of Cancer</i>
EVA	Escala visual analógica
FACT/GOG/Ntx	<i>Funcional Assesment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group/ Neurotoxicity</i>
HAD	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>
HC	Hospital das Clínicas
IL	Interleucinas

LOCF	Last observation carried forward
MMII	Membros inferiores
MMSS	Membros superiores
MSW	Monofilamentos de Semmes-Weinstein
NGF	Fator de crescimento do nervo
NPIQ	Neuropatia periférica induzida por quimioterapia
P-APS	Síndrome de dor aguda por paclitaxel
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNQ	<i>Patient Neuropathy Questionnaire</i>
PS	<i>Performance Status</i>
QNIA	Questionário de neurotoxicidade induzida por antineoplásico
QST	<i>Quantitative Sensory Test</i>
SF-MPQ	<i>Short-form McGill Questionnaire</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SWOG	<i>Southwest cooperative group</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	Interferon
TNS	<i>Total Neuropathy Score</i>
TNS-r	<i>Total Neuropathy Score – versão reduzida</i>
TRP	Potenciais transitórios de canais

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Motivos de não inclusão de pacientes no braço longitudinal de avaliação da NPIQ (N=262) (jan/2013 – jul/2014).....	644
TABELA 2 - Comparação do perfil sócio demográfico no braço longitudinal: seguimento (n=40) x perdas (n=15).....	66
TABELA 3 - Comparação do perfil clínico dos pacientes do braço longitudinal em seguimento (n=40) x perdas (n=15).....	677
TABELA 4 - Comparação do Perfil clínico – ansiedade, depressão e dor pacientes em pacientes do braço longitudinal: seguimentos (n=40) x perdas (n=15)	688
TABELA 5 - Evolução clínica de pacientes em tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40).....	69
TABELA 6 - Frequência de parestesias e disestesias em pacientes submetidos à quimioterapia potencialmente neurotóxica conforme cada subescala do QNIA nos diferentes tempos do braço longitudinal.....	70
TABELA 7 - Escores obtidos no QNIA aplicado em pacientes expostos a tratamento antineoplásico neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40).....	7171
TABELA 8 - Graus de neuropatia periférica detectados pelo QNIA em pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)	711
TABELA 9 - Escores obtidos com as respostas aos MSW em pacientes tratados com quimioterapia potencialmente neurotóxica nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)	72
TABELA 10 - Risco de incapacidade em pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40).....	73
TABELA 11 - Graus de alterações sensitivas detectados pelo MSW nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)	73
TABELA 12 - Possíveis preditores sócio-demográficos de desenvolvimento da NPIQ segundo os métodos de avaliação: auto-relato, QNIA e MSW	74

TABELA 13 - Possíveis preditores clínicos de desenvolvimento da NPIQ segundo os métodos de avaliação: auto-relato, QNIA e MSW	75
TABELA 14 - Qualidade de vida avaliada pelo FACT-GOG/Ntx dos pacientes em tratamento antineoplásico neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)	76
TABELA 15 - Escores obtidos como QNIA nos pacientes que desenvolveram dor neuropática em T2(n=9) e T3(n=15) e comparação aos indivíduos que não desenvolveram dor neuropática no braço longitudinal (n=40)	80
TABELA 16 - Escores de perdas sensitivas detectadas pelos MSW em pacientes que desenvolveram dor neuropática em T2(n=9) e T3 (n=15) e comparação aos indivíduos que não desenvolveram dor neuropática no braço longitudinal (n=40)	80
TABELA 17 - Perfil sócio-demográfico dos pacientes que desenvolveram dor neuropática nos T2(n=9) e T3 (n=15) e comparação com aqueles que não desenvolveram dor neuropática no braço longitudinal (n=40)	82
TABELA 18 - Perfil clínico dos pacientes que desenvolveram dor neuropática nos T2(n=9) e T3 (n=15) e comparação (<i>valor p</i>) com aqueles que não desenvolveram dor neuropática no braço longitudinal (n=40)	83
TABELA 19 - Motivos de não inclusão de pacientes que haviam sido tratados com os antineoplásicos elegíveis. Estudo transversal de avaliação da NPIQ (N=160).....	85
TABELA 20 - Comparação do perfil sócio-demográfico de pacientes oncológicos com e sem dor neuropática após 6 a 9 meses de tratamento (n=44)	88
TABELA 21 - Comparação do perfil clínico de pacientes oncológicos com e sem dor neuropática após 6 a 9 meses de tratamento (n=44)	89
TABELA 22 - Comparação dos índices de dor em pacientes oncológicos com e sem dor neuropática após 6 a 9 meses de tratamento (n=44)	91
TABELA 23 - Presença de sintomas de NPIQ em pacientes pós quimioterapia neurotóxica com e sem dor neurotóxica (n=44)	92
TABELA 24 - Escores obtidos com as respostas do QNIA aplicado em pacientes pós quimioterapia neurotóxica com e sem dor neuropática (n=44).....	93
TABELA 25 - Graus de neuropatia periférica detectados pelo QNIA aplicado em pacientes com e sem dor neuropática após quimioterapia neurotóxica (n=44).....	93

TABELA 26 - Escores obtidos com as respostas dos MSW em pacientes com e sem dor neuropática 6-9 meses após quimioterapia neurotóxica (n=43)	94
TABELA 27 - Risco de incapacidade em pacientes com e sem dor neuropática 6-9 meses após a quimioterapia neurotóxica (n=43)	95
TABELA 28 - Graus de perda sensitiva detectados pelo MSW aplicado em pacientes com e sem dor neuropática 6-9 meses após quimioterapia neurotóxica (n=43).....	95
TABELA 29 - Avaliação da qualidade de vida utilizando o FACT-GOG/Ntx em pacientes 6-9 após quimioterapia antineoplásica neurotóxica (n=44)	96
TABELA 30 - Correlação de Spearman entre o QNIA, FACT-GOG/Ntx, McGUILL e HAD em pacientes 6-9 meses pós quimioterapia com e sem dor neuropática (n=44)	97
TABELA 31 - Correlação de Spearman entre MSW, FACT_GOT/Ntx, McGILL, HAD e QNIA em pacientes 6-9 meses pós quimioterapia com e sem dor neuropática (n=44)	99

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICOS

FIGURA 1 – (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 Bortezomibe e dos Taxanes	36
FIGURA 2 - Fluxo das avaliações no braço longitudinal de avaliação da NPIQ	49
FIGURA 3 - Fluxo de recrutamento e avaliação no braço transversal	50
FIGURA 4- Monofilamentos de Semmes-Weinstein	55
FIGURA 5 - Pontos e nervos a serem avaliados com os MSW	57
FIGURA 6 - Fluxograma de inclusões, exclusões e seguimentos no braço longitudinal de avaliação da NPIQ.....	63
FIGURA 7 - Fluxograma de inclusões, exclusões no braço transversal de avaliação da persistência da dor neuropática pós quimioterapia	85
GRÁFICO 1 – Prevalência de dor neuropática nos 3 tempos de avaliação do braço longitudinal (n=40)	79

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Critérios de classificações das neuropatias periféricas e subtipos, segundo Kraychete e Sakata, 2011	30
QUADRO 2 - Antineoplásicos e respectivos mecanismos de efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso periférico	35
QUADRO 3 - Estudos de avaliação e diagnóstico da neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) empregando diferentes instrumentos clínicos.....	40
QUADRO 4 - Interpretação de cada monofilamento do Estesiômetro	56
QUADRO 5 - Gradiente de alterações sensitivas com os MSW, segundo Souza e Nery, 2005, e a proposta estabelecida no presente estudo.	58

SUMÁRIO

	APRESENTAÇÃO	22
1	INTRODUÇÃO	24
1.1	Justificativa	27
1.2	Problema	27
1.3	Hipóteses.....	27
2	OBJETIVOS	28
2.1	Objetivo geral	28
2.2	Objetivos específicos.....	28
3	REVISÃO DE LITERATURA	29
3.1	Neuropatias periféricas: tipos e causas	29
3.2	Manifestações Clínicas da NPIQ.....	31
3.3	Impacto.....	32
3.4	Fisiopatologia da NPIQ.....	34
3.5	Diagnóstico e Avaliação da NPIQ	38
3.6	Tratamento e prevenção	41
4	PACIENTES E MÉTODOS	44
4.1	Delineamento do estudo	44
4.2	Local	44
4.3	Questões éticas	45
4.4	Amostra e critérios de participação nos estudos	45
4.5	Coleta de dados.....	47
4.5.1	<i>Braço longitudinal</i>	48
4.5.2	<i>Coleta de dados - Braço transversal</i>	49
4.6	Instrumentos e avaliações	50
4.6.1	<i>Perfil sócio-demográfico (APÊNDICE E)</i>	51
4.6.2	<i>Avaliação do Perfil clínico (APÊNDICE F)</i>	51
4.6.3	<i>Avaliação do nível de ansiedade e depressão para a qual utilizou-se a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão - HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) (ANEXO C)</i>	51
4.6.4	<i>Avaliação de dor - Questionário para Dor Short McGill (ANEXO D)</i>	52
4.6.5	<i>Avaliação da Qualidade de vida e neurotoxicidade utilizando o FACT/GOG-Ntx versão em português. (Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group – Neurotoxicity) (CELLA, 2010) (ANEXO E)</i>	53
4.6.6	<i>Estratégias de avaliação da NPIQ</i>	53
4.6.6.1	<i>Auto-relato de sintomas</i>	53
4.6.6.2	<i>Avaliação da NPIQ utilizando o QNIA (ANEXO F)</i>	54
4.6.6.3	<i>Exame neurológico (APÊNDICE G)</i>	54
4.6.6.4	<i>Avaliação com os MSW (Figura 4) (APÊNDICE H)</i>	55
4.6.6.5	<i>Estudos de condução nervosa – ECN</i>	59
4.7	Análise estatística	59
4.7.1	<i>Análise I: Estudo do desenvolvimento da NPIQ – Braço longitudinal</i>	559
4.7.2	<i>Análise II – Estudo do desenvolvimento e persistência de dor neuropática</i>	61
4.7.2.1	<i>Braço longitudinal</i>	61
4.7.2.2	<i>Braço transversal</i>	62
5	RESULTADOS	63

5.1	Análise I - Estudo do desenvolvimento da NPIQ e validação de instrumento de avaliação	63
5.1.1	<i>Caracterização da amostra na linha de base.....</i>	64
5.1.2	<i>Evolução clínica dos pacientes expostos à terapia antineoplásica potencialmente neurotóxica</i>	68
5.1.3	<i>Análise da evolução dos sintomas de NPIQ utilizando o QNIA.....</i>	70
5.1.4	<i>Análise da evolução de perdas sensitivas utilizando os MSW</i>	71
5.1.5	<i>Possíveis preditores clínicos e sócio-demográficos de desenvolvimento da NPIQ.....</i>	73
5.1.6	<i>Avaliação do impacto da NPIQ sobre a qualidade de vida de pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico</i>	75
5.1.7	<i>Validação dos MSW como instrumento de avaliação da NPIQ</i>	76
5.2	Análise II- Avaliação da dor neuropática induzida por quimioterapia: análise de seus preditores de desenvolvimento e persistência	78
5.2.1	<i>Braço longitudinal: Avaliação do desenvolvimento da dor neuropática</i>	78
5.2.1.1	<u>Prevalência da dor neuropática induzida por quimioterapia ao longo do tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico: braço longitudinal</u>	78
5.2.1.2	<u>Caracterização da dor neuropática associada à NPIQ ao longo do tratamento neuropático neurotóxico</u>	79
5.2.1.3	<u>Caracterização da NPIQ em pacientes com e sem dor neuropática segundo a avaliação do QNIA e dos MSW</u>	79
5.2.1.4	<u>Possíveis preditores sócio demográficos e clínicos para desenvolvimento de dor neuropática em pacientes tratados com antineoplásico potencialmente neurotóxicos</u>	81
5.2.2	<i>Braço transversal: avaliação da persistência da dor neuropática 6 a 9 meses pós tratamento</i>	84
5.2.2.1	<u>Caracterização da amostra.....</u>	86
5.2.2.2	<u>Dor neuropática x características sócio-demográficas e clínicas</u>	86
5.2.2.3	<u>Perfil de dor identificado 6 a 9 meses pós tratamento antineoplásico.....</u>	90
5.2.2.4	<u>Avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia utilizando os MSW pós 6 a 9 meses de tratamento antineoplásico em pacientes com e sem dor neuropática</u>	91
5.2.2.5	<u>Avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia utilizando os MSW pós 6 a 9 meses de tratamento antineoplásico em pacientes com e sem dor neuropática</u>	93
5.2.2.6	<u>Análise dos preditores de persistência de dor neuropática.....</u>	95
5.2.2.7	<u>Avaliação da qualidade de vida 6-9 meses após quimioterapia potencialmente neurotóxica (FACT-GOG Ntx)</u>	95
5.2.2.8	<u>Correlação entre NPIQ detectada pelo QNIA, características clínicas e de qualidade de vida.....</u>	96
5.2.2.9	<u>Correlação entre a perda sensitiva detectada pelos MSW e as características clínicas e de qualidade de vida 6-9 meses pós tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico</u>	97
6	DISCUSSÃO	100
6.1	Análise I.....	100
6.2	Análise II	104
7	CONCLUSÃO	107
	REFERENCIAS	108
	APÊNDICE A – Resumo do artigo publicado.....	119

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Braço Transversal)	120
APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Braço Longitudinal)	121
APÊNDICE D - Ficha de Triagem Clínica – Critérios de Inclusão e Exclusão.....	123
APÊNDICE E - Formulário para Informações Sócio-Demográficas	124
APÊNDICE F - Formulário para Informações Clínicas	125
APÊNDICE G - Ficha de Avaliação Clínica – Neurológica	126
APÊNDICE H - Formulário de Análise de Sensibilidade Periférica.....	127
ANEXO A – Carta de aprovação do estudo no comitê de ética em pesquisa (COEP) UFMG	128
ANEXO B - Versão em português da escala de religiosidade da Duke – DUREL	129
ANEXO C - Avaliação do nível de ansiedade e depressão – ESCALA HAD ..	130
ANEXO D – Short McGill Pain (versão em português)	132
ANEXO E - Fact/GOG-Ntx (versão 4)	133
ANEXO F - (QNIA – sintomas MMII).....	136

APRESENTAÇÃO

A proposta desse trabalho foi concebida em 2009, quando ainda era enfermeira coordenadora de um ambulatório de quimioterapia num hospital de Divinópolis, interior de Minas Gerais. Naquele tempo, além das funções administrativas inerentes ao cargo de coordenação, era também meu papel realizar as consultas de enfermagem com os pacientes que iniciariam os diferentes protocolos antineoplásicos naquele serviço. Era no momento da consulta de enfermagem que eu podia conhecer meus clientes, assim como implementar medidas e orientações de autocuidado que visavam sobretudo prevenir, controlar e minimizar os variados e temidos efeitos adversos da quimioterapia no câncer. Por meio dessa atividade, era possível reduzir a incidência e gravidade de efeitos tóxicos, e, dessa forma, favorecer a realização segura do tratamento contra o câncer naquela unidade.

Um efeito colateral desafiava toda a equipe médica e de enfermagem sobre qualquer intervenção e até quanto as suas estratégias de avaliação e prevenção: a neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ). Até então, a avaliação dos efeitos adversos da terapia era realizada por meio da escala CTCAE, acrônimo de “*Common Toxicity Criteria for Adverse Events*”, desenvolvida pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, e que mensura em graus de 0-4 os sintomas dos diferentes efeitos secundários da quimioterapia relatados pelos pacientes, inclusive aqueles relacionados à disfunções do sistema nervoso periférico. Cada vez mais pacientes que faziam uso especialmente da oxaliplatina nos procuravam insistentemente na busca ansiosa de uma medida de alívio para aquele problema que comprometia seu tratamento, bem como limitava sua rotina de trabalho, ou até mesmo fazia de um simples ato de abrir uma geladeira e/ou ter contato com o frio ser sinônimo de dor.

Foi numa dessas buscas que um paciente, muito comprometido com seu tratamento, me procurou sem conseguir mensurar e explicar ao certo se as medidas que estávamos desenvolvendo com ele estavam sendo eficazes. Surgiu, então, a ideia de utilizar agulhas de diferentes calibres para tocar diferentes pontos das mãos e dos pés, sem que o paciente visualizasse onde estava sendo tocado. Apesar da estratégia improvisada, foi possível, naquele momento, compreender de forma mais clara a evolução/controle do problema naquele paciente.

Por analogia, surgiu a proposta de utilizar os Monofilamentos de Semmes Weinstein (MSW), instrumento amplamente utilizado na detecção de neuropatia diabética e por hanseníase, para detectar/avaliar pacientes com NPIQ. Começamos aí esse longo trabalho

que se iniciou no mestrado, sob a experiente e cuidadosa orientação da Profa. Elenice Lima, quando validamos o primeiro instrumento de avaliação da síndrome no Brasil, o Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos – QNIA. Além disso, mostramos boas perspectivas para o uso dos MSW. Os resultados foram publicados na revista *Supportive Care in Cancer*, em 2014 (APÊNDICE A).

Agora, no doutorado em Neurociências, sob a orientação do Prof. Antônio Lúcio Teixeira, tentamos progredir no conhecimento, buscando esclarecer melhor como esta neuropatia se desenvolve, bem como validar os MSW como instrumentos para avaliação da NPIQ.

Formamos uma das primeiras equipes focadas no estudo da NPIQ em humanos no Brasil, síndrome essa que desafia pesquisadores em diferentes países.

Por tudo isso, desejamos ter evoluído no conhecimento da NPIQ e nas suas estratégias de avaliação. Sabemos que há muito ainda a ser feito, mas o nosso compromisso inicial de favorecer a qualidade da assistência prestada aos pacientes oncológicos continua(rá) como meta maior das pesquisas desenvolvidas pelo grupo.

1 INTRODUÇÃO

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 tipos diferentes de doenças de origem multifatorial que têm em comum o crescimento desordenado de células anormais com potencial invasivo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2012, foram 14,1 milhões de casos novos de câncer e um total de 8,2 milhões de mortes em todo o mundo. Estima-se que, em 2030 serão 21,4 milhões de casos novas da doença, em consequência do crescimento e do envelhecimento da população, dentre outros fatores. Considera-se como os tipos de câncer mais frequentes nos países desenvolvidos entre a população masculina os tumores malignos de próstata, pulmão, cólon e reto; e mama, cólon e reto e pulmão entre as mulheres. Nos países em desenvolvimento, os três cânceres mais frequentes em homens foram pulmão, estômago e fígado; e mama, colo do útero e pulmão nas mulheres (BRASIL, 2014).

O tratamento do câncer envolve a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia, além de terapias alvo-moleculares e hormonioterapia. Recentes avanços no desenvolvimento e na administração da terapêutica antineoplásica, com destaque para a terapia adjuvante, tem permitido o prolongamento da vida dos pacientes com câncer. Entretanto, o custo desse progresso tem sido o aumento da incidência de sintomas relacionados à toxicidade do tratamento afetando, dentre outros, o sistema nervoso, especialmente o sistema nervoso periférico (MALIK; STILLMAN, 2008).

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é a síndrome neurológica mais comum secundária à terapêutica antineoplásica. A neuropatia sensorial é o tipo mais frequente, acometendo principalmente pacientes que recebem esquemas com taxanes (docetaxel, paclitaxel e cabazitaxel), derivados da platina (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina) e bortezomibe (VELASCO; BRUNA, 2010).

A NPIQ, em geral, é caracterizada como uma axoniopatia simétrica bilateral e distal, traduzida por queda na amplitude do potencial de ação e aumento da latência distal. Os nervos sensitivos são os mais precocemente acometidos em virtude de serem menos mielinizados comparados às fibras motoras. As fibras distais são comumente mais envolvidas em virtude de terem uma maior área de superfície (AFONSECA et al., 2011)

Nesse sentido, Wilson et al. (2002) descrevem a NPIQ sob as formas aguda e crônica:

- a) **Forma neurosensorial aguda:** sintomas ocorrem no momento da infusão do antineoplásico ou poucos dias após sua administração, que podem ser desencadeadas ou agravadas pelo frio. Em geral, os pacientes desenvolvem parestesia marcante, disestesia das mãos, pés e algumas vezes, da região perioral e disestesia pseudolaringofaríngea;
- b) **Forma neurosensorial crônica:** ocorre em decorrência da dose cumulativa do antineoplásico. Na maioria das vezes, melhora dentro de 4 a 6 meses após o término ou interrupção da droga causadora e é totalmente resolvida em 40% dos pacientes dentro de 6 a 8 meses.

As manifestações clínicas da NPIQ começam, geralmente, ainda no início do tratamento quimioterápico, entre o 1º e 3º ciclos, e com um pico de gravidade com aproximadamente 3 meses de terapia, sendo um dos raros efeitos adversos da terapia citostática que pode persistir por até 2 anos após a interrupção da exposição (YADAV et al., 2010). Para Kraichete e Sakata (2011), nessa síndrome, as manifestações sensitivas positivas são as mais frequentes caracterizando-se por parestesia e disestesia, além das sensações de picada, formigamento ou zumbido.

Tais sintomas, com destaque para a dor neuropática, apesar de não provocarem risco de vida, geralmente têm impacto significativo na qualidade de vida das pessoas e influenciam a adesão ao tratamento antineoplásico. Além disso, são considerados dose limitantes, uma vez que sua ocorrência pode, em determinados graus, comprometer a continuidade do tratamento antineoplásico, independente de seus benefícios contra o câncer (ABRAHAM; MCMILLEN; BREWER, 2004).

Somado a isso, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na patogênese da NPIQ variam de acordo com a droga e ainda não são totalmente esclarecidos (OZTURK et al., 2005). Provavelmente, são decorrentes de múltiplos fatores, incluindo o estresse oxidativo, fatores imunes, bem como alteração na dinâmica e expressão de canais iônicos, distúrbios mitocondriais, dentre outros (ABRAHAM; MCMILLEN; BREWER, 2004; FABER; MERKIES, 2015). Para Carozzi, Canta e Chiorazzi (2015) é importante compreender os mecanismos de neurotoxicidade induzida por quimioterapia podendo, assim, levar a melhores estratégias de prevenção.

Existem poucas evidências sobre como parâmetros clínicos podem influenciar seu desenvolvimento, fato que pode impactar diretamente na qualidade da assistência prestada pela equipe de saúde. Há também grande divergência sobre a real incidência da NPIQ na população, com estudos apontando valores que variam de 10% a 100% (CAVALETTI et al.,

2007; LEONARD et al., 2005; VELASCO; BRUNA, 2010). Essa variabilidade decorre possivelmente das diferentes técnicas para a identificação da NPIQ e das características clínicas das amostras avaliadas (MERKIES; FABER; LAURIA, 2015; VELASCO; BRUNA, 2010).

Desta forma, a acurada avaliação da NPIQ continua sendo também uma necessidade clínica importante, uma vez que é frequentemente subestimada, tanto pelos profissionais de saúde quanto pelos próprios pacientes, o que influencia na detecção de sua real incidência (CAVALETTI et al., 2007; FIDANBOYLU; GRIFFITHS; FLATTERS, 2011; OZTURK et al., 2005).

Para diagnóstico da síndrome, a eletroneuromiografia (ENMG) é considerada padrão ouro de avaliação, embora, apresente diferentes limitações, tais como sua incapacidade em detectar neuropatias de fibras finas (MERKIES; FABER; LAURIA, 2015). Assim, com vistas a favorecer a detecção da NPIQ, foi aplicado e validado no Brasil o QNIA – Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos - instrumento criado por Leonard e colaboradores para avaliar a neuropatia desencadeada pela oxaliplatina (LEONARD et al., 2005). No estudo brasileiro, tanto pacientes em uso de oxaliplatina quanto de taxanes foram analisados, obtendo-se boa confiabilidade e consistência interna (SIMÃO et al., 2014).

Ferramenta recentemente estudada nessa população, foi o estesiômetro ou Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW). WEISE, GARFIN e GELBERMAN (1985) fizeram testes para avaliar as perdas sensoriais de pacientes com hérnia de disco, usando os monofilamentos, o teste da picada de agulha e o teste com o algodão. Concluíram que os monofilamentos são mais sensíveis e que os outros testes não eram confiáveis. Na avaliação da NPIQ, uso dos MSW mostrou-se promissor, uma vez que o mapeamento sensorial detalhado e objetivo que proporciona pode favorecer a detecção subclínica de casos de NPIQ, o que permitiria a implementação precoce de estratégias preventivas e de controle da síndrome. Entretanto, estudos de validação desse instrumento ainda são necessários, sendo esta uma das propostas desse trabalho. Além disso, parece ser uma limitação dos MSW a sua incapacidade de mensurar a dor neuropática, componente essencial na avaliação do paciente tratado com antineoplásicos potencialmente neurotóxicos (SIMÃO, et al., 2014).

Nesse sentido, a dor neuropática decorrente da NPIQ é de grande importância uma vez que tem se mostrado como principal complicação da síndrome e, em geral, é menos tolerada que os demais sintomas e, nos casos mais graves, é comum sua persistência meses e até anos após a terapia (PARK, 2014).

Por tudo isso, acredita-se que seja fundamental aprimorar as estratégias de diagnóstico e avaliação dessa neuropatia, bem como esclarecer a influência de parâmetros clínicos no seu desenvolvimento e persistência após término da terapêutica antineoplásica.

Para isso, desenvolvemos uma pesquisa com duas análises distintas. Na análise I – buscou-se avaliar o desenvolvimento da NPIQ e validar os MSW como instrumento de avaliação dessa neuropatia por meio de um braço longitudinal e a análise II teve como objetivo avaliar o desenvolvimento e a persistência de dor neuropática, constituído por um braço longitudinal e outro transversal. Importante ressaltar que o braço longitudinal de ambas as análises trata-se da mesma população investigada, porém avaliada sob a ótica de problemas de pesquisa distintos. Na análise I, o enfoque é a NPIQ, enquanto na análise II trata-se da dor neuropática induzida por antineoplásicos.

1.1 Justificativa

O trabalho se justifica pelo fato da NPIQ se tratar de um problema relevante do ponto de vista clínico e epidemiológico. Além disso, é uma complicação neurológica de difícil diagnóstico e com instrumentos objetivos não validados para o Brasil, fato que limita as atividades da equipe multiprofissional uma vez que há poucas diretrizes sobre o tema.

1.2 Problemas

As questões norteadoras são:

- a) Quais parâmetros clínicos específicos podem influenciar o desenvolvimento e persistência dos sintomas da NPIQ?;
- b) Os MSW são instrumentos válidos para detectar a NPIQ?

1.3 Hipóteses

- a) Parâmetros clínicos podem ser preditores de desenvolvimento da NPIQ;
- b) Os MSW são instrumentos válidos para detectar a NPIQ.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar influência de parâmetros clínicos no desenvolvimento da neuropatia periférica induzida por quimioterapia e validar os MSW como instrumento de avaliação.

2.2 Objetivos específicos

- a) Avaliar a evolução clínica dos pacientes expostos à tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico;
- b) Identificar as características clínicas e sócio demográficas que podem influenciar o desenvolvimento da NPIQ e da dor neuropática;
- c) Estimar a sensibilidade e especificidade dos MSW na avaliação da NPIQ
- d) Avaliar a qualidade de vida dos pacientes em uso de antineoplásicos potencialmente neurotóxicos;

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Neuropatias periféricas: tipos e causas

A neuropatia periférica é uma síndrome caracterizada por disfunção dos nervos periféricos. A prevalência estimada de neuropatias periféricas na população em geral é de cerca de 2,4% e em adultos com mais de 55 anos pode atingir 10% (MERKIES; FABER; LAURIA, 2015; FÉLIX, OLIVEIRA, 2010).

A prevalência de neuropatia periférica em subgrupos populacionais pode variar amplamente, sobretudo em virtude de suas diferentes causas. Dentre elas, destacam-se aquelas relacionadas a doenças crônicas degenerativas, como o diabetes, doenças infecciosas, como a hanseníase e a AIDS, doenças desmielinizantes e síndromes paraneoplásicas. Além dessas, doenças auto-imunes como o Lupus e doenças mitocondriais, deficiências nutricionais como a deficiência de vitamina B12, medicamentos neurotóxicos e uso/abuso de álcool também são causas comuns dessa síndrome. O tipo de atividade laboral pode também ter associação com a causa da neuropatia, é o caso da intoxicação por chumbo, arsênio, tálio, organofosforados, tricloroetileno, hexacarbonos e acilamida (KRAYCHETE; SAKATA, 2011; MERKIES; FABER; LAURIA, 2015; ROSEMBERG et al., 2001).

Segundo Kraychete e Sakata (2011) as neuropatias periféricas podem ter diferentes classificações apresentadas no Quadro 1.

QUADRO 1 - Critérios de classificações das neuropatias periféricas e subtipos, segundo Kraychete e Sakata, 2011.

CRITÉRIO DE CLASSIFICAÇÃO	SUBTIPOS
Quanto à Velocidade de instalação	<ul style="list-style-type: none"> • Aguda (menos de 1 semana) • Subaguda (menos de 1 mês) • Crônica (mais de 1 mês)
Quanto ao tipo de fibra nervosa	<ul style="list-style-type: none"> • Motora • Sensitiva • Autonômica • Mista
Quanto ao tamanho da fibra nervosa	<ul style="list-style-type: none"> • Grossa • Fina • Mista
Quanto à distribuição	<ul style="list-style-type: none"> • Proximal • Distal • Difusa
Quanto ao padrão	<ul style="list-style-type: none"> • Mononeuropatia (lesão focal) • Mononeuropatia múltipla(lesão multifocal) • Polineuropatia (lesões simétricas, distais, bilaterais)
Quanto à Patologia	<ul style="list-style-type: none"> • Degeneração axonal centrípeta (lesão metabólica do neurônio) – recuperação lenta. • Desmielinização segmentar – recuperação rápida. • Mista • Degeneração Waleriana (interrupção focal do axônio) – recuperação lenta • Polineuropatias distais com comprometimento difuso e simétrico dos quatro membros.

A NPIQ vem sendo descrita, como uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica, bilateral, em geral distal, de caráter agudo e crônico, envolvendo principalmente, mas não somente, fibras finas.

3.2 Manifestações Clínicas da NPIQ

O reconhecimento das manifestações clínicas da NPIQ é fundamental para a maioria dos profissionais de saúde que trabalham em Oncologia uma vez que é a partir delas que condutas frequentemente são tomadas.

Independentemente do tipo de antineoplásico, os sintomas afetam membros inferiores, superiores e região orofacial. Quadros sensitivos são bem mais comuns comparados aos motores ou autonômicos. Drogas como os Alcaloides da Vinca (vincristina, vimblastina, vinorelbina) ganham destaque nas neuropatias autonômicas comparado às drogas responsáveis pela NPIQ sensorial (ARGYRIOU et al., 2010; LOPRINZI et al., 2011).

Sintomas sensitivos são descritos como parestesias e disestesias bilaterais, frequentemente relatadas como dormência e formigamentos em 90% dos casos de NPIQ (ARGYRIOU et al., 2010). Além disso, é comum o relato de sensação de “estar vestindo meia ou luva fina”, bem como “dificuldade em segurar as coisas” e em discriminar a forma, textura e/ou temperatura. A dor neuropática, conceituada como aquela que é causada ou iniciada por lesão no sistema nervoso, ocorre em 40% dos pacientes com dor no câncer, sendo descrita como uma dor “em queimação” e “sensação de choque” geralmente envolvendo mãos e pés (ARGYRIOU et al., 2010; REYES-GIBBY et al., 2009).

A NPIQ pode ser considerada preditora da dor neuropática, sendo que pacientes com NPIQ têm três vezes mais probabilidade de desenvolverem dor neuropática após o término do tratamento (REYES-GIBBY et al., 2009).

Dentre os sintomas autonômicos, destacam-se os cardiovasculares (oscilação da pressão arterial), gastrintestinais (constipação) e urológicos (problemas de ereção e retenção urinária). Os sintomas motores normalmente se manifestam como fraqueza distal (como fraqueza nos pés), distúrbios de marcha e equilíbrio, e dificuldades com movimentos finos (escrever, abotoar roupas, corte e costura) (ARGYRIOU et al., 2012; CARLSON; OCEAN, 2011).

Cabe destacar a síndrome de dor aguda por paclitaxel (P-APS) e o risco subsequente de desenvolver NPIQ. A P-APS é caracterizada por dores musculares e articulares difusas, especialmente em membros inferiores e quadril, que se iniciam durante a administração da droga com evolução de até uma semana após o término da infusão (LOPRINZI et al., 2011). Acredita-se que essa síndrome possa servir como um alerta para a necessidade de administração de agente profilático para impedir ou minimizar o

desenvolvimento de neuropatia por taxanes. A gravidade dos sintomas da P-APS parece ser diretamente proporcional à gravidade dos sintomas neuropáticos (REEVES et al., 2012).

A ocorrência e a gravidade da NPIQ estão diretamente relacionadas à dose, ao número de ciclos de tratamento, à administração prévia ou concomitante de agentes antineoplásicos neurotóxicos e ao tipo de fibra nervosa comprometida (KANBAYASHI et al., 2010; REYES-GIBBY et al., 2009). Por exemplo, quando se usa cisplatina isoladamente, a frequência de sintomas neuropáticos fica em torno de 50%, ao passo que 90 a 100% mulheres que recebem a associação cisplatina e paclitaxel para o tratamento do câncer de ovário chegam a ter os sintomas (CATA et al., 2006).

A presença de alcoolismo, outras doenças sistêmicas, como diabetes e de carências nutricionais como a deficiência de vitamina B12, relacionadas a risco de neuropatia periférica, predispõe a sintomas mais frequentes e intensos, mesmo em baixas doses de antineoplásicos (CATA et al., 2006).

3.3 Impacto

A NPIQ tem significativo impacto na qualidade de vida, interferindo diretamente nas atividades de vida diária (AVD), na funcionalidade e no comportamento das pessoas com câncer (SPECK et al., 2012; TOFTHAGEN, 2010). É comum a verbalização de sentimentos de frustração em decorrência do comprometimento do papel social, de angústia pelas alterações nas habilidades funcionais, além de desânimo e perda de propósitos decorrentes da necessidade de se afastar ou desistir de determinadas atividades (BAKITAS, 2007; TOFTHAGEN, 2010; TOFTHAGEN; MCMILLAN, 2010). Um estudo investigou 240 mulheres com câncer de mama e NPIQ, observando relatos frequentes de dificuldades para dirigir, perceber diferenças de textura e temperatura, andar de saltos altos, abotoar uma blusa, pentear os cabelos ou mesmo de cozinhar (SPECK et al., 2012).

Além disso, pacientes que desenvolvem a dor neuropática precisam comparecer duas vezes mais a serviços de saúde, necessitam de mais cuidados e de maior número de medicamentos comparado àqueles que não desenvolvem a NPIQ dolorosa (REYES-GIBBY et al., 2009).

Um estudo transversal avaliou 706 pacientes quanto à influência da NPIQ no desenvolvimento de transtornos psiquiátricos e do sono após a 4ª semana de tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico. Quanto pior a gravidade da NPIQ, maior a

frequência de ansiedade, depressão e distúrbios do sono, quadros agravados na presença de dor neuropática (HONG; TIAN; WU, 2014). Comprometimento cognitivo, não aderência ao tratamento e perda da capacidade de auto-cuidado são descritos (BULTZ; CARLSON, 2006; SARNA et al., 2002).

Efeitos sobre a mobilidade e o equilíbrio até 2,5 anos após o término do tratamento são relatados, estando relacionados ao declínio clínico de idosos que receberam quimioterapia. Pacientes em quimioterapia potencialmente neurotóxica têm maior risco de quedas, o qual aumenta a cada ciclo de quimioterapia, principalmente em pacientes que recebem paclitaxel quando comparados aos que recebem derivados da platina (TOFTHAGEN; OVERCASH; KIP, 2012).

Somado a isso, o mais importante impacto da NPIQ sobre o tratamento do câncer refere-se ao fato de ser uma síndrome dose limitante. Isso significa que os sintomas podem evoluir a ponto de a pessoa não conseguir conviver com eles, sendo necessária a redução da dose do antineoplásico ou mesmo a interrupção do tratamento, independente dos benefícios que este possa apresentar no controle/cura da doença naquela pessoa(ENGLE et al., 2009). Nesse contexto, muitos pacientes evitam relatar os sintomas, atrasando o diagnóstico de NPIQ pelos profissionais de saúde, o que ocorre apenas quando a condição se torna grave e de manejo mais difícil (SHIMOZUMA et al., 2009; SMITH; BECK; COHEN, 2008).

3.4 Fisiopatologia da NPIQ

A fisiopatologia da NPIQ está descrita, de modo geral, como uma axoniopatia simétrica e bilateral, em que os corpos celulares dos gânglios da raiz dorsal estariam envolvidos (MILTENBURG; BOOGERD, 2014). Mecanismos distintos têm sido propostos para as diferentes classes de antineoplásico tais como estresse oxidativo, interações neuro-imunes que levariam alterações inflamatórias, alterações em canais iônicos e na regulação de cálcio, danos mitocondriais, dentre outros (CAROZZI; CANTA; CHIORAZZI, 2015) (QUADRO 2; FIGURA 1).

Derivados da platina (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina) são agentes alquilantes que inibem a síntese e a replicação do DNA por meio de ligações cruzadas estabelecidas pelo complexo de platina (MILTENBURG; BOOGERD, 2014). Essas drogas podem reduzir o transporte axonal e, conseqüentemente, induzir apoptose de neurônios sensoriais. Grandes fibras mielinizadas são geralmente as mais afetadas, o que leva à diminuição da propriocepção e dos reflexos tendinosos (SMITH; BECK; COHEN, 2008). O gânglio da raiz dorsal parece ser o local primário de dano neural, afetando primeiramente nervos dos membros inferiores, como o nervo fibular (CAVALETTI et al., 1992). Nesse grupo de fármacos, a oxaliplatina pode causar dois tipos de neuropatia: uma aguda e reversível e uma crônica. A neuropatia aguda parece ser decorrente da liberação do oxalato, capaz de quelar o cálcio extracelular, interferindo na despolarização dos neurônios sensoriais com conseqüente hiperexcitabilidade da membrana (GROLLEAU et al., 2001).

A neuropatia crônica tem diversas hipóteses para seu desenvolvimento, incluindo a de que repetidos episódios de neuropatia aguda podem levar a danos neurais crônicos (WEICKHARDT; WELLS; MESSERSMITH, 2011). Além disso, estudos experimentais mostram acúmulo de compostos de platina nos corpos celulares dos gânglios da raiz dorsal, o que resulta na diminuição do metabolismo celular e no transporte axonal. Parece ocorrer também danos mitocondriais com aumento do estresse oxidativo, o que levaria a neuropatia crônica (MILTENBURG; BOOGERD, 2014). Baptista-de-Souza et al. (2014) demonstraram em estudos experimentais que a oxaliplatina é capaz também de reduzir os níveis de receptor 5HT_{2c} no Sistema Nervoso Central (SNC), o que poderia contribuir para acentuar a dor neuropática na NPIQ. Isso indicaria o potencial de alterações estruturais e funcionais no sistema límbico decorrentes do uso da oxaliplatina. (BAPTISTA-DE-SOUZA et al., 2014).

QUADRO 2 - Antineoplásicos e respectivos mecanismos de efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso periférico

ANTINEOPLÁSICO	POSSÍVEIS MECANISMOS DE DESENCADEAMENTO DA NPIQ DOLOROSA E NÃO DOLOROSA
Carboplatina Cisplatina Oxaliplatina	<ul style="list-style-type: none"> - Redução do transporte axonal. - Danos mitocondriais - Alterações em canais iônicos - Indução de apoptose de neurônios sensoriais. - Estresse oxidativo. - Alterações na sinalização de Ca⁺² - Alterações nos Potenciais transitórios de Canais (TRP) - Indução de apoptose em células endoteliais, com consequente isquemia das fibras nervosas.
Paclitaxel Docetaxel	<ul style="list-style-type: none"> - Estabilização de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina com alteração da morfologia de neurônios - Indução de estresse oxidativo. - Inibição de transporte de proteínas e outros componentes ao longo do axônio até sua sinapse distal. - Danos mitocondriais - Mecanismos inflamatórios - Alterações na sinalização de Ca⁺² - Alterações na regulação de canais iônicos - Alterações nos Potenciais Transitórios de Canais (TRP) - Indução de apoptose em células endoteliais, com consequente isquemia das fibras nervosas.
Bortezomibe	<ul style="list-style-type: none"> - Inibição do proteassoma 26S afetando a sinalização celular - Danos mitocondriais - Estresse oxidativo - Alterações nos Potenciais Transitórios de Canais (TRP) - Indução de apoptose em células endoteliais, com consequente isquemia das fibras nervosas.

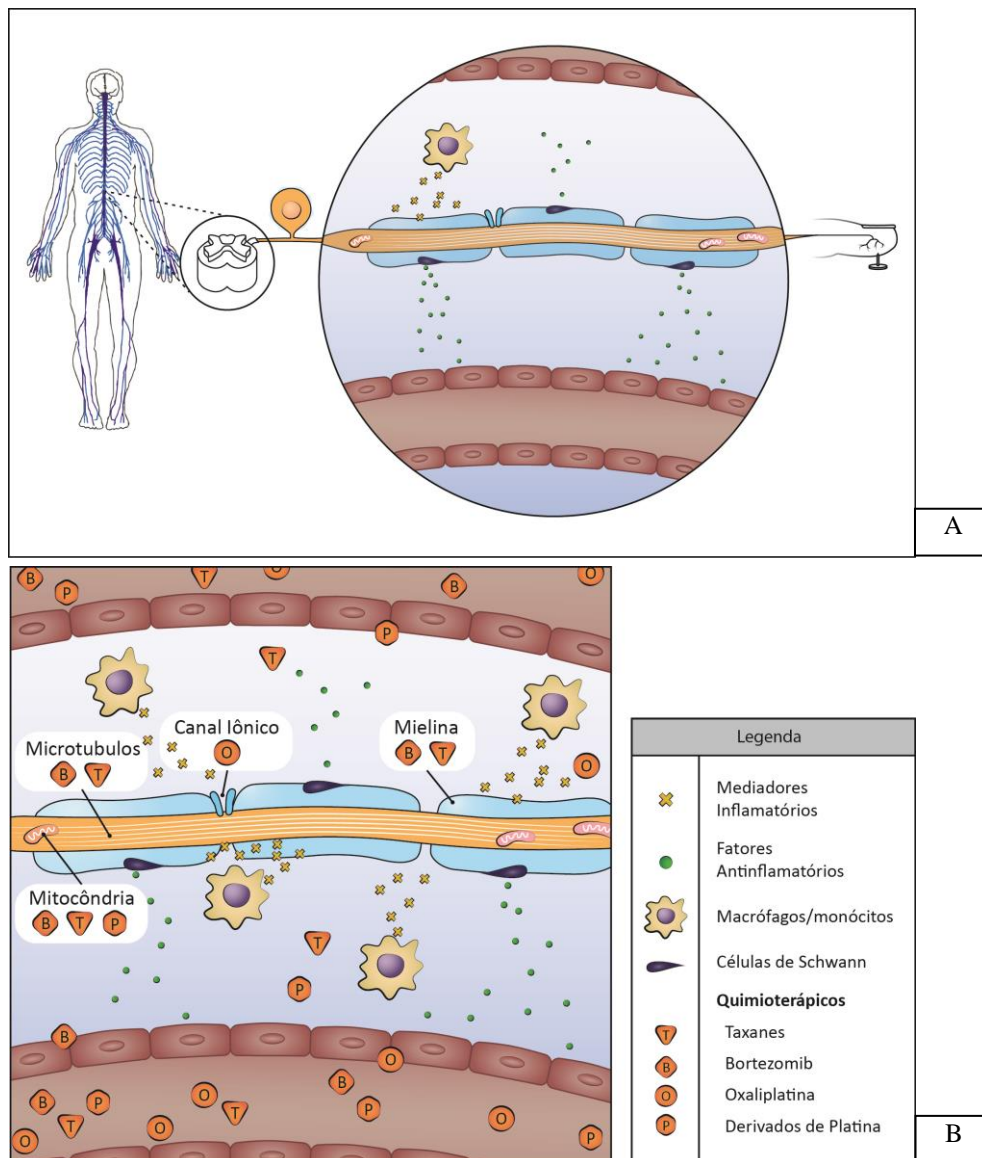


FIGURA 1 – (A) Em condições fisiológicas, destaca-se a vascularização dos axônios dos neurônios sensitivos localizados nos gânglios da raiz dorsal e a liberação pelas células de Schwann de mediadores químicos presentes na comunicação intercelular; (B) A exposição do nervo sensitivo à ação de antineoplásicos 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 Bortezomibe e dos Taxanes

Fonte: Simão et al. (2015).

Taxanes, com destaque para o paclitaxel, são agentes que promovem a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina, estabilizando-os e evitando sua despolimerização. Isso interfere na reorganização dinâmica fisiológica da rede de microtúbulos que é essencial para funções vitais celulares (ROWINSKY; DONEHOWER, 1995). A fisiopatologia da neuropatia periférica induzida por taxanes parece estar associada não somente a esse mecanismo de ação, mas também ao estresse oxidativo induzido por tais drogas, à apoptose inicial das terminações nervosas, seguida por efeitos nas células de Schwann (ARGYRIOU et al., 2006; FIDANBOYLU; GRIFFITHS; FLATTERS, 2011). Espécies reativas ao oxigênio (ROS) parecem desempenhar papel relevante no desenvolvimento e na manutenção da dor induzida por paclitaxel (WANG et al., 2004).

No caso do Bortezomibe, um inibidor de proteossoma, Bruna e colaboradores descreveram redução de fibras mielinizadas e não mielinizadas, e ocorrência de corpos de inclusão anormal em axônios não mielinizados em camundongos tratados com a droga, o que alteraria o limiar de dor (BRUNA et al., 2010; KANNARKAT; LASHER; SCHIFF, 2007). Estudo experimental em ratos revelou, por microscopia eletrônica, que não ocorreram alterações patológicas significativas na morfologia da bainha de mielina dos animais tratados com cisplatina, bortezomibe e paclitaxel, embora tenha sido constatada redução na velocidade de condução nervosa (GILARDINI et al., 2012). Há evidências de que derivados da platina e taxanes induziriam apoptose das células endoteliais dos vasos sanguíneos, com consequente isquemia das fibras nervosas (KANBAYASHI et al., 2010).

Dentre os mecanismos fisiopatológicos da NPIQ, reconhece-se atualmente o papel da interação neuro-imune, uma vez que a liberação de citocinas e quimiocinas capazes de desencadear lesão neural periférica parece ser um dos mecanismos primários de desenvolvimento da síndrome. Estudos experimentais têm demonstrado que, em resposta à injúria tóxica desencadeada pela quimioterapia antineoplásica, pode ocorrer infiltração neural de monócitos/macrófagos com produção de várias citocinas (TNF α , IL1 β , IL6), quimiocinas (CX3CL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 e CXCL8) e outros mediadores inflamatórios como bradicinina, prostaglandinas e óxido nítrico (OZTÜRK et al., 2005). As células de Schwann podem sofrer alteração fenotípica e também passarem a liberar TNF α , IL1 β , IL6 e prostaglandinas (PGE2). As mesmas células de Schwann podem produzir fatores anti-inflamatórios, como IL10, em uma tentativa de contrabalancear o processo de lesão e, assim, proteger os axônios de mais danos (ABRAHAM; MCMILLEN; BREWER, 2004; LEDEBOER et al., 2007).

Estudos experimentais têm mostrado o envolvimento de fatores neurotróficos na fisiopatologia da NPIQ. Por exemplo, Aloe e colaboradores descreveram redução do NGF (do inglês, “*neural growth factor*”) com o uso de cisplatina, o que desencadearia NPIQ (ALOE et al., 2000). Cavalette e Marmiroli (2006) descrevem em seu trabalho vários estudos que propõem papel protetor para o BDNF (do inglês, “*brain-derived neurotrophic factor*”) nessa síndrome.

Estudos investigando a influência de mediadores inflamatórios na NPIQ em humanos ainda são pouco frequentes. Um estudo transversal avaliou os níveis de IL6 e IL6R e gp130 em 40 mulheres com câncer de mama, sendo 20 com NPIQ dolorosa e 20 sem NPIQ, e que tinham entre 6-12 meses de término da terapêutica antineoplásica. Os resultados indicaram associação desses mediadores inflamatórios com os sintomas de NPIQ dolorosa, bem como com piores índices de qualidade de vida (STARKWEATHER, 2010).

3.5 Diagnóstico e Avaliação da NPIQ

Discute-se muito a respeito de métodos de diagnóstico e de avaliação de gravidade da NPIQ, mas ainda não se tem um consenso sobre qual seria a melhor estratégia, tendo sido recentemente publicada, no Brasil, revisão integrativa sobre os principais métodos de avaliação da síndrome (SIMÃO et al., 2012).

Na prática clínica, o diagnóstico é realizado de forma rotineira mediante a manifestação de queixas do paciente. Essas são geralmente classificadas em graus que variam de 1-4, sendo a escala mais amplamente utilizada a Escala CTCAE (*Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos-Common Toxicity Criteria for Adverse Events*), desenvolvida pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos. Contudo, as pesquisas sobre prevenção e tratamento da NPIQ têm sido comprometidas pela ausência de um instrumento simples, clinicamente útil, psicometricamente válido, em uma linguagem universalmente conhecida em oncologia e que possa ser implementado pelos diferentes profissionais de saúde que cuidam dessa população (CAVALETTI et al., 2010; SMITH et al., 2010).

O padrão ouro para avaliação da NPIQ é a Eletroneuromiografia (ENMG), método capaz de detectar alterações da condução nervosa, especialmente de fibras mielínicas, definindo o comprometimento neuropático (WILSON et al., 2002). A ENMG mostra mais comumente redução ou ausência da amplitude de potenciais sensitivos, sobretudo no nervo sural. A velocidade de condução nervosa também pode estar diminuída (CHAUDHRY et al.,

1994). Contudo, a ENMG convencional não detecta neuropatia de fibras finas, podendo não identificar casos de NPIQ restritas a estas. Há outros fatores limitantes como o fato de ser um exame desconfortável e de alto custo realizado por especialista em neurofisiologia clínica (WILSON et al., 2002).

Kraichete e Sakata (2011) descrevem, por sua vez, o Teste Sensitivo - (QST – *Quantitative Sensory Testing*) como um teste útil para o diagnóstico precoce da neuropatia diabética, quando estudos da condução nervosa não podem evidenciar neuropatia de fibra fina, porém tal instrumento ainda não foi testado na população oncológica. Nos pacientes diabéticos, o QST pode revelar disfunção sensitiva de natureza térmica (quente ou frio) no pé, com aumento do limiar de atividade das fibras-C. Contudo o QST não é específico para dor neuropática mas pode quantificar a alodínia e a hiperalgesia térmica ou mecânica.

Busca bibliográfica no *Medline* utilizando os descritores “CIPN”, “*evaluation*” e “*diagnosis*” identificou diversos instrumentos que vêm sendo utilizados na prática clínica (QUADRO 3). Cada um deles apresenta vantagens e desvantagens relacionadas a aplicabilidade, confiabilidade e associação a outros parâmetros clínicos como qualidade de vida (CAVALETTI et al., 2010; (SMITH et al., 2010). Recentemente, o *CI-PeriNoms Group*, constituído por 46 centros de pesquisas de diferentes países, empenhou-se em estabelecer a validade e a confiabilidade de diferentes instrumentos de medida da NPIQ. Segundo a conclusão do trabalho, as estratégias disponíveis têm confiabilidade bastante divergentes entre si, existindo lacunas especialmente na determinação da gravidade dos sintomas de NPIQ (CAVALETTI et al., 2013).

No Brasil, pesquisadores têm estudado o uso dos MSW (Monofilamentos de Semmes-Weistein) e do QNIA (Questionário de Neuroxicidade Induzida por Antineoplásicos) na avaliação da NPIQ. O QNIA mostrou alta confiabilidade, sendo claramente compreendido pelos entrevistados. Por meio de um estudo transversal, QNIA e MSW foram aplicados em 87 pessoas em tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico e em 30 controles saudáveis. Diferenças significativas foram encontradas entre os grupos para todos os itens avaliados, assim como boa concordância entre os instrumentos. Os MSW foram capazes de detectar quadros subclínicos de NPIQ (SIMÃO et al., 2014).

QUADRO 3 - Estudos de avaliação e diagnóstico da neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) empregando diferentes instrumentos clínicos

N	Autores	Ano	Origem	Tipo de estudo	Pessoas Avaliadas	Instrumentos utilizados
01	Wilson <i>et al.</i>	2002	EUA.	Longitudinal	13	ECN ¹
02	Cavaletti <i>et al.</i>	2003	Itália	Transversal	60	TNS ²
03	Cella <i>et al.</i>	2003	EUA	Validação Longitudinal	230	FACT-Taxane ³
04	Doi <i>et al.</i>	2003	Japão	Longitudinal	16	CPT ⁴
05	Calhoun <i>et al.</i>	2003	EUA	Validação, Longitudinal	134	FACT/GOG- NTx ⁵
06	Cavaletti <i>et al.</i>	2003	Itália	Transversal	60	TNS ² e TNSr ⁶
07	Guastalla <i>et al.</i>	2003	França	Revisão	-	EORTC- QLQ-C30 ⁷ , CES-D ⁸ , State Anxiety subscale of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory.
08	Visovsky <i>et al.</i>	2004	EUA	Longitudinal	16	MSW ⁹
09	Leonard <i>et al.</i>	2005	EUA	Longitudinal	86	QNIA ¹⁰
10	Postma <i>et al.</i>	2005	Holanda	Validação	127	QLQ-CIPN 20 ¹¹
11	Cavaletti <i>et al.</i>	2006	Itália	Longitudinal	428	TNSr ⁶ , TNSc ¹² , NCI-CTC ¹³ 2.0 e ECOG ¹⁴
12	Argyriou <i>et al.</i>	2006	Grécia	Longitudinal	35	ECN ¹
13	Huang <i>et al.</i>	2007	EUA	Validação Longitudinal	134	FACT/GOG-NTx ⁵
14	Kuroi <i>et al.</i>	2008	Japão	Transversal	61	PNQ ¹⁵
15	Visovsky <i>et al.</i>	2008	EUA.	Revisão	-	ECN ¹ e ENMG ¹⁶
16	Argyriou <i>et al.</i>	2008	Inglaterra.	Revisão	-	ECN ¹
17	Kuroi <i>et al.</i>	2008	Japão	Estudo clinic	35	NCI – CTC ¹³ , FACT-Taxane ⁴ , PNQ ¹⁵
18	Shimozuma <i>et al.</i>	2009	Japã	Validação, Longitudinal	300	NCI-CTC ¹³ 3.0, PNQ ¹⁵ e FACT/GOG-NTx ⁵
19	Griffith <i>et al.</i>	2010	EUA	Revisão	-	QUADAS ¹⁷ , TNS ² e FACT/GOG-NTx ⁵ .
20	Lavoie Smith <i>et al.</i>	2010	EUA	Validação	177	TNSr ⁶ e CIN-SNPS ¹⁸
21	Frigeni <i>et al.</i>	2011	Itália.	Longitudinal	155	NCI-CTC ¹³ 3.0 e TNS ²
22	Lavoie Smith <i>et al.</i>	2011	EUA	Validação	117	TNSr ⁶ , NPS-CIN ¹⁹ e NCI-CTC ¹³ 3.0.
23	Toftthagen <i>et al.</i>	2011	EUA	Validação	167	CIPNAT ²⁰
24	Hershman <i>et al.</i>	2011	EUA	Transversal	50	QST ²¹ e FACT/GOG-NTx ⁵
25	Takemoto <i>et al.</i>	2011	Japão	Estudo clinic	93	EVA ²²
26	Kautio <i>et al.</i>	2011	Finlândia	Estudo clinic	114	NCI- CTC ¹³ e Oxaliplatin Scale
27	Wolf <i>et al.</i>	2012	EUA	Estudo clinic	199	QLQ-CIPN 20 ¹¹
28	Lavoie Smith <i>et al.</i>	2013	EUA	Validação	376	QLQ-CIPN 20 ¹¹

Estudos de Condução Nervosa

² Total Neuropathy Score

³ Functional Assessment Cancer Therapy/Gynecologic Group – Taxanes

⁴ Limiar de percepção de corrente

⁵ Functional Assessment Cancer Therapy/Gynecologic Group – Neurotoxicity

⁶ Total Neuropathy Score-reduced

⁷ European Organization for Research and Treatment of Cancer

⁸ Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

⁹ Monofilamentos de Semmes-Weinstein

¹⁰ Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásico

¹¹ European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire

¹² Total Neuropathy Score clinical version

¹³ National Cancer Institute Common Toxicity Criteria

¹⁴ Escala de Performance da Eastern Cooperative Oncology Group

¹⁵ Patient Neurotoxicity Questionnaire

¹⁶ Eletroneuromiografia

¹⁷ Quality of Diagnostic Accuracy Studies

¹⁸ Chemotherapy-Induced Neuropathy- Specific Neuropathic Pain Scale

¹⁹ Neuropathic Pain Scale for chemotherapy induced neuropathy

²⁰ Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool

²¹ Quantitative Sensory testing

²² Escala visual analógica

3.6 Tratamento e prevenção

Com o objetivo de prevenir a NPIQ, diversas substâncias vêm sendo estudadas como a vitamina E, aminofostina, glutatona, análogos de hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e dietilciticarbamato. Até o momento, a eficácia dessas abordagens não está claramente definida. Uma revisão *Cochrane* acerca de intervenções para a prevenção de neuropatia por cisplatina concluiu que os dados são insuficientes para corroborar a eficácia de qualquer dos agentes estudados (ALBERS et al., 2011).

O papel da infusão de cálcio e magnésio na prevenção de NPIQ por oxaliplatina em pacientes portadores de câncer colorretal foi avaliado em uma metanálise envolvendo quatro estudos prospectivos e três retrospectivos envolvendo 1.170 pacientes. Dentre eles, 892 receberam infusões de cálcio e magnésio (Ca⁺⁺/Mg⁺⁺) e 368 constituíram o grupo controle. A incidência de neurotoxicidade aguda grau 3 foi menor no grupo que recebeu cálcio e magnésio (OR = 0,26; IC95% = 0.11 - 0.62; p = 0.0002). As taxas de toxicidade cumulativa e toxicidade tardia grau 3 também foram menores no grupo que recebeu a infusão dos íons (OR = 0,42; IC95% 0,26–0,65; p = 0,0001; OR = 0,60; IC95% 0,39–0,92; p = 0,02, respectivamente). A diferença entre o número de ciclos de oxaliplatina entre os grupos também foi significativa, indicando melhor tolerância ao tratamento pelo grupo experimental. Não foram encontradas diferenças quanto a sobrevida livre de progressão, sobrevida global ou taxa de resposta, mostrando que a administração de cálcio e magnésio não diminuiu a eficácia da quimioterapia (WEN et al., 2013).

Recente estudo, não incluído nessa metanálise, o estudo N08CB contraria esses resultados. Um total de 353 pacientes que recebiam oxaliplatina adjuvante para câncer de cólon foram randomizados para três braços: Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ EV (1g de gluconato de cálcio, 1g de sulfato de magnésio) antes e depois da oxaliplatina; placebo antes e depois da oxaliplatina, e ainda o braço que recebeu Ca⁺⁺/Mg⁺⁺ EV antes da oxaliplatina e placebo depois. O desfecho primário era a neurotoxicidade cumulativa. Não foi demonstrado benefício da administração de íons, sendo que a neurotoxicidade cumulativa, a neurotoxicidade aguda e as taxas de descontinuação de quimioterapia foram semelhantes entre os grupos (LOPRINZI et al., 2014).

O possível benefício do uso de venlafaxina, um antidepressivo dual, foi sugerido em um pequeno estudo controlado por placebo com 48 pacientes portadores de neuropatia aguda por oxaliplatina. No grupo que recebeu 50 mg de venlafaxina 1 hora antes da infusão

de oxaliplatina, seguidos de 37,5 mg duas vezes ao dia do segundo ao 11º. dia, houve alívio dos sintomas agudos comparados com o grupo que recebeu placebo (31% X 5%). Mesmo três meses após o tratamento, menos pacientes apresentavam sintomas de neurotoxicidade no grupo venlafaxina (6% X 39%). Apesar de promissores, esses dados necessitam de confirmação em estudos mais robustos (DURAND et al., 2012).

Recentemente, foi publicado o primeiro grande estudo fase III a descrever uma intervenção eficaz para NPIQ. No estudo duplo-mascarado, controlado por placebo (CALGB 170601) envolvendo 231 portadores de NPIQ induzida por taxanes ou oxaliplatina, avaliou-se a eficácia da duloxetina (antidepressivo dual). Comparado com o placebo, o risco relativo de redução de 30% da dor com duloxetina foi de 1,96 (IC95%= 1,15-3,35) e de redução de 50% foi de 2,43 (IC95%=1,11-5,30). Os pacientes tratados com oxaliplatina tiveram maior benefício quando comparados aos tratados com taxanes. Duloxetina também foi associada à melhora funcional e da qualidade de vida (SMITH et al., 2012). Uma crítica ao estudo diz respeito aos instrumentos para avaliar o grau da neuropatia, que foram baseados apenas em julgamento subjetivo.

Outra perspectiva no tratamento da NPIQ seria o Alcar, um éster de L-carnitina, que auxilia no metabolismo energético e pode ser produzido endogenamente ou ser adquirido na dieta (ENGLE et al., 2009; GRANDIS, 2007). Estudos preliminares indicaram que o Alcar provavelmente não influenciaria o tratamento de câncer do ovário e poderia ter efeito neuroprotetor por diferentes mecanismos, inclusive por aumento da expressão de NGF-receptor e de NGF (ENGLE et al., 2009). O estudo S0715 do *Southwest Oncology Group* (SWOG) contrariou o otimismo inicial, quando avaliou papel do Alcar na prevenção de NPIQ em 409 pacientes recebendo taxanes durante terapia adjuvante para câncer de mama. Em relação ao grupo controle, houve tendência a piora de sintomas neurológicos no grupo intervenção após 24 semanas de seguimento (HERSHMAN, 2012).

Um estudo randomizado, placebo-controlado, avaliou a eficácia de baclofeno 10 mg, amitriptilina 40 mg e 20 mg de cetamina em uma lecitina em organogel (BAK-OLP) versus placebo (OLP) no tratamento da NPIQ durante 4 semanas. 208 pacientes foram avaliados e este gel tópico permitiu pequena melhora dos sintomas em relação ao grupo placebo, tanto nos sintomas sensoriais, quanto motores. Não foram relatados efeitos tóxicos locais indesejáveis com o BAK-OLP ou efeitos de toxicidade sistêmica (BARTON et al., 2011).

Em resumo, do ponto-de-vista farmacológico, não existem evidências consistentes sobre a eficácia de estratégias de prevenção da NPIQ. Para o tratamento dos sintomas

relacionados à NPIQ, a melhor evidência disponível é para a duloxetina. Dada a eficácia no tratamento da dor neuropática, antidepressivos tricíclicos (nortriptilina, amitriplina) e gabapentina também podem ser considerados no contexto da NPIQ dolorosa (HERSHMAN; LACCHETTI; LOPRINZI, 2014).

Mesmo carecendo de evidências científicas, estratégias não farmacológicas são muito empregadas no manejo dos sintomas de NPIQ, incluindo a fisioterapia, a acupuntura, a prática de atividade física, as massagens, a terapia ocupacional, além de intervenções educativas que visam estimular o paciente e a família a terem atenção aos sintomas bem como para o planejamento do ambiente doméstico (BAKITAS, 2007; TOFTHAGEN; OVERCASH; KIP, 2012).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Delineamento do estudo

Esta pesquisa possui um delineamento misto, concomitante, descritivo e comparativo, composto por 2 análises distintas:

- a) Análise I: com um braço longitudinal em que participaram pacientes oncológicos que iniciariam proposta terapêutica com taxanes ou oxaliplatina e cujo objetivo era avaliar o desenvolvimento da NPIQ e validar instrumento de avaliação;
- b) Análise II: com um braço longitudinal e outro transversal sendo os voluntários subdivididos em grupos com dor e sem dor neuropática e cujo objetivo foi verificar o desenvolvimento e a persistência da dor neuropática na NPIQ.

Importante destacar que o braço longitudinal de ambas as análises corresponde à mesma população investigada, analisada, porém, sob o enfoque de problemas de pesquisa diferentes. No primeiro caso, o foco é a NPIQ, e, no segundo, a principal complicação dessa síndrome: a dor neuropática. Pacientes incluídos no braço transversal não participaram do braço longitudinal.

4.2 Local

O recrutamento de pacientes foi realizado no Ambulatório Borges da Costa, um dos sete anexos de atendimento ambulatorial vinculado ao Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM). Localizado na região Centro-Sul da cidade de Belo Horizonte, o Ambulatório Borges da Costa é uma instituição hospitalar que atende às especialidades de oncologia adulta e pediátrica, cirurgia ambulatorial, endocrinologia e saúde mental, e oferece atendimento ambulatorial quimioterápico. Este ambulatório funciona de segunda à sexta-feira, das 07h00min às 18h00min, com capacidade

para realizar 15 mil atendimentos por mês nas diversas especialidades (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2011).

O Hospital das Clínicas (HC), ao qual é vinculado, é um hospital universitário, público e geral, que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência nos sistemas municipal e estadual de saúde no atendimento de média e alta complexidade (UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, 2011).

Alguns exames pertencentes ao estudo foram também realizados no próprio HC, Setor de neurofisiologia, localizado no 3º andar da instituição, bem como no Ambulatório Bias Fortes, outro anexo do HC.

4.3 Questões éticas

O estudo foi realizado em conformidade com a Resolução 466/2012. O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP UFMG), parecer nº 136.463 de 31/10/2012 (ANEXO A).

Todos os voluntários foram orientados quanto ao estudo e seus objetivos e, em caso de aceite em participar assinavam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) em 2 vias (APÊNDICES B e C).

4.4 Amostra e critérios de participação nos estudos

Para o cálculo amostral, estimou-se em 60% a incidência de NPIQ na população exposta (CHAUDHRY et al., 1994; STARKWEATHER, 2010; VELASCO; BRUNA, 2010) e de 10% a presença de neuropatias periféricas na população não exposta a agentes antineoplásicos. Nesse caso, considerando-se um nível de significância de 5% e o poder do teste em 95%, obteve-se um tamanho de 30 indivíduos para compor a amostra de cada braço. Entretanto, segundo Miot (2011), o cálculo amostral de estudos longitudinais deve considerar um percentual em torno de 30% de perdas de seguimento. Nesse caso, o tamanho da amostra foi ajustado para 40 indivíduos em seguimento.

Optamos por manter também esse número de 40 indivíduos no braço transversal, tendo como referência pesquisa publicada por Starkweather (2010), que comparou pacientes com e sem dor neuropática após 6 meses de término do tratamento.

Critérios de inclusão no braço longitudinal:

- a) Pacientes que iriam iniciar protocolos antineoplásicos que incluíam taxanes (paclitaxel ou docetaxel) ou oxaliplatina;
Outros antineoplásicos tais como a cisplatina, carboplatina, vincristina e talidomida não foram incluídos pelo fato de poderem desencadear outros efeitos adversos graves tais como nefrotoxicidade, ototoxicidade, bem como por serem utilizados em tratamentos para tumores com comportamento biológico bastante distintos entre si. O bortezomibe também não foi inserido nesse estudo, uma vez que não é uma droga usualmente prescrita no local de recrutamento;
- b) Não ter realizado nenhum ciclo de tratamento do antineoplásico neurotóxico até a primeira avaliação;
- c) Ter idade acima de 18 anos.

Critérios de exclusão no braço longitudinal:

- a) Apresentar limitações cognitivas ou transtornos psiquiátricos registrados previamente em prontuário ou identificadas durante a consulta médica, de enfermagem ou em exame clínico neurológico;
- b) Índice de capacidade funcional maior ou igual a 3 (*Performance Status* - $PS \geq 3$).
- c) Ser portador de diabetes ou hanseníase;
- d) Apresentar lesões ou traumas que limitassem a avaliação de pés ou mãos;
- e) Ter história de lesão neurológica sensitiva ou motora, decorrentes de doenças neurológicas, tais como metástases cerebrais e sequelas de acidente vascular encefálico;
- f) Ser portador de marca-passo;
- g) Ter diagnóstico de artrite reumatoide, síndrome do túnel do carpo ou outras doenças reumatólogicas;

- h) Uso de antibioticoterapia (ATB) nas 4 semanas que antecedem a primeira avaliação;
- i) Uso de anti-inflamatórios não esteroides ou glicocorticóides nas 2 semanas que antecedem a primeira avaliação;
- j) Uso de bebida alcoólica mais de 3 vezes por semana ou CAGE maior ou igual a 2; O questionário CAGE (APÊNDICE D) (acrônimo referente às suas quatro perguntas- *Cut down, Annoyed by criticism, Guilty e Eye-opener*), foi validado no Brasil em 1983, e é utilizado com um ponto de corte de duas respostas afirmativas sugerindo triagem positiva para abuso ou dependência de álcool (MASUR; MONTEIRO, 1983; MAYFIELD; MCLEOD; HALL, 1974).
- k) Ser portador de doença renal, insuficiência de adrenais ou doenças do sistema imune, como lúpus;
- l) Deficiência de vitamina B12 não tratada;
- m) Diagnóstico de neuropatia periférica de qualquer origem antes da quimioterapia (QT).

Critérios de inclusão no braço TRANSVERSAL:

- a) Pacientes oncológicos que tinham entre 6 a 9 meses de término do tratamento com taxanes (docetaxel ou paclitaxel) ou oxaliplatina;
- b) Ter idade acima de 18 anos.

Os critérios de exclusão no braço transversal foram os mesmos adotados no estudo longitudinal, com exceção do uso de marca passo, o qual não permitiria a realização de ENG exame não realizado no braço transversal.

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados de ambos os braços da pesquisa ocorreu de forma concomitante. Abaixo, serão detalhados os procedimentos realizados em cada um deles.

4.5.1 Braço longitudinal

a) Recrutamento e seleção

A primeira etapa do recrutamento consistiu na sensibilização da equipe médica do local de estudo sobre o projeto, com destaque para as formas de recrutamento, o qual se deu por encaminhamento direto do médico assistente, ou principalmente, por contato telefônico prévio da investigadora ao paciente/responsável.

No período entre a emissão do laudo de APAC (Autorização para Procedimento de Alta Complexidade) e o início efetivo da quimioterapia, as APACs emitidas pelos oncologistas foram avaliadas pela investigadora. Nessa avaliação, iniciava-se o preenchimento dos dados pertinentes aos critérios de inclusão e exclusão, os quais eram registrados na Ficha de Triagem Clínica – Critérios de inclusão e exclusão (APÊNDICE D).

Após essa etapa, a investigadora procurava o médico assistente que determinava a capacidade funcional do paciente e a presença ou não de outras comorbidades. Caso não houvesse restrições, um primeiro contato telefônico era realizado no qual a investigadora apresentava brevemente o projeto e, em caso de interesse do paciente e ele atendesse a todos os critérios de inclusão e nenhum de exclusão, agendava-se uma entrevista pessoalmente.

Na data agendada, a investigadora apresentava novamente o projeto. Após confirmar seu interesse pela participação, o voluntário assinava o TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido) em duas vias (APÊNDICE C). A partir daí iniciavam-se os procedimentos do estudo.

Tempos de avaliação (FIGURA 2)

Cada paciente incluído no estudo longitudinal deveria realizar 3 avaliações:

- a) *Primeira avaliação*: na semana 0 (antes de iniciar o tratamento antineoplásico);
- b) *Segunda avaliação*: entre as semanas 9 a 12 em caso de protocolos que aconteciam a cada 21/21 dias:
 - No caso específico de pacientes com câncer de mama que faziam uso do protocolo conhecido como AC-T (Adriamicina/Ciclofosfamida 4 ciclos a cada 21 dias, seguido de 12 sessões semanais de paclitaxel), a segunda avaliação foi feita entre as semanas 6 a 9 do tratamento com paclitaxel.

- c) *Terceira avaliação:* Até 60 dias após término do tratamento ou, em caso de tratamento paliativo, entre semanas 21 a 24.

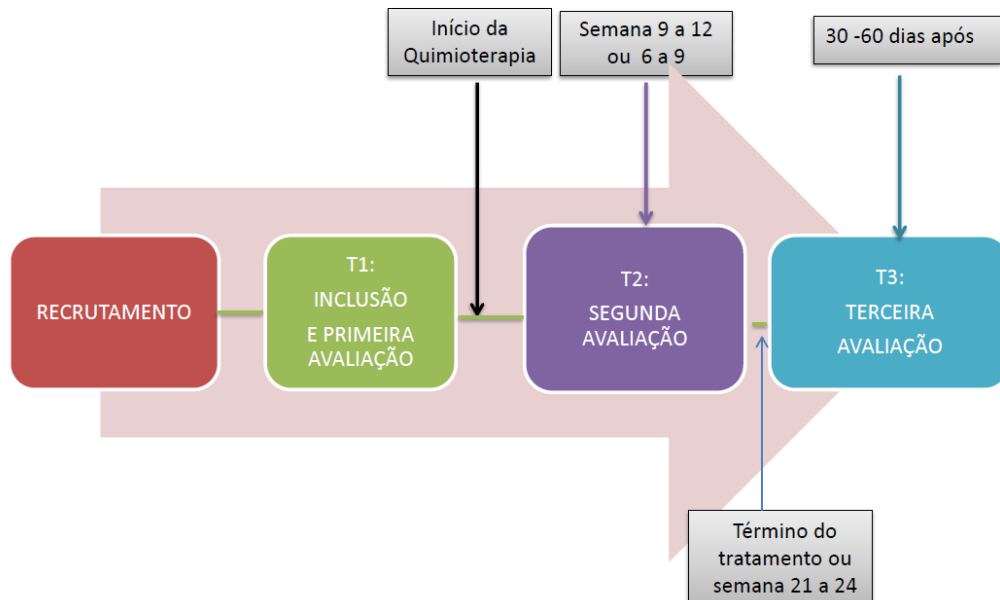


FIGURA 2 - Fluxo das avaliações no braço longitudinal de avaliação da NPIQ e dor neuropática

4.5.2 Coleta de dados - Braço transversal

Os pacientes nesse braço foram submetidos aos mesmos instrumentos e avaliações do braço longitudinal, salvo a ENG. Foram avaliados entre 6 a 9 meses pós término da quimioterapia antineoplásica (FIGURA 3).

a) **Recrutamento e seleção**

Para o recrutamento no estudo transversal, primeiramente, foi feito levantamento de todas as APACs solicitadas pelos oncologistas entre janeiro e outubro de 2012. As APACS de pacientes tratados com os antineoplásicos elegíveis eram então registradas em lista própria. Com a informação da data de solicitação do medicamento, a investigadora teve condições de estimar o término do protocolo, bem como o período em que uma provável inclusão poderia ocorrer.

Foi elaborada, então, uma tabela contendo nome completo, registro, médico assistente, protocolo antineoplásico, mês de início, provável mês de término e, por fim, o provável período de inclusão (entre 6 e 9 meses pós término).

Após elaboração da lista final, os pacientes foram recrutados de 3 diferentes formas. Primeiramente, eram contatados via telefone. A segunda forma se deu também mediante encaminhamento médico. Uma terceira forma de recrutamento foi adotada pois muitos pacientes estavam com número de telefone desatualizado: verificava-se o agendamento de consultas do paciente no sistema de informação do local de estudo, e com isso, a pesquisadora poderia organizar o atendimento para o mesmo dia da consulta médica. Nesse dia, a pesquisadora se apresentava ao paciente, assim como apresentava o projeto e procedia, em caso de aceite, à coleta de dados.

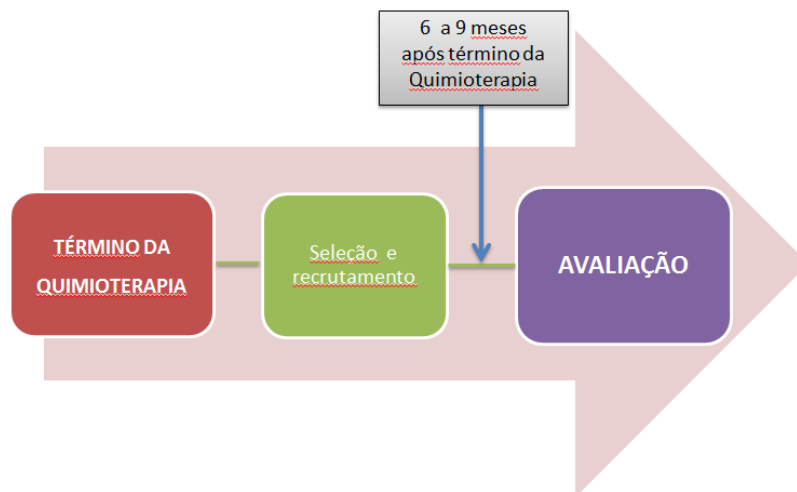


FIGURA 3 - Fluxo de recrutamento e avaliação no braço transversal de avaliação da dor neuropática

4.6 Instrumentos e avaliações

Os voluntários foram submetidos aos exames apresentados nos próximos tópicos.

4.6.1 Perfil sócio-demográfico (APÊNDICE E)

Nesta etapa, foram avaliadas informações como idade, escolaridade, estado civil, consumo de tabaco e álcool, entre outros, levantou-se também questões relativas à religiosidade e espiritualidade utilizando a versão em português da escala de religiosidade de Duke (DUREL), traduzida por Moreira-Almeida et al. (2008) e validada por Taunay et al. (2012), assim como os Critérios de religiosidade/espiritualidade autorelatadas de Miller et al. (2012).

4.6.2 Avaliação do Perfil clínico (APÊNDICE F)

Essa avaliação incluiu aferição de peso, altura e índice de massa corporal (IMC), registro do protocolo antineoplásico e preparo pré quimioterapia estabelecidos. Além disso, critérios clínicos como tempo de diagnóstico, uso e tipo de medicamentos domiciliares, tipo e localização da doença oncológica, estadiamento, tratamentos prévios, entre outros, foram avaliados por meio de entrevista e consulta a prontuários. Dosagem sérica de vitamina B12 também foi solicitada a cada avaliação.

A mensuração da capacidade funcional foi realizada por meio da escala de Performance ECOG, desenvolvida pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* e validada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1982⁽¹⁹⁾. Esta escala varia de 0 (totalmente ativo sem evidência de doença) até 4 (completamente incapaz, confinado ao leito ou cadeira). Mostra-se útil no estabelecimento do nível de dependência da pessoa tanto em relação aos seus familiares ou cuidadores, quanto aos profissionais de saúde. Além disso, esta mensuração é um parâmetro que favorece a individualização da terapia, auxiliando na avaliação dos possíveis riscos do tratamento (FRAGER; COLLNS, 2006).

4.6.3 Avaliação do nível de ansiedade e depressão para a qual utilizou-se a Escala

Hospitalar de Ansiedade e Depressão - HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale)
(ANEXO C)

Essa escala foi desenvolvida por Zigmond, e Snaith, em 1983, e traduzida e validada no Brasil por Botega e colaboradores, em 1995.

Contém 14 questões do tipo múltipla escolha e compõe-se de duas subescalas, para ansiedade e depressão. Cada subescala possui 7 questões referentes à sintomas de ansiedade e 7 referentes à sintomas depressivos. 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).

Para a aplicação da escala, solicitava-se que o paciente indicasse a alternativa de resposta que melhor descrevesse seus sentimentos da última semana. A HAD pontua os sintomas de ansiedade e depressão obedecendo a três níveis: improvável (0 a 7 pontos), possível (8 a 11 pontos) e provável (12 a 21 pontos). A escala possibilita ao profissional um auxílio na identificação dos sintomas presentes, sendo uma ferramenta de auxílio no diagnóstico de um episódio depressivo ou ansioso (BOTEGA et al., 1995).

4.6.4 Avaliação de dor - Questionário para Dor Short McGill (ANEXO D)

O sintoma dor foi avaliado utilizando o questionário de dor McGill, em sua forma reduzida (*Short Form McGill Questionnaire – SF-MPQ*) (MELZACK, 1987).

Trata-se de um método multidimensional de avaliação de dor, amplamente empregado para avaliação de dor crônica em diferentes tipos de pacientes (WRIGHT; ASMUNDSON; MCCREARY, 2001). A versão em português desse instrumento foi validada pela primeira vez no Brasil por Pimenta e Teixeira, em 1996. Outros estudos no Brasil envolvendo pacientes oncológicos também utilizaram essa escala, como os estudos de Caffo et al. (2003) e Paim (2007).

Nesse instrumento, questiona-se inicialmente a presença de dor nos últimos 7 dias e, em caso afirmativo, sua localização. A partir daí avalia-se as características sensoriais e afetivas da dor em escala de 0-3 (ausente, leve, moderada e intensa). A Escala Visual analógica (EVA), em que o paciente pontua de 0-10 a intensidade da dor, também faz parte do instrumento. Por fim, o paciente é estimulado a identificar toda a sua experiência de dor em uma escala de 0-5 (ausência de dor, mínima, desconfortante, penosa, horrível, cruciante). Ao final, obtêm-se 5 escores: índice de dor sensível/sensorial (0 a 33 pontos), índice de dor afetiva (0 a 12 pontos), índice total (soma entre índice de dor sensorial e afetiva), intensidade da dor presente (EVA: 0-10 pontos) e avaliação de toda experiência de dor (0-5 pontos).

4.6.5 Avaliação da Qualidade de vida e neurotoxicidade utilizando o FACT/GOG-Ntx versão em português. (*Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group – Neurotoxicity*) (CELLA, 2010) (ANEXO E).

A FACT/GOG-NTx consiste de 5 subescalas que avaliam situações recentes referentes à qualidade de vida a saber: bem estar físico (7 questões), bem estar social/familiar (7 questões), bem estar emocional (6 questões), bem estar funcional (7 questões) e, por fim, sintomas de neurotoxicidade (11 questões).

Nessa avaliação, o entrevistado é questionado sobre informações recentes de sua qualidade de vida, funcionalidade e sintomas e, em caso de resposta afirmativa, é solicitado a classificar numa escala de 1 a 4 a intensidade 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.

4.6.6 Estratégias de avaliação da NPIQ

Para a avaliação da NPIQ adotou-se uma bateria de 5 estratégias avaliativas:

4.6.6.1 Auto-relato de sintomas

A primeira estratégia de avaliação da NPIQ é a forma mais usualmente adotada na prática clínica. Durante a entrevista clínica, a primeira pergunta era: “Como o(a) Sr(a) tem se sentido com a quimioterapia?”, “percebe algum efeito colateral?” percebe algum desconforto com as mãos, pés ou face?”. As respostas eram então registradas por meio de variável dicotômica: presença ou ausência de auto-relato de sintomas de NPIQ. Além disso, os sintomas informados eram registrados no impresso de avaliação clínica.

4.6.6.2 Avaliação da NPIQ utilizando o QNIA (ANEXO F)

O QNIA é composto por 29 itens que avaliam 20 sintomas divididos em 3 subescalas: sintomas de neuropatia aguda e crônica em MMII (9 itens); sintomas de neuropatia aguda e crônica em MMSS (10 itens) e sintomas orofaciais de neuropatia aguda e crônica (10 itens). O instrumento foi projetado para ser preenchido por enfermeiro que, através de entrevista, coleta os dados relacionados aos sintomas de neurotoxicidade vivenciados pelo paciente após o ciclo de quimioterapia (LEONARD et al., 2005).

Se os sintomas estiverem presentes, sua frequência é então medida em uma escala graduada de 1 a 5, assim como a intensidade com que eles afetam as atividades de vida diária (AVD) do paciente. A graduação adotada pelo QNIA assemelha-se àquela adotada na escala CTCAE, estratégia de mensuração de efeitos adversos em quimioterapia amplamente utilizada na prática clínica. Nesse sentido, os resultados obtidos no QNIA são classificados em graus de 0 a 4, sendo: Valor 0 - ausência de sintoma ou sem parestesias; Grau 1 – sintomas de curta duração e que não interferem nas AVD; Grau 2= parestesias leves que interferem em algumas funções, mas não nas atividades básicas de vida diária; Grau 3= dor ou comprometimento funcional que interferem nas AVD e Grau 4 – sintomas persistentes e incapacitantes (LEONARD et al., 2005). Para obtenção de tais graus, o autor sugere utilizar a maior resposta relativa ao impacto dos sintomas de NPIQ na funcionalidade, considerando as seguintes pontuações: respostas 1 e 2=grau 1; respostas 3=grau 2; respostas 4=grau 3; respostas 5=grau 4 (LEONARD et al., 2005).

No presente trabalho, propôs-se também analisar o QNIA por meio de seu escore total, ou seja, por meio da soma da pontuação relatada tanto na frequência quanto na intensidade dos sintomas da síndrome.

4.6.6.3 Exame neurológico (APÊNDICE G)

Realizou-se exame clínico neurológico sistemático constituído pelas etapas: avaliação de movimentos involuntários, avaliação de reflexos em MMSS e MMII, força muscular, marcha, avaliação de equilíbrio estático e dinâmico, avaliação de pares de nervos cranianos.

4.6.6.4 Avaliação com os MSW (Figura 4) (APÊNDICE H)

Os Monofilamentos de Semmes-Weinstein, também conhecidos como estesiômetro, têm como objetivo avaliar e quantificar o limiar de pressão nos respectivos territórios dos nervos periféricos e auxiliar na detecção e monitoramento da evolução das lesões nervosas periféricas (LEHMAN et al., 1997). É composto por 6 monofilamentos de diferentes cores e pesos (FIGURA 4).

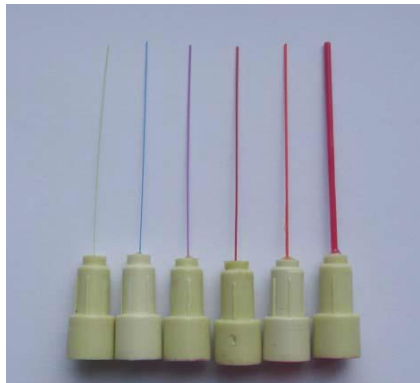


FIGURA 4- Monofilamentos de Semmes-Weinstein

Legenda: Da esquerda para direita: MSW 0,05g (verde), 0,2g (azul), 2,0g (violeta), 4,0g (vermelho escuro), 10,0g (laranja) e 300,0g (magenta).

Fonte: Orsini e Teixeira Júnior (2008, p. 11).

Na avaliação, foi utilizado o Kit de MSW com designer desenvolvido pela Sorri-Bauru, composto por seis monofilamentos coloridos. Cada cor corresponde a um limiar de sensibilidade. Cada monofilamento possui um código: cor verde (0,05g), cor azul (0,2g), cor violeta(2,0g), cor vermelho escuro (4,0g), cor laranja (10,0g), cor vermelho magenta (300 g), cuja classificação é demonstrada no Quadro 4.

Antes do teste com os MSW, foi realizada a inspeção das mãos e pés dos participantes para localizar possíveis regiões de descamação ou calosidades. Havendo presença dessas alterações, marcava-se, em amarelo, as regiões correspondentes. O impresso de registro para este estudo (APÊNDICE H) foi criado com base no Protocolo do Ministério da Saúde para Hanseníase (BRASIL, 2008).

A seguir, demonstrava-se o teste com os MSW à pessoa que seria avaliada, em uma área do braço com sensibilidade preservada. Após esta etapa, iniciava-se o teste. A técnica de avaliação seguiu as recomendações do fabricante e, portanto, em ambiente tranquilo e com a pessoa a ser avaliada de olhos fechados, cada monofilamento foi aplicado 3 vezes consecutivas perpendicularmente ao ponto por cerca de 1,5 a 3 segundos. Logo após

cada aplicação, os voluntários eram questionados a informar imediatamente a percepção ou não do toque, e, em caso afirmativo, deveriam informar o local exato onde ocorria.

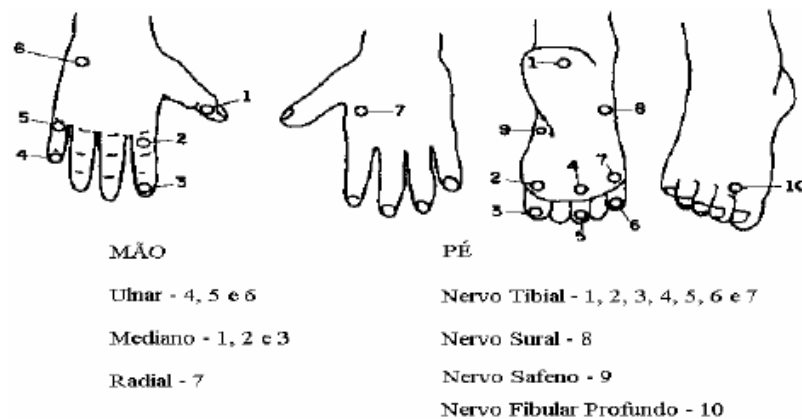
QUADRO 4 - Interpretação de cada monofilamento do Estesiômetro

Cor e peso	Significado	Escore atribuído nesta pesquisa
Verde (Nominal 0,05g)	Sensibilidade normal - Discriminação de símbolos traços sobre a pele (grafestesia) conservada; - Conservada a sensação de tato leve; evidenciada pela capacidade de discriminar diferentes texturas; - Discriminação de formas (esteriognosia), e temperatura (termoestesia) conservada; - Permanece a sensação de pressão profunda e dor; - Sensação de postura e movimento (cinestesia) conservada	Mãos=0 Pés = não utilizado
Azul (Nominal 0,2g)	Sensibilidade diminuída na mão, normal para os pés: (Dificuldade para discriminação fina) - Perda da grafestesia; - Dificuldade para discriminar textura (tato leve); - Conservada a capacidade de reconhecer formas e discriminar texturas; - Permanece a sensação de pressão profunda e dor; - Cinestesia conservada.	Mãos= 1 Pés = 0
Violeta (Nominal 2,0g)	Sensibilidade protetora para a mão diminuída permanecendo o suficiente para prevenir lesões (Dificuldade para discriminar forma e temperatura) - Perda de grafestesia; - Incapacidade de discriminar textura; - Dificuldade em discriminar formas e temperatura; - Permanece a sensação de pressão profunda e dor; - Cinestesia conservada.	Mãos = 2 Pés=1
Vermelho escuro (marcado com X) (Nominal 4,0g)	Perda de sensibilidade protetora para mãos. (Vulnerável à lesões. Perda de discriminação quente/frio.) - Perda da grafestesia e discriminação da textura (tato leve); - Incapacidade para discriminar formas e temperatura; - Permanece a sensação de pressão profunda e à dor; - Cinestesia presente.	Mãos=3 Pés= 2
Laranja (Nominal 10,0g)	Permanece apenas a sensação de pressão profunda na mão e dor. - Perda da grafestesia e discriminação da textura (tato leve); - Incapacidade para discriminar formas e temperatura; - Permanece a sensação de pressão profunda e à dor; - Cinestesia presente.	Mãos=4 Pés= 3
Vermelho Majenta (círculo vazio) (Nominal 300,0g)	Perda de sensibilidade à pressão profunda, normalmente não podendo sentir dor. - Perda da grafestesia e discriminação da textura (tato leve); - Incapacidade para discriminar formas e temperatura; - Perda da sensação de pressão profunda - Sensibilidade dolorosa pode estar ausente; - Cinestesia presente.	Mãos=5 Pés=
Preto	Sem resposta	Mãos=6 Pés= 5

Fonte: Manual Kit Monofilamento de Semmes-Weinstein Sorri® (LEHMAN, 1997).

Para avaliar a sensibilidade no trajeto dos nervos radial, ulnar e mediano nas mãos, e nervos tibial, sural, safeno e fibular profundo, nos pés, o filamento foi aplicado de forma a se curvar sobre a área sem, contudo, deslizar sobre a pele da pessoa. Foram avaliados 7 pontos em cada uma das mãos e 10 pontos em cada um dos pés (FIGURA 5).

Conforme preconizado, o teste era iniciado pelo monofilamento mais fino e, portanto, de menor pressão (0,05g, cor verde). Na ausência de resposta, utilizava-se o monofilamento 0,2g (azul) e assim sucessivamente (BRASIL, 2008; LEHMAN et al., 1997). Nos pés, o teste se iniciava com o monofilamento azul, uma vez que sua percepção é considerada normal nessa área.



OBS: Pontos que devem ser testados com estesiômetro

Fonte: Manual de Prevenção de Incapacidades, Ministério da Saúde(Brasil, 2008)

FIGURA 5 - Pontos e respectivos nervos a serem avaliados com os MSW.

Fonte: Brasil (2008).

O registro foi feito circulando os pontos avaliados em cada nervo no formulário de avaliação, com a cor do primeiro filamento percebido pelo paciente. Para melhor diferenciar os monofilamentos vermelho escuro cheio e vermelho magenta, optamos por identificar o filamento vermelho escuro com um círculo marcado com um x ao centro, ao passo que o vermelho magenta era um círculo vazio.

No teste com os MSW, é considerada percepção sensorial alterada quando em qualquer dos pontos das mãos o paciente não perceber o monofilamento verde e, no caso dos pés, o monofilamento azul (BRASIL, 2008).

Nesta pesquisa, atribuiu-se para cada monofilamento uma numeração que variou de 0 a 6 nas mãos (a partir do monofilamento verde até a não percepção de nenhum deles - preto) e de 0-5 nos pés (a partir do monofilamento azul até o não reconhecimento de nenhum deles). Dessa forma, pode-se analisar o instrumento por meio de seu escore total (soma dos

valores obtidos em todos os pontos das mãos e pés) e parcial (soma dos pontos nas mãos e soma dos pontos nos pés) de forma a evidenciar quantitativamente a perda sensitiva, quanto maior a pontuação obtida, mais intensa seria perda sensitiva.

Souza et al. (2005) propuseram em seus estudos um gradiente de alterações sensitivas para os MSW para sensibilidade cutânea no diabetes melitus e compararam os mesmos à estudos neurofisiológicos. Tal gradiente varia de 1-5. No presente estudo, propomos o uso desse gradiente de alteração sensitiva, contudo, numa escala que varia de 0-4, adequando-se a forma mais usual de graduação de efeitos adversos em Oncologia (CTCAE) sendo 0 considerado normal, sem perda sensitiva (QUADRO 5)

QUADRO 5 - Gradiente de alterações sensitivas com os MSW, segundo Souza e Nery, 2005, e a proposta estabelecida no presente estudo.

Interpretação	Gradiente de alteração sensitiva	Proposta do Estudo	Monofilamento percebido
Sensibilidade normal	Estágio 1	Grau 0	Verde (0,05g) nas mãos Azul (0,2g) nos pés
Sensibilidade protetora diminuída	Estágio 2	Grau 1	Azul (0,2g) e Violeta (2g) nas mãos Violeta (2g) nos pés.
Perda da sensibilidade protetora	Estágio 3	Grau 2	Vermelho (4g) ou Laranja (10g) em mãos ou pés
Sensação de pressão profunda presente	Estágio 4	Grau 3	Vermelho magenta (300g) e mãos ou pés
Perda da sensação de pressão profunda	Estágio 5	Grau 4	Ausência de percepção ao monofilamento 300g

Adotou-se também o critério de risco de incapacidade proposto pelo Ministério da Saúde, em 2008. O risco de incapacidade e lesões é estabelecido quando em pelo menos um ponto das mãos ou dos pés o indivíduo apenas consegue perceber o monofilamento 4g (vermelho escuro, marcado com x) em diante. (BRASIL, 2008).

4.6.6.5 Estudos de condução nervos (ECN) ou Eletroneurografia (ENG)

A ENMG é um método objetivo de estudo neurofisiológico que registra a atividade elétrica gerada no sistema neuromuscular. Como limitação, além de seu alto custo, sabe-se que a ENMG sofre influência das técnicas de mensuração e fatores fisiológicos, como

a baixa temperatura das extremidades, que pode interferir na medida da velocidade de condução nervosa (WILSON et al., 2002).

Nessa pesquisa, adotamos apenas a realização dos estudos de condução nervosa (ECN) ou eletroneurografia, etapa não agulhada da ENMG. Um neurofisiologista especialista em ECN realizou, às cegas, todos os testes nos voluntários. Condições técnicas foram padronizadas: temperatura (32 °C), aparelho *Nihon Kohden Neuropack 2*. Em virtude do caráter simétrico da NPIQ optamos por avaliar apenas os membros direitos (membro superior e inferior). Além da condução sensitiva e motora nos mesmos nervos avaliados pelos MSW, foram testadas também respostas retardadas (Onda F ulnar e tibial).

4.7 Análise estatística

Os dados foram inseridos no programa SPSS versão 15, onde foram tratados e analisados utilizando-se estatística descritiva, comparativa e correlacional, considerando o nível de significância de 5%.

É importante ressaltar que para avaliação dos resultados do QNIA e MSW, além da análise por graus e presença/ausência de NPIQ, estabeleceu-se também por análise baseada nos seus escores totais. No caso do QNIA, refere-se à soma dos pontos de frequência e intensidade dos sintomas informados pelo paciente em cada subescala. Para os MSW atribuímos para cada monofilamento uma numeração que variou de 0 a 6 nas mãos (a partir do monofilamento verde até a não percepção de nenhum deles - preto) e de 0-5 nos pés (a partir do monofilamento azul até o não reconhecimento de nenhum deles).

Para avaliação da ENG, além do diagnóstico final (presença/ausência de NPIQ) avaliou-se também os valores absolutos de cada variável em cada nervo analisado.

4.7.1 Análise I: Estudo do desenvolvimento da NPIQ – Braço longitudinal

Estatística descritiva foi utilizada para descrever o perfil sócio demográfico e clínico dos pacientes incluídos no estudo. Testes de normalidade foram realizados, obtendo-se variáveis não normais, sendo necessário, portanto, optar por testes não paramétricos.

Teste de Friedman para variáveis numéricas e Cochran para variáveis categóricas foram realizados para verificar se ocorreram diferenças significativas ao longo do tempo. Nesse caso, realizaram-se análises comparando T1xT2, T1xT3 e T2xT3 com os testes de Wilcoxon para variáveis numéricas, McNemar para variáveis categóricas dicotômicas e Teste de Homogeneidade Marginal para categóricas dicotômicas ordinais. Para as múltiplas comparações foi adotado o valor $p=0,029$ (correção de Bonferroni).

Importante destacar que nos tempos 1 e 2, 40 pacientes foram avaliados; porém, no T3, 31 pacientes finalizaram toda a proposta o seguimento. Diante disso, os pesquisadores optaram pelo uso da estratégia LOCF (*Last Observation Carried Forward* - abordagem com base na observação mais recente) com vistas a homogeneizar os grupos mantendo tanto T1, T2 e T3 com 40 respondentes. A estratégia LOCF trata-se de um método de imputação que pode ser usada em estudos longitudinais que parte do pressuposto de que a resposta permanece constante desde o último valor observado (HAMER; SIMPSON, 2009). Nesse sentido, repetiram-se as respostas de T2 no T3 daqueles indivíduos que não completaram as 3 avaliações.

Análise de preditores de desenvolvimento da NPIQ:

Para comparar as características clínicas e sócio demográficas quanto à presença de NPIQ foi realizada análise transversal em cada tempo comparando-as aos achados de NPIQ identificados por meio de auto-relatos, QNIA e MSW. Nesse caso, teste exato de fisher foi realizado para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis numéricas.

Regressão logística binária foi realizada nos T2 e T3. Utilizou-se o teste de Hosmer-Lemeshow com estratégia backward (IC95%). Para inclusão das covariáveis foram consideradas aquelas com $p<0,20$.

Validação dos MSW:

Até o presente trabalho não era possível, com os MSW, identificar qual filamento ou qual grau de perda sensitiva corresponderia ao diagnóstico da NPIQ. Sendo assim, para identificação de um ponto de corte dos MSW que identificaria sintomas de NPIQ, curva ROC foi realizada utilizando os graus de perda sensitiva detectados pelos MSW e os diagnósticos de NPIQ identificados com o QNIA (NPIQ ausente = grau 0, NPIQ presente = grau ≥ 1). Valor preditivo positivo (VPP) e Valor preditivo negativo (VPN) para identificação de sintomas foram calculados. Detalhes dessas análises estão apresentados nos resultados.

Identificou-se com tais testes que o ponto de corte com os MSW que corresponderia à sintomas de NPIQ seria perda sensitiva ≥ 2 (ou a percepção a partir do monofilamento vermelho escuro 4g). Nova variável dicotômica utilizando os MSW foi criada (NPIQ ausente = perda sensitiva < 2 ; NPIQ presente = perda sensitiva ≥ 2).

Para os testes de validação, o T3 foi tomado como referência, uma vez que era nesse momento que maior número de pacientes havia realizado a ENG. Tendo como referência o ponto de corte estabelecido para presença/ausência de sintomas de NPIQ, testes de sensibilidade e especificidade comparando MSW e ENG foram então realizados, bem como cálculo de Valor Preditivo Positivo (VPP) e Valor Preditivo Negativo (VPN)

4.7.2 Análise II – Estudo do desenvolvimento e persistência de dor neuropática

Na realização desta análise, o braço longitudinal refere-se à mesma população investigada na análise I, porém, analisada tendo como problema de pesquisa o desenvolvimento da dor neuropática.

4.7.2.1 Braço longitudinal

Foi realizada análise transversal em cada tempo a fim de verificar a associação entre características clínicas e sócio-demográficas e o desenvolvimento do quadro doloroso. Nesse caso, teste exato de fisher foi realizado para variáveis categóricas e Mann-Whitney para variáveis numéricas.

Análise de preditores de desenvolvimento da dor neuropática: realizou-se regressão logística binária nos T2 e T3. Utilizou-se o teste de Hosmer-Lemeshow com estratégia backward (IC95%). Para inclusão das covariáveis foram consideradas aquelas com $p < 0,20$.

4.7.2.2 Braço transversal

Os pacientes incluídos nesse braço foram divididos em 2 grupos: com dor e sem dor neuropática. Para comparação das variáveis categóricas utilizou teste qui-quadrado e, quando apropriado, teste exato de Fisher. No caso de variáveis numéricas, foi realizado teste de Mann-Whitney em virtude do tamanho da amostra e do caráter assimétrico das variáveis analisadas.

Análise de preditores de persistência dor neuropática: realizou-se regressão logística binária utilizando-se teste de Hosmer-Lemeshow com estratégia backward (IC95%). Para inclusão das covariáveis foram consideradas aquelas com $p < 0,20$.

Correlação de Spearman foi utilizada para correlacionar os escores totais e de subescalas do QNIA e MSW com características clínicas como ansiedade, depressão, dor, bem como qualidade de vida.

5 RESULTADOS

5.1 Análise I - Estudo do desenvolvimento da NPIQ e validação de instrumento de avaliação

Durante 19 meses de recrutamento, 262 pacientes atenderam aos critérios de inclusão do estudo. Após avaliação, foi necessária a exclusão de cerca de 80% das pessoas elegíveis (TABELA 1). A figura 6 apresenta o fluxograma de inclusões e exclusões nesse estudo.

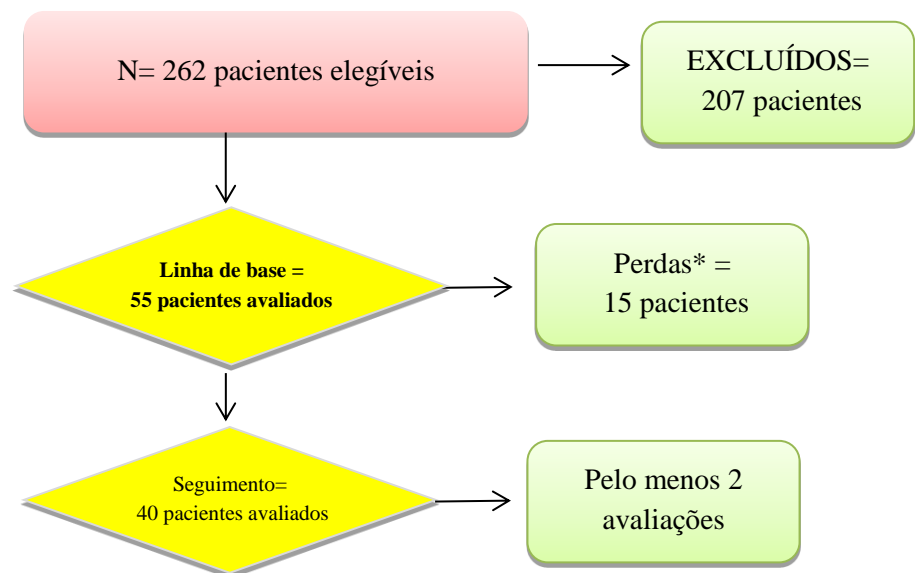


FIGURA 6 - Fluxograma de inclusões, exclusões e seguimentos no braço longitudinal de avaliação da NPIQ

Nota: *perda de seguimento por abandono do protocolo de pesquisa devido progressão da doença (n=7), óbito(n=3) e mudança de protocolo antineoplásico (n=03), transferência (n=1), diagnóstico de artrite e artrose pós avaliação de linha de base (n=01).

TABELA 1 - Motivos de não inclusão de pacientes no braço longitudinal de avaliação da NPIQ (N=262) (jan/2013 – jul/2014)

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	n(%)
Artrite/artrose em MMII/MMSS prévio	07 (2,7%)
Diabetes	44 (16,8%)
Reside em outro município e tinha dificuldade de locomoção	05 (1,9%)
Doença neurológica	04* (1,5%)
Etilista	12 (4,6%)
Início urgente Quimioterapia	10 (3,8%)
Iniciou tratamento antes do contato telefônico	19 (7,3%)
Lesão em MMII (fratura com engessamento)	01 (0,4%)
Nefropatia	01 (0,4%)
Neuropatia periférica prévia	07 (2,7%)
Déficit cognitivo significativo	09 (3,4%)
PS \geq 3	55 (21,0%)
Recusa ou não compareceram ao agendamento	12 (4,6%)
Sem telefone/número não confere	23 (8,8%)
Tratamento prévio de Hanseníase	01 (0,4%)
Uso contínuo de AINES	01 (0,4%)
Uso contínuo de corticoides	01 (0,4%)
Uso de antibioticoterapia	03 (1,1%)
Uso de marca passo	02 (0,8%)
TOTAL DE EXCLUSÕES	207 (79,0%)

*Acidente vascular encefálico com sequelas= 02, metástase em Sistema Nervoso Central (SNC)=02

5.1.1 Caracterização da amostra na linha de base

A amostra total (55 pacientes) foi composta por pessoas com idades que variaram de 32 a 80 anos (mediana 54 anos). Houve predomínio de voluntários do sexo feminino (n=46, 83,6%), em geral casados (n=25, 45,5%) e que tiveram até 3 filhos (n=37, 67,3%). O nível de escolaridade dos voluntários foi baixo, uma vez que a maioria teve menos de 11 anos de estudo e, portanto, não chegaram a completar o ensino médio (n=40, 72,7%). A maioria (n=28, 50,9%) se autodenominava católica e informou frequentar a igreja uma vez por semana ou mais. Quanto ao consumo de tabaco e álcool, houve predomínio daqueles que nunca fumaram (n=27, 49,1%) e nunca beberam (n=25, 45,5%), obtendo nota zero no CAGE (n=47, 85,5%). Nesse caso, os demais participantes receberam nota 1 no CAGE (n=8, 14,5%) (TABELA 2).

A tabela 3 apresenta os dados clínicos da amostra total incluída. Nota-se que a maioria iria iniciar tratamento com paclitaxel (n=35, 63,6%), em caráter adjuvante, sendo o câncer de mama predominante na população (n=32, 60,4%). O protocolo ACT, o qual corresponde ao esquema de Adriamicina (A) e Ciclofosfomida (C) combinado, sendo 4 ciclos de AC com intervalos de 21 dias, seguido de 12 semanas consecutivas de paclitaxel (T), seria iniciado em 45,5% (n=25) das pessoas. A presença de outras comorbidades foi identificada em 74,1% (n=41) dos pacientes, com destaque para hipertensão arterial sistêmica. A capacidade funcional predominante foi o índice 0 (zero) de ECOG, em que o paciente é completamente ativo, sem evidência de sintomas da doença oncológica (n=31, 56,4%).

Quadros de depressão ou ansiedade foram considerados improváveis para a maioria da população. A presença de dor de diferentes tipos, exceto dor neuropática, 7 dias antes da primeira avaliação foi constatada em 60% (n=33) da população, sendo localizada na região tumoral, associadas ou não a dores ósseas, articulares, musculares e cefaleia.

Foi realizada também análise comparativa entre o grupo ativos e o grupo perdas para todas as variáveis sócio-demográficas e clínicas (TABELAS 2,3,4). Nos aspectos sócio demográficos, houve diferença entre os grupos apenas na variável religiosidade ($p=0,018$), na qual os pacientes em seguimento, em sua maioria, ou são católicos ou evangélicos. Ao aplicar o questionário de religiosidade de Durel, esse grupo considerou a religiosidade/espiritualidade como muito importante em suas vidas ($p=0,022$) e diziam esforçar-se para viver a espiritualidade/religiosidade em todos os aspectos ($p=0,003$), bem como relataram sentir a presença de Deus em suas vidas (0,040) mais frequentemente comparado ao grupo de perda.

Quanto aos aspectos clínicos, no grupo perdas, quase a totalidade dos participantes tinha comorbidades ($p=0,036$) e usava medicamentos em casa (0,036). Com isso, apresentavam também pior capacidade funcional ($p=0,002$) e sentiam dor em maior frequência e intensidade comparado ao grupo seguimento (TABELA 4).

TABELA 2 - Comparação do perfil sócio demográfico no braço longitudinal: seguimento (n=40) x perdas (n=15)

Parâmetros	Seguimento (n=40) n (%)	Perdas (n=15) n(%)	Valor p (<0,05)
Idade (em anos)			
Mediana (min-max)	53,5 (33-80)	56(32-78)	0,244*
Escolaridade (em anos)			
Mediana (min-max)	8(2-20)	6(0-16)	0,357*
Número de filhos			
Mediana (min-max)	2(0-8)	3(0-10)	0,093*
Sexo			0,234‡
Feminino	32(80,0%)	14(93,3%)	
Masculino	8 (20,0%)	01(6,7%	
Estado civil			0,233‡
Solteiro	7(17,5%)	4(26,7%)	
Casado	20(50,0%)	5(33,3%)	
Separado	8 (20,0%)	3(20,0%)	
Viúvo	05(12,5%)	3(20,0%)	
Situação de trabalho			0,174#
Desempregado	4(10,0%)	1(6,7%)	
Meio periodo	3(7,5%)	1(6,7%)	
Integral	6(15,0%)	0,(00%)	
Aposentado	6(15,0%)	7(46,7%)	
Licenciado	21(52,5%)	6(40,0%)	
Religião			0,018 #
Católica	19(47,5%)	9(60,0%)	
Evangélica	18 (45,0%)	2 (13,3%)	
Espírita	2 (5,0%)	0 (0,0)	
Não respondeu	1 (2,5%)	1(6,7%)	
Consumo de cigarro			0,398‡
Nunca fumou	21(52,5%)	6(40,0%)	
Fumou no passado, mas não fuma atualmente	13(32,5%)	8(53,3%)	
Fuma atualmente	6(15,0%)	1(6,7%)	
Consumo de álcool			0,429‡
Nunca bebeu	19(47,5%)	6(40,0%)	
Bebeu no passado mas não consome atualmente	15(37,5%)	5(33,5%)	
Bebe atualmente	6(15,0%)	4(26,7%)	

Nota: *Teste de Mann Whitney, #Teste exato de Fisher, ‡ Teste qui-quadrado.

TABELA 3 - Comparação do perfil clínico dos pacientes do braço longitudinal em seguimento (n=40) x perdas (n=15)

Parâmetros		Seguimento (n=40)	Perdas(n=15)	Valor p
		n(%)	n(%)	(<0,05)
Tipo de antineoplásico	Paclitaxel	24(60,0%)	11(73,3%)	0,784*
	Oxaliplatina	13(32,5%)	3(20,0%)	
	Docetaxel	3(7,5%)	1(6,7%)	
Protocolo antineoplásico				
	AC-T ¹	19(47,5%)	6(40,0%)	0,485*
	Carbo/Paclitaxel ²	3(7,5%)	5(33,3%)	
	b-FOL ³ ou FLOX ⁴	8(20,0%)	3(20,0%)	
	Docetaxel/CTX ⁵	2(5,0%)	1(6,7%)	
	Outros esquemas	2(5,0%)	0(0)	
Tipo de câncer				0,093*
	Mama	24(60,0%)	8(53,3%)	
	Colon/reto	13(34,2%)	3(20%)	
	Outros	1(2,6%)	4(26,7%)	
Estadiamento	I	0(0)	1(8,3%)	0,489*
	II	10(25,0%)	3(25,0%)	
	III	17(42,5%)	6(40,0%)	
	IV	13(32,5%)	5(33,3%)	
Metástases				0,637**
	Presente	13 (32,5%)	6(40%)	
	Ausente	27(67,5%)	9 (60%)	
Objetivo quimioterápico				0,340*
	Adjuvante	20(50,0%)	10(66,7%)	
	Paliativa	10(25,0%)	4(26,7%)	
	Neoadjuvante	10(25,0%)	1(6,7%)	
Comorbidades				0,036*
	Presente	26(65,0%)	14(93,3%)	
	Ausente	14(35,0%)	1(6,7%)	
Uso de medicamentos em domicílio				0,036*
	Sim	26(65,0%)	14(93,3%)	
	Não	14(35,0%)	1(6,7%)	
Índice de Desempenho Diário (PS ECOG 0-4)				0,002*
	0	27(67,5%)	4(26,7%)	
	1	11(27,5%)	5(33,3%)	
	2	2(5,0%)	6(40,0%)	

Nota: * Teste exato de fisher, ** Teste qui-quadrado

¹ AC – T: Adriamicina 60mg/m²/Ciclofosfamida 600mg/m² por 4 ciclos a cada 21 dias, seguido de Paclitaxel 80mg/m², em regime semanal durante 12 semanas (sendo 1 ciclo a cada 3 doses)

² Carbo/Taxol: Carboplatina AUC 6/ Paclitaxel 175mg/m² a cada 3 semanas

³ b-FOL: Oxaliplatina 85mg/m D1 e D15/ Ácido folínico 20mg/m² D1, D8 e D15/ 5-Fluorouracil 500mg/m² D1,D8,D15, a cada 28 dias

⁴ Flox nórdico: Oxaliplatina 85mg/m² D1/ Ácido folínico 60mg/m² D1 e D2/ 5 – Fluorouracil 500mg/m² D1 e D2, intervalo a cada 15 dias.

⁵ Docetaxel/CTX: Docetaxel 75mg/m² / Ciclofosfamida 600 mg/m², a cada 21 dias por 4 ciclos.

TABELA 4 - Comparação do Perfil clínico – ansiedade, depressão e dor pacientes em pacientes do braço longitudinal: seguimentos (n=40) x perdas (n=15)

Parâmetros		Seguimento (n=40) n (%)	Perdas (n=15) n(%)	Valor p (<0,05)
Avaliação HAD				
	Ansiedade			0,205
	Pouco provável	33(82,5%)	10(66,7%)	
	Provável	7(17,5%)	5(33,3%)	
	Depressão			0,300
	Pouco provável	32(80,0%)	10(66,7%)	
	Provável	8(20,0%)	5(33,3%)	
Dor (todos os tipos, exceto dor neuropática)	Presente	20(50,0%)	13(86,7%)	0,013
	Ausente	20(50,0%)	2(13,3%)	
Intensidade da dor				0,021
	Leve	8(20,0%)	2(13,3%)	
	Moderada	9(22,5%)	5(33,3%)	
	Intensa	3(7,5%)	6(40,0%)	

Nota: #Teste qui-quadrado.

5.1.2 Evolução clínica dos pacientes expostos à terapia antineoplásica potencialmente neurotóxica

Nesse tópico, analisamos o grupo de voluntários em seguimento (n = 40) comparando os tempos 1 e 2 (T1 x T2), tempos 1 e 3 (T1 x T3) e tempos 2 e 3 (T2 x T3).

A análise da evolução clínica incluiu exame físico neurológico, avaliação de dor, ansiedade e depressão, evolução do tratamento antineoplásico e relatos dos pacientes. O acompanhamento da progressão da NPIQ, utilizando QNIA e MSW, bem como a análise de qualidade de vida serão abordados em tópico próprio.

A avaliação clínica apontou ausência de alterações significativas para as variáveis comorbidades, uso domiciliar de medicamentos, dose e tipo de antineoplásico, capacidade funcional e intensidade da dor (TABELA 5).

Ao longo do tratamento, foi identificado aumento significativo da presença de sintomas de dor neuropática, bem como do auto relato de sintomas de NPIQ¹. Dentre eles, destacam-se as queixas de dormência e de sintomas de dor neuropática descritos como formigamentos e choques (dados não apresentados). Também foi estatisticamente

¹ Considera-se como sintomas autorelatados de NPIQ quando o paciente manifestou qualquer sintoma antes da aplicação de instrumentos próprios para sua detecção.

significativa a redução dos sintomas de ansiedade (T1xT2), o que pode indicar que a medida que o tratamento antineoplásico prossegue há melhora nos sintomas de ansiedade quando comparamos essa condição antes do início do tratamento (T1). O exame clínico neurológico, que não incluiu avaliação de sensibilidade, constatou perdas significativas apenas na percepção do reflexo bicipital direito (T1xT3 p= 0,020).

TABELA 5 - Evolução clínica de pacientes em tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros		T1 (n=40)		T2(n=40)		T3(n=40)		Valor p (<0,05)	Valor p* (<0,029)*	Valor p* (<0,029)	Valor p* (<0,029)
		N	%	N	%	N	%	T1xT2xT3	T1xT2	T1xT3	T2xT3
Dor neuropática	Presente	00	00	09	22,5	15	37,5	<0,001**	0,004[†]	<0,001[†]	0,109 [†]
	Ausente	40	100,	31	77,5	25	62,5				
Sintomas autorelatados de NPIQ	Presente	02	05,0	30	75,0	10	25,0	<0,001**	<,001[†]	<0,001[†]	1,000 [†]
	Ausente	38	95,0	10	25,0	30	75,0				
Índice de desempenho diário (PS ECOG)	0	27	67,5	21	52,5	20	64,5	0,262 ^{##}	-	-	-
	1	11	27,5	17	42,5	08	25,8				
	2	02	05,0	01	02,5	03	09,7				
Dor (todos os tipos)	Índice de dor Total (0 - 45)	0		0		0		0,308 [#]	-	-	-
	Mediana (min-max)	(0-33)		(0-28)		(0-26)					
Intensidade da dor presente	EVA (0-10)	0		0		0		0,868 [#]	-	-	-
	Mediana (min-max)	(0-10)		(0-10)		(0-8)					
Ansiedade e depressão (Escala HAD)	Escore total (0-42)	9		6		6,5		0,008[#]	0,137 [*]	0,009[*]	0,057 [*]
	Mediana (min-max)	(1-25)		(0-36)		(0-25)					
	Escore Ansiedade (0-21)	5		3		3,5					
	Mediana (min-max)	(0-13)		(0-15)		(0-14)					
	Escore Depressão (0-21)	4		3		3		0,210 [#]	-	-	-
Mediana (min-max)	(0-15)		(0-14)		(0-13)						

Nota: *Valor p<0,029 (correção de Bonferroni), ** Teste de Cochran, [#]Teste de Friedman, ^{##} Teste de Kendall, [†]Teste de McNemar, ^{*} Teste de Wilcoxon, [‡] Teste de homogeneidade Marginal.

5.1.3 Análise da evolução dos sintomas de NPIQ utilizando o QNIA

A análise de NPIQ utilizando-se o QNIA indica que a frequência de parestesias e/ou disestesias aumenta progressiva e significativamente ao longo do tratamento antineoplásico (TABELA 6). Os sintomas dormência e formigamento tanto em MMII quanto em MMSS foram estatisticamente diferentes ($p < 0,001$) em T2 em relação ao T1 e T3.

TABELA 6 - Frequência de parestesias ou disestesias em pacientes submetidos à quimioterapia potencialmente neurotóxica conforme cada subescala do QNIA nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros	T1 (n=40)		T2 (n=40)		T3 (n=40)		Valor p [#] ($< 0,05$)	Valor p [†] ($< 0,029$) [*]	Valor p [†] ($< 0,029$) [*]	Valor p [†] ($< 0,029$) [*]
	n	%	n	%	n	%	T1xT2xT3	T1 x T2	T1 x T3	T2 x T3
Parestesia ou disestesia em MMII	Presente	14 35,0	28 70,0	26 83,9	<0,001	<0,001	<0,001	0,549		
	Ausente	26 65,0	11 27,5	05 16,1						
Parestesia ou disestesia em MMSS	Presente	08 20,0	16 40,0	17 54,8	0,003	0,022	0,004	0,549		
	Ausente	32 80,0	23 57,5	14 45,2						
Parestesia ou disestesia orofaciais	Presente	18 45,0	17 42,5	15 48,4	0,913	-	-	-		
	Ausente	22 55,0	22 55,0	16 51,6						

Nota: *Valor $p < 0,029$ (correção de Bonferroni), [#]Teste de Cochran, [†]Teste de McNemar.

Na avaliação dos escores de cada subescala do QNIA e os graus de NPIQ detectados, notam-se resultados significativos os quais refletem um aumento na intensidade e frequência dos sintomas em MMSS e MMII (TABELAS 7 e 8). Tal progressão não é estatisticamente significativa na comparação entre T2 e T3. Na análise por graus (TABELA 7) percebe-se uma incidência de 81,8%(n=36) de casos novos de NPIQ no T2, com pequena redução na prevalência de casos no T3 (75%, n=33) .

TABELA 7 - Escores obtidos no QNIA aplicado em pacientes expostos a tratamento antineoplásico neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros	T1	T2	T3	Valor p [#]	Valor p [†]	Valor p [†]	Valor p [†]
	(n=40)	(n=40)	(n=40)	(<0,05)	(<0,029)	(<0,029)	(<0,029)
				T1xT2xT3	T1 x T2	T1x T3	T2x T3
Escore total (0-190)							
Mediana (min-max)	3(0-90)	14(0-91)	18,5(0-78)	<0,001	<0,001	<0,001	0,249
Escore total subescala MMII (0-90)							
Mediana (min-max)	00(0-45)	06(0-48)	9,5(0-41)	<0,001	0,001	<0,001	0,095
Escore subescala MMSS							
Mediana (min-max)	00 (0-22)	03(0-32)	2(0-46)	<0,001	<0,001	<0,001	0,746
Escore subescala orofacial (0-100)							
Mediana (min-max)	00(0-40)	03(0-34)	2(0-42)	0,097	-	-	-

Nota: *Valor p<0,029 (correção de Bonferroni), #Teste de Friedman, † Teste de Wilcoxon.

TABELA 8 - Graus de neuropatia periférica detectados pelo QNIA em pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros	T1 (n=40)		T2 (n=40)		T3 (n=40)		Valor p [#]	Valor p [†]	Valor p [†]	Valor p [†]
	n	%	n	%	n	%	(<0,05)	(<0,029)	(<0,029)	(<0,029)
							T1xT2xT3	T1 x T2	T1x T3	T2x T3
Graus de neuropatia							0,005	0,006	0,013	0,900
0	16	40,0	04	10,0	07	17,5				
1	11	27,5	16	40,0	11	27,5				
2	03	07,5	07	17,5	08	20,0				
3	04	10,0	05	12,5	07	17,5				
4	05	12,5	08	20,0	07	17,5				

Nota: Nota: *Valor p <0,029 (correção de Bonferroni), #Teste de Kendall, †Teste de Homogeneidade Marginal.

5.1.4 Análise da evolução de perdas sensitivas utilizando os MSW

Alterações sensitivas em cada mão e pé foram consideradas a partir da observação de alteração percebida em pelo menos um ponto. Houve perda sensitiva progressiva e significativa tanto em MMSS como em MMII na amostra avaliada. As múltiplas comparações identificaram que mesmo após o término do tratamento (T2xT3) houve perda sensitiva progressiva, ao contrário do que acontece com os relatos de sintomas abordados no QNIA (TABELAS 9 e 10).

TABELA 9 - Escores obtidos com as respostas aos MSW em pacientes tratados com quimioterapia potencialmente neurotóxica nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros	T1 (n=40)	T2 (n=40)	T3 (n=40)	Valor p [#]	Valor p [†]	Valor p [†]	Valor p [†]
				(<0,05)	(<0,029)	(<0,029)	(<0,029)
				T1xT2xT3	T1 x T2	T1x T3	T2x T3
Escore total (0-184)							
Mediana (min-max)	12(0-53)	16(4-60)	23,5(4-62)	<0,001	0,027	<0,001	0,001
Escore total MMII (0-100)							
Mediana (min-max)	10,5(0-33)	12(1-38)	18,5 (4-40)	<0,001	0,083	<0,001	0,004
Escore total MMSS (0-84)							
Mediana (min-max)	0(0-22)	1(0-22)	4(0-23)	0,001	0,022	<0,001	0,005

Nota: *Valor p<0,029 (correção de Bonferroni), [#]Teste de Friedman, [†] Teste de Wilcoxon.

Além disso, testes ponto a ponto foram realizados para identificar se houve alteração significativa na percepção sensorial nos nervos avaliados entre as semanas 6-12 de tratamento antineoplásico (T2) e ao término do tratamento (T3).

Os resultados indicaram que, na comparação T1x T2 nos pés o ponto 8, correspondente à região do nervo sural, teve sensibilidade significativamente diminuída (pé direito: p=0,028; pé esquerdo: p=0,009) (T1xT2), enquanto nas mãos, apenas o ponto 5 da mão direita, correspondente ao nervo ulnar, teve significativa perda sensorial (p=0,012).

Na comparação T1xT3, verificou-se progressiva e significativa perda sensorial em diferentes pontos de nervos dos pés e das mãos. No pé esquerdo houve perda sensitiva no nervo tibial (ponto 1:p=0,001; ponto 2:p=0,001; ponto 3:p=0,003; ponto 6: p=0,012; ponto 7: p=0,000), bem como no nervo sural (ponto 8: p=0,008). No pé direito, houve perda sensorial significativa nos seguintes nervos: tibial (ponto 1:p=0,009; ponto 4: p=0,006; ponto 7: p=0,011), sural (ponto 8: p=0,009) e safeno (ponto 9: p=0,023). Nas mãos, perdas sensitivas significativas foram identificadas em pontos dos nervos ulnar e mediano (n. ulnar esquerdo: ponto 4:p=0,012; ponto 5: p=0,008; ponto 6:p=0,018 e n. mediano esquerdo: ponto 3:p=0,008; n. mediano direito: ponto1:p=0,007; ponto 2: p=0,007; ponto 3: p=0,022 e n. ulnar direito: ponto 5: p=0,011).

Acompanhando a evolução da perda sensitiva, o risco de incapacidade também progrediu ao longo de todo o tratamento (TABELA 10). Ao término da terapêutica, 85% (n=34) daqueles que a concluíram evoluíram com risco para incapacidades. Da mesma forma, os MSW identificaram graus de perdas sensitivas mais graves ao longo de todo o tratamento e

após seu término (TABELA 11). Considerando o ponto de corte para sintomas de NPIQ (perda sensitiva ≥ 2), a população oncológica apresentava no T1 uma prevalência de 45% (n=18) de pacientes com quadro sugestivo de neuropatias periféricas. Os MSW detectaram uma incidência de 55% (n=20) casos novos de NPIQ no T2, com aumento da prevalência no T3 (77,5%, n=31)

TABELA 10 - Risco de incapacidade em pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros	T1 (n=40)		T2 (n=40)		T3 (n=40)		Valor p [#] (<0,05)	Valor p [†] (<0,029)	Valor p [†] (<0,029)	Valor p [†] (<0,029)
	n	%	n	%	n	%	T1xT2xT3	T1 x T2	T1x T3	T2x T3
Graus de incapacidade							<0,001	0,180	<0,001	0,002
0 (Sem risco de incapacidade)	22	55,0	16	37,5	06	15,0				
1 (Risco de incapacidade)	18	45,0	24	60,0	34	85,0				

Nota: *Valor p <0,029 (correção de Bonferroni), [#]Teste de Cochran, [†]Teste de McNemar.

TABELA 11 - Graus de alterações sensitivas detectados pelo MSW nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros	T1 (n=40)		T2 (n=40)		T3 (n=40)		Valor p [#] (<0,05)	Valor p [†] (<0,029)	Valor p [†] (<0,029)	Valor p [†] (<0,029)
	n	%	n	%	n	%	T1xT2xT3	T1 x T2	T1x T3	T2x T3
Graus de neuropatia							0,001	0,041	<0,001	0,034
0	04	10,0	00	0,00	0	0,00				
1	18	45,5	18	45,0	9	22,5				
2	16	40,0	18	45,0	24	60,0				
3	02	05,0	03	07,5	07	17,5				
4	00	00,0	01	02,5	0	0,00				

Nota: *Valor p <0,029 (correção de Bonferroni), [#]Teste de Kendall, [†]Teste de Homogeneidade Marginal.

5.1.5 Possíveis preditores clínicos e sócio-demográficos de desenvolvimento da NPIQ

A presença de NPIQ, avaliada por meio de auto relato, QNIA e MSW foi comparada às diferentes características sócio-demográficas e clínicas nos T2 e T3 (TABELAS 12 e 13). Houve associação significativa entre auto-retrato e escolaridade no T2 (p=0,033). Para o QNIA encontrou-se associação entre seus resultados e o escore de depressão no T3 (p=0,018), e o escore total da escala HAD também no T3 (p=0,038). Com os MSW, o risco de

incapacidade (perda sensitiva ≥ 2) foi tomado como variável desfecho para tais comparações. Nesse caso, não encontramos nenhuma associação entre a perda sensitiva com risco de incapacidade e as variáveis sócio-demográficas e clínicas.

Análise de regressão identificou que no T2 a escolaridade pode ser considerada um preditor para auto relato de sintomas ($p=0,048$, $\text{Exp}(B)=1,314$, $\text{IC95\%}=1,002- 1,723$). Os achados indicam que o aumento de um ano na escolaridade, aumenta em 31% a chance de um paciente em quimioterapia relatar a presença de sintomas. No T3, o uso de medicamentos em domicílio foi considerado protetor para sintomas auto relatados de NPIQ ($p=0,041$, $\text{Exp}(B)=0,023$, $\text{IC95\%}=0,001-0,862$), ou seja o uso de medicamentos em domicílio reduz em 97% a chance de relatos espontâneos de sintomas da síndrome ao término da quimioterapia. Para o QNIA e MSW nenhuma das covariáveis permaneceu no modelo de regressão, sugerindo que, quando instrumentos apropriados foram utilizados, variáveis clínicas e sócio-demográficas não influenciaram a presença de sintomas e perdas sensitivas na amostra avaliada.

TABELA 12 - Possíveis preditores sócio-demográficos de desenvolvimento da NPIQ segundo os métodos de avaliação: auto-relato, QNIA e MSW

Parâmetros	Auto-relato (valor $p < 0,05$)		QNIA (valor $p < 0,05$)		MSW (valor $p < 0,05$)	
	T2	T3	T2	T3	T2	T3
	(n=40)	(n=40)	(n=40)	(n=40)	(n=40)	(n=40)
Idade	0,866*	0,724*	0,551*	0,225*	0,331 [†]	<u>0,110*</u>
Gênero	0,361 [#]	<u>0,068[†]</u>	0,563 [#]	<u>0,172[#]</u>	0,229 [#]	0,677 [†]
Escolaridade	<u>0,033*</u>	0,301*	0,843*	0,983*	<u>0,101*</u>	0,261*
Estado civil	0,465 [†]	0,325 [#]	0,525 [#]	0,884 [#]	0,209 [#]	<u>0,074[#]</u>
Número de filhos	0,246 [†]	0,259*	0,244*	0,778*	0,881*	0,889*
Situação de trabalho	0,826 [#]	<u>0,105[#]</u>	<u>0,074[#]</u>	0,318 [#]	0,432 [#]	0,933 [#]
Hábito de fumar	0,890 [#]	0,684 [#]	0,326 [#]	0,257 [#]	0,910 [#]	0,727 [#]
Hábito de consumo de álcool	0,888 [#]	0,534 [#]	1,000 [#]	0,635 [#]	0,386 [#]	0,405 [#]
Religiosidade/espiritualidade (sente a presença de Deus ou do Espírito Santo – Escala Durell)	0,534 [#]	<u>0,534[#]</u>	<u>0,109[#]</u>	1,000 [#]	0,301 [#]	1,000 [#]
Religião	0,913 [†]	1,000 [#]	1,000 [#]	1,000 [#]	0,531 [#]	0,732 [#]

Nota: *Teste de Mann Whitney, [#]Teste exato de Fisher, [†] Teste qui-quadrado.

TABELA 13 - Possíveis preditores clínicos de desenvolvimento da NPIQ segundo os métodos de avaliação: auto-relato, QNIA e MSW

Parâmetros	Auto-relato		QNIA		MSW	
	(valor p<0,05)		(valor p<0,05)		(valor p<0,05)	
	T2 (n=40)	T3 (n=40)	T2 (n=40)	T3 (n=40)	T2 (n=40)	T3 (n=40)
Droga neurotóxica	0,747 [#]	0,633 [#]	0,760 [#]	0,712 [#]	0,687 [#]	0,659 [#]
Protocolo antineoplásico	0,588 [#]	0,950 [#]	1,000 [#]	0,539 [#]	0,903 [#]	0,735 [#]
Peso	0,450 [*]	<u>0,116</u> [*]	0,279 [*]	<u>0,067</u> [*]	0,713 [*]	0,326 [*]
Número de doses	<u>0,187</u> [*]	0,860 [*]	0,589 [*]	0,712 [*]	0,733 [*]	0,930 [*]
Número de ciclos	0,724 [*]	0,820 [*]	0,627 [*]	0,744 [*]	0,967 [*]	1,000 [*]
Tipo de preparo pré quimioterapia	0,569 [#]	0,932 [#]	0,701 [#]	0,517 [#]	0,705 [#]	0,658 [#]
Tipo de câncer	0,778 [#]	0,778 [#]	0,692 [#]	0,630 [#]	0,587 [#]	1,000 [#]
Esvaziamento axilar	0,514 [#]	1,000 [#]	1,000 [#]	0,821 [#]	<u>0,055</u> [#]	0,319 [#]
Tempo de diagnóstico	0,770 [*]	<u>0,109</u> [*]	0,298 [*]	0,845 [*]	0,304 [*]	0,626 [*]
Estadiamento	0,338 [#]	1,000 [#]	<u>0,186</u> [#]	0,437 [#]	0,989 [†]	0,243 [#]
Presença de metástase	0,845 [†]	0,845 [#]	1,000 [#]	1,000 [#]	0,890 [†]	0,662 [#]
Presença de comorbidades	0,251 [†]	0,702 [†]	1,000 [#]	1,000 [†]	0,685 [†]	0,387 [#]
Uso de medicamentos	0,908 [†]	<u>0,088</u> [†]	0,023 [#]	0,631 [†]	0,876 [†]	0,661 [†]
PS (ECOG)	0,336 [#]	<u>0,086</u> [†]	0,437 [†]	<u>0,142</u> [#]	1,000 [#]	0,556 [†]
Escore Ansiedade HAD	1,000 [*]	0,363 [*]	0,228 [*]	0,811 [*]	0,404 [*]	0,781 [*]
Escore Depressão HAD	1,000 [*]	0,988 [*]	0,018 [*]	<u>0,083</u> [*]	<u>0,157</u> [*]	0,309 [*]
Escore Total HAD	1,000	0,508 [*]	0,038 [*]	0,394 [*]	0,212 [*]	0,702 [†]
Presença de dor (qualquer tipo)	0,271 [†]	<u>0,097</u>	<u>0,061</u> [#]	<u>0,114</u> [#]	0,897 [†]	1,000 [#]
Intensidade da dor	0,469 [*]	<u>0,145</u> [*]	0,449 [*]	<u>0,112</u> [*]	0,817 [*]	0,945 [*]

Nota: *Teste de Mann Whitney, [#]Teste exato de Fisher, [†] Teste qui-quadrado.

5.1.6 Avaliação do impacto da NPIQ sobre a qualidade de vida de pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico

O tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico não piorou a qualidade de vida global dos pacientes da amostra, especialmente no que se refere aos domínios bem estar social/familiar, emocional e funcional. Diferenças estatisticamente significativas foram encontradas na escala de sintomas de neurotoxicidade e no índice TOI (soma das subescalas de bem estar físico, funcional e de neurotoxicidade) (TABELA 14). Dessa forma, pode-se afirmar, que ao longo do tratamento, pacientes percebem sintomas decorrentes da NPIQ sendo os mesmos intensos o suficiente para impactarem nas suas atividades de vida diária e bem estar físico, mas não para impactarem em sua qualidade de vida global.

TABELA 14 - Qualidade de vida avaliada pelo FACT-GOG/Ntx dos pacientes em tratamento antineoplásico neurotóxico nos diferentes tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros	T1 (n=40)	T2(n=40)	T3 (n=40)	Valor p [#]	Valor p [†]	Valor p [†]	Valor p [†]
				(<0,05)	(<0,029)	(<0,029)	(<0,029)
Subescala de bem estar físico (0-28) Mediana (min-max)	26(9-28)	25(14-28)	25(10-28)	0,020	0,040	0,063	0,479
Subescala de bem estar social/familiar (0-28) Mediana (min-max)	18(7-28)	19(7-28)	18(7-23)	0,464	-	-	-
Subescala de bem estar emocional (0-24) Mediana (min-max)	20(8-24)	20(14-28)	20(8-24)	0,763	-	-	-
Subescala de bem estar funcional (0-28) Mediana (min-max)	18(5-27)	18(9-27)	18(9-40)	0,453	-	-	-
Subescala de neurotoxicidade (0-44) Mediana (min-max)	42(25-44)	41(23-44)	38(24-44)	0,011	0,021	0,001	0,062
Índice de qualidade de vida (TOI) (0-100) Mediana (min-max)	87(39-98)	82(56-97)	80,5(47-93)	0,015	0,013	0,015	0,705
Índice de qualidade de vida total (0-108) (FACT-G) Mediana (min-max)	78(44-105)	78(59-111)	80(57-108)	0,824	-	-	-
Índice total de qualidade de vida (0-152) (FACT/GOG-Ntx) Mediana (min-max)	118,5 (91-148)	118,5 (91-153)	116,5 (81-140)	0,363	-	-	-

Nota: *Valor p<0,029 (correção de Bonferroni), #Teste de Friedman, † Teste de Wilcoxon.

5.1.7 Validação dos MSW como instrumento de avaliação da NPIQ

Ao término do tratamento 30 (75%) dos voluntários em seguimento realizaram a ENG (T3). Destes, 10% (3 indivíduos) apresentou ENG claramente alterada, com resultados sugestivos de NPIQ.

Considerando que este achado discorda daqueles identificados por meio do QNIA e dos MSW, os diferentes valores absolutos dos parâmetros avaliados na ENG foram comparados ao longo do tempo para cada nervo individualmente. Para isso, utilizamos uma subamostra de 20 pacientes que realizaram os exames nos tempos 1 e 3. Na comparação

T1xT3 identificou-se redução significativa da amplitude do potencial de ação dos nervos mediano ($p=0,008$), ulnar ($p=0,002$) e sural ($p=0,033$). Além disso, houve aumento da latência distal motora do n. mediano ($p=0,043$) e redução da velocidade de condução motora do n. fibular ($p=0,017$). Respostas retardadas (ondas F) do n. ulnar e n. tibial também tiveram significativo aumento (respectivamente: $p=0,034$ e $p=0,039$).

Testes de sensibilidade e especificidade foram realizados e demonstraram baixa concordância dos MSW comparado ao padrão ouro (ENG). Os resultados da Curva ROC apresentaram baixo poder de predição em relação aos MSW (Área abaixo da curva=52%).

Tal achado sugeriu a necessidade de definição de um ponto de corte para os MSW, já que num primeiro momento adotou-se a perda sensitiva grau 1 como referência para presença de NPIQ (percepção apenas a partir do monofilamento violeta – 2g). Para isso, utilizamos o QNIA como referência.

Considerou-se no QNIA presença de NPIQ quando o grau fosse diferente de zero (0) e comparamos tais achados à perdas sensitivas identificadas com os MSW. Nesse caso, identificou-se área abaixo da curva de aproximadamente 70%, indicando um melhor poder de predição dos MSW. O ponto de corte detectado nessa análise foi o grau 2 de perda sensitiva com 80% de sensibilidade e 40% de especificidade, ou seja, do total de indivíduos com sintomas 80% podem ser identificados objetivamente pelos MSW a partir do grau 2 de perda sensitiva (percepção a partir do monofilamento vermelho x, 4g) e, dos pacientes sem sintomas relatados, 40% serão classificados corretamente pelos monofilamentos.

Além disso, observou-se um valor preditivo positivo (VPP)=93,5%, indicando que a cada 100 testes com monofilamentos com grau de perda sensitiva ≥ 2 , 94 correspondem a pacientes com algum tipo de sintoma da síndrome. O valor preditivo negativo (VPN)=22%, indica que de todos os pacientes com grau de perda sensitiva < 2 , 22% realmente não tem sintomas. Ressalta-se que a perda sensitiva ≥ 2 coincide com o risco de incapacidade definido pelo Ministério Saúde.

Diante disso, a percepção até o monofilamento violeta seria o ponto de corte para diagnóstico de NPIQ. Dessa forma, definimos:

- a) perda sensitiva grau 1= risco de sintomas relacionados à NPIQ;
- b) perda sensitiva grau 2= sintomas de NPIQ.

Novo teste de validação foi realizado comparando os MSW e ENG agora com o ponto de corte definido acima. Os resultados indicaram que os MSW têm sensibilidade de

100% e especificidade de 23,5%. Contudo, encontramos VPP = 18,75% e o VPN = 100%. Dessa forma, os resultados indicam que a cada 100 testes avaliados 81 seriam falsos positivos, entretanto, este instrumento seria incapaz de detectar um falso negativo.

5.2 Análise II- Avaliação da dor neuropática induzida por quimioterapia: análise de seus preditores de desenvolvimento e persistência

Na análise II, buscou-se identificar preditores de desenvolvimento e persistência de dor neuropática, analisando para isso pacientes que compuseram um braço transversal e outro longitudinal de avaliação.

5.2.1 Braço longitudinal: Avaliação do desenvolvimento da dor neuropática

Os mesmos pacientes avaliados no estudo I, quanto ao desenvolvimento da NPIQ, foram analisados na perspectiva de terem desenvolvido ou não a dor neuropática.

5.2.1.1 Prevalência da dor neuropática induzida por quimioterapia ao longo do tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico: braço longitudinal

O gráfico 1 apresenta a prevalência de dor neuropática na população do braço longitudinal em cada tempo. Incidência de 42% (n=17) de pessoas com dor neuropática foi identificada no estudo. Nota-se que à medida que o paciente é exposto ao tratamento farmacológico aumenta o número de casos de dor neuropática na população, uma vez que encontramos uma prevalência em T2 de 22,5% (n=9) e em T3 de 37,5% (n=15) (GRÁFICO 1). Análises identificaram aumento estatisticamente significativo nos casos de dor neuropática quando comparamos T1xT2 (p= 0,004), T1xT3 (p<0,001), não ocorrendo o mesmo quando comparamos T2xT3 (p=0,109).

Em T2, foi constatado que pacientes com sintomas de NPIQ têm risco de 43% para desenvolver dor neuropática (RR=1,429; IC95%=1,130-1,806).

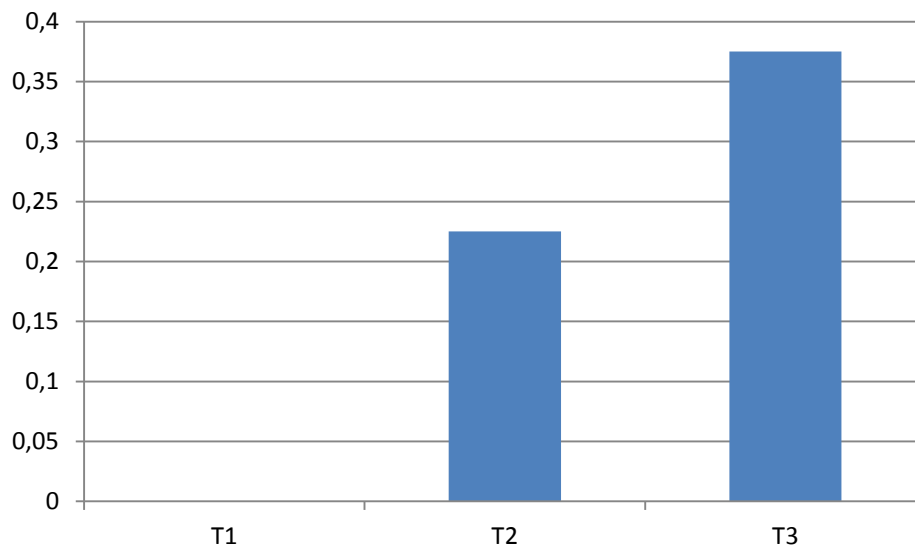


GRÁFICO 1 - Prevalência de dor neuropática nos 3 tempos de avaliação do braço longitudinal (n=40)

5.2.1.2 Caracterização da dor neuropática associada à NPIQ ao longo do tratamento neuropático neurotóxico

A avaliação de dor iniciou-se com o questionamento da localização e em seguida de suas características, as quais são subdivididas no instrumento SF-McGill em sensorial (11 tipos) e afetiva (4 tipos).

No braço longitudinal, em T2, predominaram as dores em MMII, MMSS e articulares. A intensidade da dor, em T2, foi classificada como moderada a intensa. No grupo com dor neuropática a experiência dolorosa foi descrita como desconfortante e os tipos de dor mais citados foram pontada, latejante, queimando, cãibra e, em suas características afetivas, como sendo dores sensíveis e enjoadas.

No T3, a intensidade da dor reduziu-se para leve a moderada. As características mais citadas foram dor queimando, latejante e tipo cãibra e como características afetivas dores sensíveis e cansativas.

5.2.1.3 Caracterização da NPIQ em pacientes com e sem dor neuropática segundo a avaliação do QNIA e dos MSW

A tabela 15 apresenta os escores obtidos com as respostas do QNIA nos indivíduos que desenvolveram dor neuropática nos T2 (n=9) e T3 (n=15) e a comparação (valor p) com aqueles que não desenvolveram esse quadro nos respectivos tempos do braço longitudinal (n=40). O resultados mostram escores significativamente maiores para pacientes com dor neuropática em todas as subescalas, tanto no T2 quanto no T3 do braço longitudinal, sugerindo sintomas em MMII, MMSS e orofaciais como possíveis preditores de dor neuropática. A avaliação com os MSW não identificou associação entre perdas sensitivas e dor neuropática em nenhum dos tempos, embora pacientes com dor neuropática tenham apresentado escores de perdas sensitivas discretamente maiores comparados ao grupo sem dor (TABELA 16).

TABELA 15 - Escores obtidos como QNIA nos pacientes que desenvolveram dor neuropática em T2(n=09) e T3(n=15) e comparação aos indivíduos que não desenvolveram dor neuropática no braço longitudinal (n=40)

Escore QNIA	T2 (n=09)	Valor p* <0,05	T3 (n=15)	Valor p* <0,05
Escore total (0-190) mediana (min-max)	24(6-90)	0,004	51(8-97)	0,001
Escore subescala MMII (0-90) mediana (min-max)	14(0-46)	0,004	16(0-51)	<0,001
Escore subescala MMSS (0-100) mediana (min-max)	3(0-15)	0,034	6(0-28)	0,010
Escore subescala sintomas orofaciais (0-100) mediana (min-max)	8(0-34)	0,026	11(0-42)	0,001

Nota: p<0,05. * Teste de Mann Whitney.

TABELA 16 - Escores de perdas sensitivas detectadas pelos MSW em pacientes que desenvolveram dor neuropática em T2(n=9) e T3 (n=15) e comparação aos indivíduos que não desenvolveram dor neuropática no braço longitudinal (n=40)

Escore MSW	T2 (n=9)	Valor p* <0,05	T3 (n=15)	Valor p* <0,05
Escore total (0-184) (mediana) (min-max)	13(4-60)	0,924	23(4-49)	0,222
Escore MMII (0-100) (mediana) (min-max)	10(4-38)	1,000	19(4-40)	0,053
Escore MMSS (0-84) (mediana)(min-max)	1(0-22)	1,000	3(0-21)	0,658

Nota: p<0,05. * Teste de Mann Whitney.

5.2.1.4 Possíveis preditores sócio demográficos e clínicos para desenvolvimento de dor neuropática em pacientes tratados com antineoplásico potencialmente neurotóxicos

A tabela 17 apresenta o perfil sócio-demográfico dos indivíduos que desenvolveram dor neuropática em T2(n=9) e T3 (n=15) e a comparação com os pacientes que não desenvolveram dor neuropática nos respectivos tempos do braço longitudinal (n=40). No T3, os pacientes com dor neuropática eram cerca de 11 anos mais jovens do que aqueles que não apresentaram o quadro, sendo essa diferença estatisticamente significativa.

Na comparação do perfil clínico entre indivíduos com e sem dor neuropática em T2 e T3, verificamos associações significativas no T2 e esvaziamento axilar ($p=0,039$), capacidade funcional ($p=0,025$) e depressão ($p=0,040$). No T3, houve associação significativa entre a presença de dor neuropática e o número de ciclos de quimioterapia ($p=0,022$), esvaziamento axilar ($p=0,046$), comorbidades ($p=0,042$), capacidade funcional ($p=0,006$) e escore total da escala HAD ($p=0,043$), sugerindo serem estes possíveis preditores de dor neuropática na amostra avaliada (TABELA 18).

Dessa forma modelos multivariados foram testados respectivamente para o T2 e T3.

Para T2, foram incluídas as variáveis: situação de trabalho, esvaziamento axilar, tipo de protocolo, capacidade funcional, escore total ansiedade, escore total de depressão, escore MMSS QNIA, escore MMII QNIA e escore sintomas orofaciais QNIA. Apenas a variável escore MMSS QNIA permaneceu no modelo ($p=0,048$; OR=1,122, IC95%=1,001 – 1,258). Nesse sentido, o aumento em um ponto na intensidade ou frequência dos sintomas em MMSS, aumenta em 12% a chance de desenvolver dor neuropática.

Em T3, o modelo incluiu: idade, protocolo, tipo de antineoplásico, tipo de câncer, número de ciclos, capacidade funcional, esvaziamento axilar, comorbidades, escore total ansiedade, escore total de depressão, escore MMSS QNIA, escore MMII QNIA e escore sintomas orofaciais QNIA. Nesse modelo, permaneceu a variável escore sintomas orofaciais QNIA ($p=0,005$; OR=1,220, IC 95%=1,063-1,401). Identificou-se, portanto, que o aumento de uma, unidade seja na frequência ou intensidade dos sintomas orofaciais entre 30 a 60 dias após o tratamento antineoplásico aumenta em 22% a chance de ter dor neuropática pós tratamento antineoplásico.

TABELA 17 - Perfil sócio-demográfico dos pacientes que desenvolveram dor neuropática nos T2(n=9) e T3 (n=15) e comparação com aqueles que não desenvolveram dor neuropática nos respectivos tempos do braço longitudinal (n=40)

Parâmetros		T2			T3		
		Com dor neuropática (n=9) n(%)	Sem dor Neuropática (n=31) n(%)	Valor p (p<0.05)	Com dor neuropática (n=15) n(%)	Sem dor Neuropática (n=25) n(%)	Valor p (p<0.05)
Idade (anos)							
Mediana (min-max)		54(33-64)	53(39-80)	0,465 [‡]	46(33-70)	57(45-80)	0,004[‡]
Gênero	Feminino	8(93,3%)	24(77,4%)	0,655 [•]	14(93,3%)	18(72%)	0,219 [•]
	Masculino	1(11,1%)	7(22,6%)		1(6,7%)	7(28%)	
Estado civil	Solteiro	5(16,1%)	5(22,2%)	0,670 [•]	3(20%)	4(16%)	0,673 [•]
	Casado	4(44,4%)	16(51,6%)		6(40%)	14(56%)	
	Separado	1(11,1%)	7(22,6%)		3(20%)	5(20%)	
	Viúvo	2(22,2%)	3(9,7%)		3(20%)	2(8%)	
Escolaridade (anos)							
Mediana(min-max)		8(2-12)	8(3-20)	0,594 [‡]	8(2-18)	8(3-20)	0,391 [‡]
Situação de trabalho	Desempregado	1(11,1%)	4(12,9%)	0,163 [•]	1(6,7%)	3(12%)	0,384 [•]
	Ativo em período parcial	00	3(9,7%)		2(13,3%)	1(4%)	
	Ativo em período integral	1(11,1%)	5(16,1%)		1(6,7%)	5(20%)	
	Aposentado	00	6(19,4%)		1(6,7%)	5(20%)	
	Licenciado temporariamente	7(77,8%)	13(41,9%)		10(66,7%)	10(40%)	
Consumo de cigarro	Nunca fumou	6(66,7%)	15(48,4%)	0,684 [•]	8(53,3%)	13(52%)	0,546 [•]
	Fuma atualmente	2(22,2%)	5(16,1%)		1(6,7%)	5(20%)	
	Fumou no passado mas não fuma atualmente	1(11,1%)	11(35,5%)		6(49%)	7(28%)	
Consumo de álcool	Nunca bebeu	4(44,4%)	15(48,4%)	0,768 [•]	6(40%)	13(52%)	0,679 [•]
	Consome álcool atualmente	2(22,2%)	4(12,9%)		2(13,3%)	4(16%)	
	Consumiu no passado mas não atualmente	3(33,3%)	12(38,7%)		7(46,7%)	8(32%)	
Religião	Católica	6(66,7%)	15(48,4%)	0,560 [•]	7(46,7%)	13(52%)	0,827 [•]
	Evangélica	3(33,3%)	15,48,4%)		7(46,7)	11(44%)	
	Espírita	00	1(3,2%)		1(6,7%)	1(4%)	

Nota: * Teste qui-quadrado; [‡]Teste de Mann Whitney, [•]Teste exato de Fisher.

TABELA 18 - Perfil clínico dos pacientes que desenvolveram dor neuropática nos T2(n=9) e T3 (n=15) e comparação (*valor p*) com aqueles que não desenvolveram dor neuropática no braço longitudinal (n=40)

Parâmetros		T2			T3		
		Com dor neuropática (n=9) n(%)	Sem dor Neuropática (n=31) n(%)	Valor p (p<0.05)	Com dor neuropática (n=15) n(%)	Sem dor Neuropática (n=25) n(%)	Valor p (p<0.05)
Tipo de antineoplásico	Paclitaxel	7(77,8%)	17(54,8%)	0,0,500*	11(73,3%)	13(52%)	0,182*
	Oxaliplatina	2(22,2%)	11(35,5%)		2(13,3%)	11(44%)	
	Docetaxel	00	3(9,7%)		2(13,3%)	1(4)	
Número de doses		6(4-9)	6(3-9)	0,483‡	7(4-9)	6(3-9)	0,632‡
Mediana (min-max)							
Número de ciclos		2(2-3)	3(2-7)	0,276‡	3(2-7)	2(2-7)	0,022‡
Mediana (min-max)							
Tipo de câncer	Mama	7(77,8%)	19(61,3%)	0,759*	13(86,7%)	13(52%)	0,059*
	Colorretal	2(22,2%)	17(35,5%)		2(13,3%)	11(44%)	
	Pulmão	00	1(3,2%)		00	1(4%)	
Esvaziamento axilar	Presente	7(77,8%)	10(32,3)	0,039*	9(60%)	8(32%)	0,046*
	Ausente	00	8(25,8%)		4(26,7%)	4(16%)	
	Não se aplica	2(22,7%)	13(41,9%)		2(13,3%)	13(52%)	
Estadiamento	II	2(22,2%)	8(25,8%)	1,000*	6(40%)	4(16%)	0,269*
	III	4(44,4%)	13(41,9%)		5(33,3%)	12(48%)	
	IV	3(33,3%)	10(32,3%)		4(26,7%)	9(36%)	
Metástases	Presente	3(33,3%)	10(32,3%)	1,000*	4(26,6%)	9(36%)	0,730*
	Ausente	6(66,7%)	21(67,7%)		11(73,3%)	16(64%)	
Comorbidades	Presente	7(77,8%)	19(61,3%)	0,630*	12(80%)	14(56%)	0,042*
	Ausente	2(22,2%)	12(38,7%)		3(20%)	11(44%)	
Uso domiciliar de medicamentos	Sim	5(55,6%)	19(61,3%)	0,711*	10(66,7%)	15(60%)	0,336
	Não	4(44,4%)	12(38,7%)		5(33,3%)	10(40%)	
Índice de Desempenho Diário (PS ECOG:0-4)	0	3(33,3%)	23(74,2%)	0,025*	6(40%)	20(80%)	0,006*
	1	5(55,6%)	5(16,1%)		8(53,3%)	2(8%)	
	2	1(11,1%)	3(9,7%)		1(6,7%)	3(12%)	

TABELA 18 - Perfil clínico dos pacientes que desenvolveram dor neuropática nos T2(n=9) e T3 (n=15) e comparação (*valor p*) com aqueles que não desenvolveram dor neuropática no braço longitudinal (n=40)

(conclusão)

Parâmetros	T2			T3		
	Com dor neuropática (n=9) n(%)	Sem dor Neuropática (n=31) n(%)	Valor p (p<0.05)	Com dor neuropática (n=15) n(%)	Sem dor Neuropática (n=25) n(%)	Valor p (p<0.05)
Ansiedade e depressão (Escala HAD)						
Escore total (0-42) mediana (min-max)	12(4-20)	6(0-26)	0,036[‡]	9(1-23)	4(0-25)	0,043[‡]
Escore Subescala Ansiedade (0-21) mediana (min-max)	6(1-13)	3(0-15)	0,110 [‡]	5(0-12)	1(0-14)	0,088 [‡]
Escore Subescala Depressão (0-21) mediana (min-max)	6(3-10)	3(0-14)	0,040[‡]	4(0-11)	3(0-13)	0,100 [‡]

Nota: * Teste qui-quadrado; [‡]Teste de Mann Whitney, [•] Teste exato de Fisher.

5.2.2 Braço transversal: avaliação da persistência da dor neuropática 6 a 9 meses pós tratamento

Para obtenção da amostra deste braço, foi necessário analisar 160 prontuários de pacientes elegíveis. Foram excluídos 114 (71,3%), por diferentes razões (TABELA 19). Foi possível incluir, entre os meses de abril e dezembro de 2013, 46 pessoas. Entretanto, duas delas foram excluídas após aceite e avaliação, ambas por diagnóstico de artrite reumatoide, dias após a inclusão. Dessa forma, a amostra conta com 44 pacientes que terminaram quimioterapia (FIGURA 7)

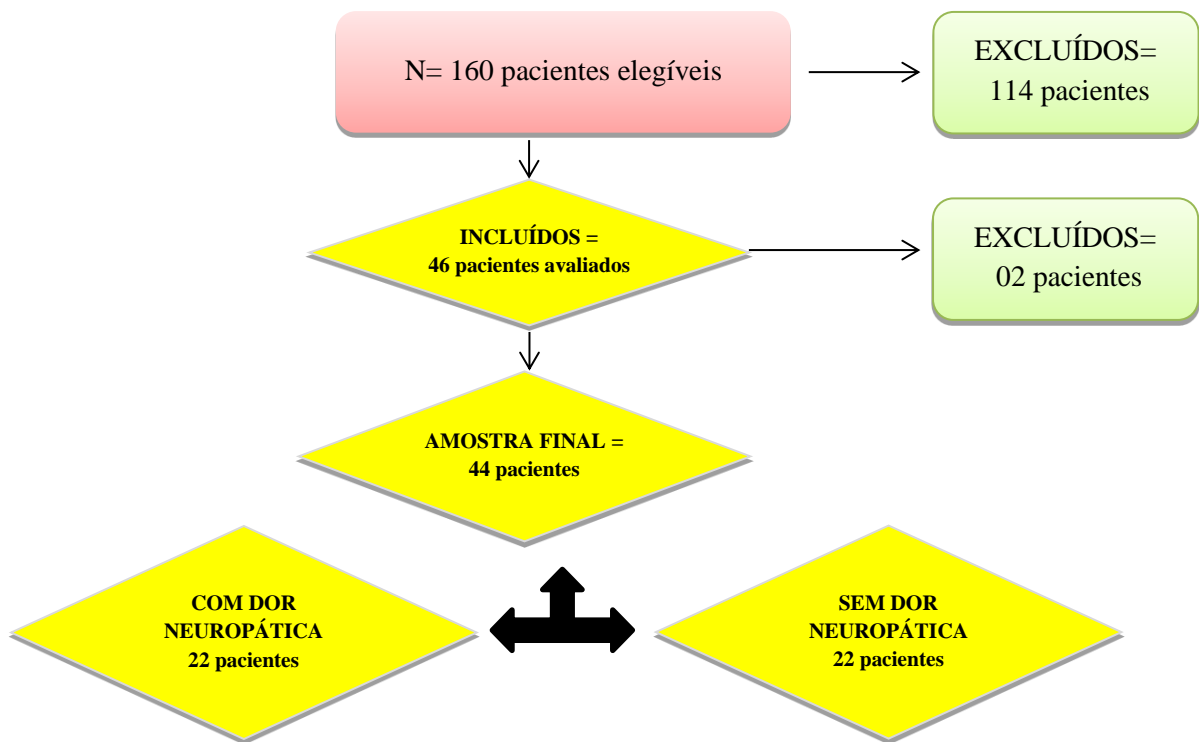


FIGURA 7 - Fluxograma de inclusões, exclusões no estudo transversal de avaliação da persistência da dor neuropática pós quimioterapia

TABELA 19 - Motivos de não inclusão de pacientes que haviam sido tratados com os antineoplásicos elegíveis. Estudo transversal de avaliação da NPIQ (N=160)

CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	n(%)
Artrose/Artrite em MMII e MMSS	2 (1,25%)
Diabetes	23 (14,4%)
Doença neurológica	04*(2,5%)
Etilismo crônico	18(11,25%)
Insuficiência Adrenal	1 (0,63%)
Nefropatia	2(1,25%)
Óbito	5 (3,2%)
Déficit cognitivo	9(5,6%)
PS \geq 3	21(13,1%)
Uso contínuo de corticoides	6(3,75%)
Período de término do protocolo não atendia ao período determinado (abril a dezembro de 2013)	23(14,4%)
TOTAL DE EXCLUSÕES	114 (71,3%)

*Excluídos por Acidente Vascular Encefálico (AVE).

5.2.2.1 Caracterização da amostra

A amostra total (44 pacientes) foi composta por pessoas com idade entre 27 e 78 anos (mediana=54 anos); predominantemente do sexo feminino (84,1%, n=37); casadas (59,1%, n=26); que tiveram até 2 filhos (54,5%, n=24); de baixa escolaridade, uma vez que 59,1%(n=26) ou não estudaram ou estudaram no máximo até 8 anos de suas vidas. A maioria se autodenominava católica (54,5%, n= 24).

Não fumantes representaram 95,5% (n=42) e que nunca fumaram 68,2% (n=30). O não consumo de álcool foi referido por 88,6% (n=39), todos obtendo CAGE de zero (0).

A maioria fez tratamento com paclitaxel (65,9%, n=29) e os demais com oxaliplatina (34,1%, n=15). O câncer de mama predominou (61,4%%, n=27), seguido por câncer colorretal (31,8%, n=14), sem doença metastática (61,5%, n=27), e a maioria deles apresentava outras comorbidades (68,2%, n=30), com destaque para a hipertensão arterial sistêmica (HAS). 90,9%, (n=40) fazia uso domiciliar de medicamentos. O índice de desempenho diário de ECOG mostrou que 47,7% (n=21) das pessoas mostravam-se totalmente ativas em seu cotidiano, com poucas evidências de doença oncológica (PS=1). Entretanto, 79,5% (n=35) relatou que nos 7 dias que antecederam a avaliação sentiram alguma dor, em diferentes localizações.

5.2.2.2 Dor neuropática x características sócio-demográficas e clínicas

A amostra foi subdividida em grupos com dor e sem dor neuropática, ambos com 22 voluntários. A definição do grupo foi realizada antes do início dos testes, a partir de relato espontâneo de disestesia dolorosa em extremidades. Para confirmar tal informação, a investigadora utilizava, então, o questionário de dor de McGill. Com isto, constatou-se que 50% (n=22) tinham dor neuropática, e 50% não tinham.

A tabela 20 apresenta a comparação do perfil sócio-demográfico entre os grupos. Nota-se um perfil semelhante entre eles, pois não houve diferenças estatisticamente significativas para a maioria das variáveis analisadas, salvo pela escolaridade. Os pacientes sem dor neuropática estudaram mais do que aqueles que afirmaram tal dor. O grupo sem dor estudou de 3 a 12 anos (mediana de 9 anos), sendo que a metade teve mais de 11 anos de estudo (50%, n=11). Em contrapartida, entre aqueles que relataram dor neuropática o tempo

de estudo variou de 0 a 13 anos (mediana de 5,5) e apenas 22,7% (n=5) estudaram mais de 11 anos.

Para as variáveis clínicas também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (TABELA 21). Sintomas auto-relatados de NPIQ foram identificados em todos os pacientes do grupo com dor neuropática ao contrário de 50% (n=11) daqueles sem dor ($p<0,001$). Os sintomas frequentemente relatados eram de dormência e formigamentos em mãos, pés, bem como dificuldade para perceber texturas. Tais sintomas ocorriam independente do tipo de antineoplásico ao qual a pessoa era exposta, nesse caso, oxaliplatina ou paclitaxel. Além disso, o tipo de protocolo antineoplásico adotado não diferenciou os grupos quanto à presença ou não de dor neuropática ($p=0,348$).

Os níveis séricos de vitamina B12 foram avaliados para descartar sua influência nos sintomas de dor neuropática e NPIQ. Os resultados indicaram que nenhum paciente apresentava deficiência e, em geral, os níveis séricos mostraram-se estatisticamente semelhantes entre os grupos ($p=0,341$).

Ao exame físico neurológico, nenhum dos testes mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

TABELA 20 - Comparação do perfil sócio-demográfico de pacientes oncológicos com e sem dor neuropática após 6 a 9 meses de tratamento (n=44)

Parâmetros	Sem dor neuropática (n=22) n(%)	Com dor neuropática (n=22) n(%)	Total (n=44) n(%)	Valor p (p<0.05)
Idade(anos) mediana (min-max)	57 (33-78)	54 (27-75)	54(27-78)	0,456‡
Gênero				1.000†
Feminino	18 (81.8%)	19 (86.4%)	37(84,1%)	
Masculino	4 (18.20%)	3(13.6%)	7(15,9%)	
Estado civil				0.763*
Solteiro	6(27.3%)	6 (27.3%)	12(27,3%)	
Casado	12(54.5%)	14 (63,3%)	26(59,1%)	
Separado	04(18.20%)	2 (9.00%)	06(13,6%)	
Escolaridade (anos) mediana (min-max))	9 (3-12)	5,5 (0-13)	8(0-13)	0,029‡
Situação de trabalho				0.848†
Desempregado	1(4,5%)	1(4,5%)	02(4,5%)	
Ativo em período parcial	2(9.00%)	4 (18.20%)	06(13,6%)	
Ativo em período integral	9(40.9%)	7(31.8%)	16(36,4%)	
Aposentado	0(0.)	1(4,5%)	01(2,3%)	
Licenciado temporariamente	10(45.5%)	9(40.9%)		
Fumante atual				1.000†
Sim	1 (4.5%)	1(4.5%)	02(4,5%)	
Não	21(95.5%)	21(95.5%)	42(95,5%)	
Fumante no passado				0.195*
Sim	5(22.7%)	9(40.9%)	14(31,8%)	
Não	17(77.3%)	13(59.1%)	30(68,2%)	
Consumo de álcool atual				1.000†
Sim	2(9.1%)	3(13.6%)	05(11,4%)	
Não	20 (90.9%)	19(86.4%)	39(88,6%)	
Consumo de álcool no passado				0.210*
Sim	10(45.5%)	6(37.3%)	16(36,6%)	
Não	12(54,5%)	16(72.7%)	28(63,6%)	
Religião				0.621†
Católica	11(50%)	13(59.1%)	24(54,5%)	
Evangélica	5(22.7%)	3(13.6%)	08(18,2%)	
Espírita	3(13.6%)	1(4.5%)	04(9,1%)	
Não responderam	3(13.6%)	5(22.7%)	08(18,2%)	

Fonte: Dados do estudo. *Teste qui-quadrado; †Teste exato de Fischer; ‡Teste de Mann Withney.

TABELA 21 - Comparação do perfil clínico de pacientes oncológicos com e sem dor neuropática após 6 a 9 meses de tratamento (n=44)

Parâmetros	Sem dor neuropática (n=22) n(%)	Com dor neuropática (n=22) n(%)	TOTAL (n=44) n(%)	Valor p (p<0.05)
Tipo de antineoplásico				0.340*
Paclitaxel	9 (40.9%)	6(27.3%)	15(34,1%)	
Oxaliplatina	13(59.1%)	16(72.7%)	29(65,9%)	
Tipo de câncer				0.327†
Mama	12(54.5%)	14(53.6%)	26(59,1%)	
Colorretal	9(40.9%)	5(22.7%)	14(31,8%)	
Outros	1(4,5%)	3(13.6%)	4(9,1%)	
Estadiamento				0.583‡
II	3(13,6%)	6(27,3%)	9 (20,5%)	
III	10(45,5%)	9(40,9%)	19(43,2%)	
IV	6(27,3%)	4(18,2%)	10(22,7%)	
Não informado	2(9,1%)	2(9,1%)	4(9,1%)	
Metástases				0.389*
Presente	9(40,9%)	6(27,3%)	15(34,1%)	
Ausente	11(25%)	13(59,1%)	24(54,5%)	
Comorbidades				0.843‡
Hipertensão	9(40,9%)	10(45,5%)	19(43,2%)	
Doenças Psiquiátricas	1(4,5%)	1(4,5%)	02(4,5%)	
Nenhuma	6(27,3%)	8 (36,4%)	14(31,8%)	
Outras	4(18,2%)	2(9,1%)	6(13,6%)	
Uso domiciliar de medicamentos				0.108†
Sim	18(81,8%)	22 (100%)	40(90,9%)	
Não	4(18,2%)	0(0,0)	4(9,1%)	
Índice de Desempenho Diário (PS ECOG:0-4)				0.715†
0	12 (54,5%)	9 (40,9%)	21(47,7%)	
1	7 (32,8%)	9 (40,9%)	16(36,4%)	
2	3 (13,6%)	4 (18,2%)	07(15,9%)	
Ansiedade e depressão (Escala HAD)				
Score total mediana (min-max)	8 (0-24)	11,5 (1-29)		0.279‡
Subescala Ansiedade mediana (min-max))	4 (0-12)	5,5 (0-18)		0.423‡
Subescala Depressão mediana (min-max)	4 (0-17)	6 (0-15)		0.346‡

Nota: *Teste qui-quadrado; †Teste exato de Fischer; ‡Teste de Mann Withney.

5.2.2.3 Perfil de dor identificado 6 a 9 meses pós tratamento antineoplásico

Todos os pacientes do grupo com dor neuropática informaram dores localizadas bilateralmente em MMII (72,7%, n=16), em MMSS (22,7%, n=5) ou em ambas as extremidades (n=1; 4,5%). Outras dores como as nociceptivas e inflamatórias também foram relatadas por esse grupo especialmente no tórax, na região da mama e axila acometida pelo câncer, bem como no braço correspondente. O grupo sem dor neuropática também relatou dores, porém de caráter não neuropático (59,1%; n=13). Nesse caso, especialmente o tórax, nas proximidades da mama ou axila acometida pelo câncer, e ainda no braço correspondente à lesão tumoral ou pós operatório de esvaziamento axilar foram os locais mais frequentemente citados (40,1%, n=9).

Dentre as características de sensibilidade da dor, pacientes com quadro de dor neuropática a caracterizaram especialmente como tipo sensível (63,6%, n=14), cãibra (54,5%, n=12), surda (54,5%, n=12), formigamento (50%, n=11) ou latejante (54,5%, n=12). Na avaliação de características afetivas da dor, os pacientes informaram que elas são, em geral, cansativas (72,7%, n=16) e enjoadas (n=90,1%, n=20). A intensidade da dor também foi superior nesse grupo, com predomínio de dores moderadas ou intensas (86,4%, n=19; p=0,010). A experiência de dor foi definida como desconfortante. Todos os índices de dor identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos (TABELA 22).

No caso do grupo sem dor neuropática, constatou-se o predomínio de dores sensíveis (54,5%, n=12) e/ou tipo pontada (40,9%, n=9). Tais dores também foram descritas como enjoadas (50%, n=11) e cansativas (45,5%, n =10).

TABELA 22 - Comparação dos índices de dor em pacientes oncológicos com e sem dor neuropática após 6 a 9 meses de tratamento (n=44)

Parâmetros		Com dor neuropática (n=22)		Sem dor neuropática (n=22)		TOTAL (n=44)	Valor p (<0,05)
		n	%	n	%	n(%)	
Relata dor após aplicação de McGill	Sim	22	100,0	13	59,1	35(79,5%)	0,001*
	Não	0	0,0	9	40,9	09(20,5%)	
Intensidade da dor presente (EVA)							0.010*
	Sem dor	0	0,0	9	40,9	09(20,5%)	
	Leve	3	13,6	2	9,1	05(11,4%)	
	Moderada	12	54,5	7	31,8	19(43,2%)	
	Intensa	7	31,8	4	18,2	11(25%)	
	EVA (0-10) mediana (min-max)	5,5 (3-8)		4 (0-8)			0.034†
Avaliação de toda a experiência de dor							0.003†
	Ausência de dor	0	0	9	40,9	09(20,5%)	
	Mínima	2	9,1	3	13,6	05(11,4%)	
	Desconfortante	15	68,2	7	31,8	22(50%)	
	Penosa	3	13,6	2	9,1	05(11,4%)	
	Horrível	2	9,1	1	4,5	03(6,8%)	
Índice de Dor	Sensorial (0-33)						0.004†
	Média, DP (Mín-Máx)	9 (2-26)		3 (0-31)			
	Afetiva (0 -12)						0.001†
	Média, DP (Mín-Máx): Total (0 - 45)	4,5 (0-12)		1 (0-12)			
	Mínimo:	13 (3-38)		6 (0-43)			0.002†
	Máximo						

Nota: *Teste exato de Fisher; †Teste de Mann Whitney.

5.2.2.4 Avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia utilizando o QNIA pós 6 a 9 meses de tratamento antineoplásico em pacientes com e sem dor neuropática

A aplicação do QNIA confirma que todos os pacientes do grupo com dor neuropática têm sintomas de NPIQ, com destaque para o MMII, cuja diferença na frequência de sintomas foi estatística significativa entre os grupos (p=0,009) (TABELA 23).

TABELA 23 - Presença de sintomas de NPIQ em pacientes pós quimioterapia neurotóxica com e sem dor neurotóxica (n=44)

Parâmetros	Com dor neuropática (n=22)		Sem dor neuropática (n=22)		TOTAL n(44) n(%)	Valor p (<0,05)
	n	%	n	%		
Presença de Parestesia ou disestesia em MMII						0.009*
	Sim	22	100,0	15	68,2	37(84,1%)
	Não	0	0	7	31,8	07(15,9%)
Presença de Parestesia ou disestesia em MMSS						0.132*
	Sim	20	90,9	7	68,2	27(61,4%)
	Não	2	9,1	15	31,8	17(38,6%)
Presença de Parestesia ou disestesia orofacial						0.122 [†]
	Sim	16	72,7	11	50,0	27(61,4%)
	Não	6	27,3	11	50,0	17(38,6%)

Nota:*Teste exato de Fisher; [†] Teste qui-quadrado.

Quanto ao tipo dos sintomas relatados nota-se que houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para os sintomas de formigamento ($p=0,015$), dificuldade em perceber a diferença entre superfícies ásperas e lisas ($p=0,031$), dificuldade para perceber superfícies quentes ($p=0,039$), sensação de queimação espontânea nos pés ($p=0,003$) e sensação de peso nas pernas ($p=0,030$). Em todos esses sintomas, típicos da dor neuropática, pacientes desse grupo foram mais frequentemente acometidos, especialmente quanto ao formigamento (72,8%, $n=16$) e sensação de peso nas pernas (77,3%, $n=17$).

Em MMSS, nota-se que sintomas de NPIQ estão presentes em ambos os grupos de forma semelhante. É importante destacar que os grupos se diferenciam estatisticamente quanto ao relato de queimação ou desconforto nas mãos e dificuldade em identificar objetos com as mãos, respectivamente presente em 63,4% ($n=14$; $p=0,031$) e 50% ($n=11$; $p=0,026$) do grupo com dor neuropática. Na avaliação de sintomas orofaciais não identificamos, na amostra avaliada, diferenças estatisticamente significativas para nenhum deles. Entretanto, os sintomas mais frequentemente relatados para ambos os grupos foram desconforto nos olhos, sensação de choque ou dor nas costas e dificuldade para respirar.

A tabela 24 apresenta os resultados do QNIA por meio dos escores totais em cada subescala e no instrumento total. Percebe-se que pacientes com dor neuropática, além de apresentarem maior variabilidade de sintomas de NPIQ, também relatam maior frequência e intensidade, o que impacta diretamente nas atividades de vida diária e conseqüentemente em sua funcionalidade. Nota-se também que MMII são mais gravemente acometidos.

A avaliação por graus de neuropatia reflete também significativo comprometimento funcional dos pacientes com dor neuropática (TABELA 25). Nesse grupo 86,4% (n=19) apresentaram graus 3 (Dor ou desconforto funcional que interferem nas AVD) ou 4 (sintomas persistentes e incapacitantes) de NPIQ.

Importante destacar que, na amostra total, apenas 11,4% (n=5) não apresentaram quadro de NPIQ, segundo o QNIA, obtendo-se por esse instrumento uma prevalência de 88,6%(n=39).

TABELA 24 - Escores totais obtidos com as respostas do QNIA aplicado em pacientes pós quimioterapia neurotóxica com e sem dor neuropática (n=44)

ESCORE QNIA	Com dor neuropática (n=22)	Sem dor neuropática (n=22)	Valor p*
Escore total (0-190) mediana (min-max)	81,5 (21-161)	26 (0-123)	<0,001
Escore subescala MMII (0-90) mediana (min-max)	40,5 (9-71)	14 (0-37)	<0,001
Escore subescala MMSS (0-100) mediana (min-max)	28 (0-70)	9 (0-69)	0.013
Escore subescala sintomas orofaciais (0-100) mediana (min-max)	13 (0-53)	5 (0-51)	0.011

Nota: *Teste de Mann Whitney.

TABELA 25 - Graus de neuropatia periférica detectados pelo QNIA aplicado em pacientes com e sem dor neuropática após quimioterapia neurotóxica (n=44)

Parâmetros	Com dor neuropática (n=22)		Sem dor neuropática (n=22)		TOTAL (n=44)	Valor p* (<0,05)
	n	%	n	%		
Graus de neuropatia	0	0	5	22,7	05 (11,4%)	0,019
	1	0	2	9,1	03(9,1%)	
	2	3	5	22,7	07(15,9%)	
	3	3	3	13,6	06(13,6%)	
	4	16	7	31,8	11(25%)	

Nota: *Teste exato de Fisher.

5.2.2.5 Avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia utilizando os MSW pós 6 a 9 meses de tratamento antineoplásico em pacientes com e sem dor neuropática

Na avaliação com os MSW, um paciente do grupo sem dor neuropática não realizou o teste. Neste braço do estudo, nota-se que, ao contrário do que foi identificado no braço longitudinal, as perdas sensitivas no grupo com dor neuropática foram significativamente maiores comparado ao grupo sem dor neuropática (TABELA 26). Isso parece indicar que embora os monofilamentos não sejam ideais para avaliação de dor neuropática, perdas sensitivas leves poderiam indicar o aparecimento da dor induzida por quimioterapia. Entretanto, a análise de risco de incapacidade (Tabela 27) mostrou que as perdas sensitivas que ocorreram nos grupos não foram significativas o suficiente para induzir a maior frequência de risco de incapacidade no grupo com dor neuropática, ao mesmo tempo em que os graus de perdas sensitivas 6-9 meses pós tratamento também não foram diferentes entre os grupos (TABELA 28). Esse achado sugere que os MSW não seriam instrumentos apropriados para avaliação da dor neuropática. A prevalência de NPIQ pós tratamento identificada por meio desse instrumento foi de 62,8%(n=27), considerando o parâmetro validado no presente estudo (perda sensitiva \geq 2) . Além disso, constatou-se que no grupo sem dor neuropática 47,6% (n=10) não tinha qualquer sintoma NPIQ, enquanto os outros 52,4% (n=11) apresentavam sintomas não dolorosos de NPIQ.

Foi realizada também análise ponto a ponto para identificar quais regiões e nervos poderiam ser mais frequentemente acometidos tardiamente pela NPIQ. Nas mãos, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para nenhum dos pontos avaliados. Nos pés, nota-se que pacientes com dor neuropática apresentaram alterações mais graves e estatisticamente significativas nos pontos 8 e 9 do pé direito, os quais correspondem respectivamente aos nervos sural e safeno (p=0,025 e p=0,038).

TABELA 26 - Escores obtidos com as respostas dos MSW em pacientes com e sem dor neuropática 6-9 meses após quimioterapia neurotóxica (n=43)

ESCORE MSW	Com dor neuropática (n=22)	Sem dor neuropática (n=21)*	Valor p** (p<0,05)
Escore total (0-184) (mediana) (min-max)	34 (0-92)	14 (0-105)	0,010
Escore MMII (0-100) (mediana) (min-max)	23(0-58)	11(0-64)	0,019
Escore MMSS (0-84) (mediana)(min-max)	6 (0-39)	2 (0-41)	0,018

Nota: *Um paciente não realizou o teste. **Teste de Mann Whitney.

TABELA 27 - Risco de incapacidade em pacientes com e sem dor neuropática 6-9 meses após a quimioterapia neurotóxica (n=43)

Parâmetros	Com dor neuropática (n=22) n(%)		Sem dor neuropática (n=21)* n(%)		TOTAL (n=43) n(%)	Valor p** (p<0,05)
Risco de incapacidade						0,087
0 (Sem risco de incapacidade)	6	(27,3)	10	(47,6)	16 (37,2)	
1 (Risco de incapacidade)	16	(72,7)	11	(52,4)	27 (62,8)	

TABELA 28 - Graus de perda sensitiva detectados pelo MSW aplicado em pacientes com e sem dor neuropática 6-9 meses após quimioterapia neurotóxica (n=43)

Parâmetros	Com dor neuropática (n=22) n %		Sem dor Neuropática* (n=21) n %		TOTAL n=43 n %	Valor p* (<0,05)
Graus de perda sensitiva						0,309
0	0	0	2	09,5	02 (4,5%)	
1	6	27,3	8	38,1	14(32,6%)	
2	6	27,3	6	28,6	12(27,9%)	
3	10	45,5	5	23,8	15(34,9%)	
4	0	0	0	0	00 (0,0)	

Nota: *Teste exato de Fisher. Nota:*Um paciente não realizou o teste. *Teste qui-quadrado.

5.2.2.6 *Análise dos preditores de persistência de dor neuropática*

Para elaboração do modelo de regressão, foram incluídas as variáveis escolaridade, uso de medicamentos em regime domiciliar, consumo de álcool no passado, consumo de cigarro no passado, escore de MMSS QNIA, escore de MMII QNIA, escore da subescala de sintomas orofaciais, escore MSW MMII e escore MSW MMSS. Apenas a variável escore de sintomas MMII QNIA se manteve ao final do modelo, indicando ser este um preditor de persistência tardia de dor neuropática ($p=0,003$). Identificou-se que o aumento de uma unidade seja na frequência ou intensidade dos sintomas de MMII 6 a 9 meses pós tratamento antineoplásico aumenta em 17% a chance de persistência da dor neuropática.

5.2.2.7 *Avaliação da qualidade de vida 6-9 meses após quimioterapia potencialmente neurotóxica (FACT-GOG Ntx)*

Os resultados apontam que pessoas com dor neuropática têm piores índices de qualidade de vida (TABELA 29). Porém, os grupos se diferenciaram em especial na subescala de bem estar físico e neurotoxicidade. O índice total de qualidade de vida, o qual mostra a relação entre todas as subescalas também mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos ($p=0,006$).

Contudo, embora a escala de bem estar funcional não tenha mostrado diferenças significativas entre os grupos, o índice de qualidade de vida TOI (*Trial Outcome Index*) reflete a relação entre bem estar físico, neurotoxicidade e bem estar funcional ($p=0,001$). Nota-se, portanto, que mesmo após a interrupção do tratamento antineoplásico, pacientes ainda sentem seu impacto especialmente quanto à sua funcionalidade, fato que se reflete diretamente na qualidade de vida global.

TABELA 29 - Avaliação da qualidade de vida utilizando o FACT-GOG/Ntx em pacientes 6-9 após quimioterapia antineoplásica neurotóxica (n=44)

Parâmetros	Com dor neuropática (n=22)	Sem dor neuropática (n=22)	Valor p*
Subescala de bem estar físico (0-28) Mediana (min-max)	19(8-27)	21(10-28)	0,033
Subescala de bem estar social/familiar (0-28) Mediana (min-max)	18(11-25)	19 (9-28)	0.357
Subescala de bem estar emocional (0-24) Mediana (min-max)	19(9-23)	20 (7-24)	0.328
Subescala de bem estar funcional (0-28) Mediana (min-max)	15,5 (8-25)	20(10-25)	0.161
Subescala de neurotoxicidade (0-44) Mediana (min-max)	27 (3-40)	35 (18-44)	0,001
Índice de qualidade de vida (TOI) (0-100) Mediana (min-max)	63(34-88)	76(46-95)	0,001
Índice de qualidade de vida total (0-108) (FACT-G) Mediana (min-max)	71(38-91)	81(49-98)	0.072
Índice total de qualidade de vida (0-152) (FACT/GOG-Ntx) Mediana (min-max)	98(62-127)	114(83-119)	0,006

Nota: *Teste de Mann Whitney, $p<0,05$.

5.2.2.8 Correlação entre NPIQ detectada pelo QNIA, características clínicas e de qualidade de vida

Na tabela 30, são apresentados os resultados das correlações obtidas entre o QNIA e suas subescalas com os achados de qualidade de vida, dor, depressão e ansiedade.

Foram identificadas correlações moderadas a altas, significativas porém inversas, entre as subescalas do QNIA e seu escore total com a subescala de neurotoxicidade do FACT-GOG/Ntx. Isso indica que à medida que aumentam os sintomas de NPIQ e sua gravidade, piora a qualidade de vida dos pacientes.

Na correlação dos resultados do QNIA e a escala de ansiedade, nota-se uma correlação moderada, significativa e positiva no grupo sem dor neuropática, especificamente nas subescalas de MMSS e MMII. Esse fato mostra que os sintomas de NPIQ coincidem com piores índices de ansiedade e depressão na amostra avaliada.

Na análise do QNIA e índice total de dor em cada grupo, verifica-se correlação moderada, significativa e positiva apenas com a subescala de sintomas orofaciais.

TABELA 30 - Correlação de Spearman entre o QNIA, FACT-GOG/Ntx, McGUILL e HAD em pacientes 6-9 meses pós quimioterapia com e sem dor neuropática (n=44)

PARÂMETROS	QNIA MMII		QNIA MMSS		QNIA OROFACIAL		ESCORE TOTAL QNIA	
	Com dor	Sem dor	Com dor	Sem dor	Com dor	Sem dor	Com dor	Sem dor
Subescala de bem estar físico	Rho (p) 0,117 (0,603)	Rho (p) -0,435 (0,043)	Rho (p) -0,212 (0,343)	Rho (p) -0,238 (0,285)	Rho (p) -0,251 (0,261)	Rho (p) -0,573 (0,005)	Rho (p) -0,107 (0,635)	Rho (p) -0,472 (0,027)
Subescala de bem estar social/familiar	0,249 (0,263)	0,047 (0,837)	-0,240 (0,281)	-0,248 (0,267)	-0,148 (0,510)	0,047 (0,836)	0,030 (0,894)	0,143 (0,526)
Subescala de bem estar emocional	-0,135 (0,548)	-0,302 (0,172)	-0,523 (0,012)	-164 (0,466)	-0,283 (0,202)	-0,510 (0,015)	-0,424 (0,049)	-0,334 (0,128)
Subescala de bem estar funcional	-0,154 (0,493)	-0,053 (0,814)	-0,489 (0,021)	-0,071 (0,754)	-0,111 (0,622)	-0,090 (0,692)	-0,352 (0,108)	-0,023 (0,921)
Subescala de neurotoxicidade	-0,509 (0,016)	-0,879 (<0,001)	-0,826 (<0,001)	-0,775 (<0,001)	0,143 (0,527)	-0,555 (0,007)	-0,606 (0,003)	-0,820 (<0,001)
Índice de qualidade de vida (TOI)	-0,330 (0,133)	-0,762 (<0,001)	-0,734 (<0,001)	-0,600 (0,003)	-0,035 (0,877)	-0,644 (0,001)	-0,523 (0,011)	-0,747 (<0,001)
Índice de qualidade de vida total	-0,018 (0,936)	-0,294 (0,184)	-0,474 (0,026)	-0,085 (0,708)	-0,211 (0,346)	-0,423 (0,05)	-0,298 (0,177)	-0,292 (0,187)
Índice total de qualidade de vida	-0,263 (0,237)	-0,572 (0,005)	-0,713 (<0,001)	-0,364 (0,096)	-0,125 (0,579)	-0,542 (0,009)	-0,510 (0,15)	-0,543 (0,009)
Escore total de depressão e ansiedade	(0,044) (0,847)	0,358 (0,102)	0,428 (0,047)	0,317 (0,150)	0,159 (0,479)	0,452 (0,035)	262 (0,239)	0,397 (0,067)
Índice total de dor	0,306 (0,166)	0,079 (0,727)	0,346 (0,115)	0,007 (0,974)	0,186 (0,407)	0,424 (0,049)	0,369 (0,091)	0,203 (0,365)
Intensidade da dor	0,095 (0,675)	0,065 (0,775)	0,321 (0,145)	-0,124 (0,581)	0,009 (0,968)	0,419 (0,052)	0,166 (0,460)	0,150 (0,506)

Fonte: Dados do estudo. Valor $p < 0,05$.

5.2.2.9 Correlação entre a perda sensitiva detectada pelos MSW e as características clínicas e de qualidade de vida 6-9 meses pós tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico

A tabela 31 apresenta os resultados de correlação entre os MSW e qualidade de vida, dor, ansiedade e depressão e NPIQ identificada pelo QNIA.

Não houve correlação entre a perda sensitiva detectada pelos MSW com sintomas de ansiedade e depressão. Contudo na correlação entre este instrumento e os achados sobre dor, verificamos uma correlação moderada, significativa e inversa em MMII. Isso parece confirmar a hipótese de que à medida que aumentam as perdas sensoriais a percepção de dor diminui, possivelmente decorrente da lesão neural desencadeada pelos antineoplásicos.

Correlação moderada, significativa e positiva entre a subescala de MMII do QNIA tanto com os escores de MMII, MMSS e escore total dos MSW, no grupo com dor neuropática. Isso indica que à medida que pioram as alterações sensitivas em indivíduos com dor, pioram também a frequência e o impacto dos sintomas da NPIQ nas atividades de vida diária dos pacientes.

Verificamos também uma correlação moderada, significativa porém inversa, entre os MSW com a subescala de neurotoxicidade do FACT-GOG/Ntx, no grupo com dor neuropática, fato que indica que a perda sensitiva desenvolvida nessa população diminui a qualidade de vida.

TABELA 31 - Correlação de Spearman entre MSW, FACT_GOT/Ntx, McGILL, HAD e QNIA em pacientes 6-9 meses pós quimioterapia com e sem dor neuropática (n=44)

PARÂMETROS	MMSS		MMII		Score TOTAL MSW	
	Com dor Rho (p)	Sem dor Rho (p)	Com dor Rho (p)	Sem dor Rho (p)	Com dor Rho (p)	Sem dor Rho (p)
Subescala de bem estar físico	-0,192 0,392	0,041 (0,856)	-0,039 (0,863)	0,414 (0,055)	-0,159 0,480	0,226 (0,324)
Subescala de bem estar social/familiar	0,069 (0,759)	-0,198 (0,376)	0,084 (0,711)	-0,037 0,871	0,057 (0,803)	-0,160 (0,489)
Subescala de bem estar emocional	-0,236 (0,291)	0,136 (0,546)	0,082 (0,717)	0,378 (0,083)	-0,070 (0,756)	0,188 (0,416)
Subescala de bem estar funcional	-0,030 (0,893)	-0,100 (0,657)	-0,048 (0,830)	0,159 (0,479)	-0,106 (0,704)	0,088 (0,704)
Subescala de neurotoxicidade	-0,612 (0,002)	-0,378 (0,083)	-0,447 (0,037)	0,001 (0,996)	-0,551 (0,008)	-0,240 (0,294)
Índice de qualidade de vida	-0,444 (0,038)	-0,239 (0,284)	-0,270 (0,225)	0,217 (0,331)	-0,406 (0,061)	-0,011 (0,961)
Índice de qualidade de vida total	-0,167 (0,457)	-0,025 0,913	-0,012 (0,956)	0,293 (0,185)	-0,134 (0,553)	0,116 (0,617)
Índice total de qualidade de vida (incluindo subescala NTX)	-0,407 (0,060)	-0,173 (0,441)	-0,205 (0,359)	0,216 (0,334)	-0,348 (0,112)	-0,019 (0,935)
Escore total de depressão e ansiedade	0,103 (0,647)	0,299 (0,176)	-0,095 (0,674)	-0,137 (0,544)	0,012 (0,957)	0,118 (0,610)
Índice Total de dor	0,276 (0,214)	-0,166 (0,460)	-0,100 (0,658)	-0,517 (0,014)	0,071 (0,753)	-0,400 (0,072)
Intensidade da dor	0,268 (0,229)	-0,206 (0,357)	0,004 (0,987)	-0,546 (0,009)	0,121 (0,591)	-0,440 (0,046)
QNIA Escore total	0,324 (0,141)	0,269 (0,226)	0,326 (0,139)	-128,0 (0,571)	0,373 (0,087)	0,133 (0,566)
Qnia MMII	0,516 (0,014)	0,396 (0,068)	0,571 (0,006)	-0,008 (0,973)	0,581 (0,005)	0,262 (0,252)
Qnia MMSS	0,394 (0,070)	0,323 (0,143)	0,332 (0,131)	0,043 (0,851)	0,404 (0,062)	0,273 (0,231)

Nota: Valor $p < 0,05$.

6 DISCUSSÃO

Os resultados dessa pesquisa confirmam que a NPIQ é um problema altamente prevalente em indivíduos expostos a taxanes e oxaliplatina tanto durante o tratamento, quanto tardiamente. Seu desenvolvimento envolve singular perda sensitiva que seria indicativa de risco para a síndrome o que pode alertar profissionais de saúde para um cuidado preventivo.

O estudo permite também indicar estratégias avaliativas válidas e simples de serem implementadas na prática clínica – o QNIA e os MSW. Binner, Ross e Browner (2011) em pesquisa exploratória identificou que enfermeiros que atuam em Oncologia embora compreendam a importância do significado clínico da NPIQ têm poucas evidências científicas para a prática de avaliação de tais pacientes, o que pode repercutir negativamente sobre qualidade de vida e no tratamento da pessoa com câncer, já que a implementação de intervenções efetivas exige uma criteriosa investigação prévia. Dessa forma, o presente trabalho poderá contribuir para aprimorar a prática clínica em Enfermagem Oncológica, uma vez que instrumentaliza os profissionais para a detecção precoce de NPIQ.

Entretanto, embora os investigadores tenham buscado explorar a NPIQ em seus aspectos clínicos seus resultados foram limitados pelo tamanho da amostra incluída. Apesar disso, essa pesquisa permite vários desdobramentos havendo ainda extensivo trabalho pela frente na busca pela melhor evidência. Correlacionar sintomas da síndrome e suas diversas características clínicas ao longo do tratamento, explorar o papel das variáveis sócio demográficas e clínicas no enfrentamento do NPIQ dolorosa ou não, bem como na qualidade de vida dessas pessoas, além de vasto campo de estudo sobre a sua neurobiologia e as diversas interações neuro-imunes envolvidas são perspectivas futuras para atuação desse grupo de estudos, sendo possíveis desdobramentos dessa primeira iniciativa.

6.1 Discussão: Análise I

O rigor metodológico adotado pelos investigadores pode, de um lado, ter limitado a existência de variáveis de confusão, mas, por outro, limitou também a amostra para seguimento à 55 indivíduos, dentre os quais cerca de 30%, foram considerados perdas. Com isso, embora o cálculo amostral tenha mostrado adequação do tamanho da amostra, apenas 40 pacientes foram efetivamente acompanhados.

Múltiplas comparações evidenciaram que sintomas de NPIQ evoluíram sobretudo entre T1 e T3, uma vez que entre T2 e T3 essa progressão não se mostrou significativa, possivelmente em virtude do tamanho da amostra. Isso parece indicar que tais sintomas, no presente trabalho, tendem a se estabilizar entre as semanas 6-12 até o término da terapia sem, contudo, haver significativa redução como normalmente ocorre com a maioria das toxicidades antineoplásicas, o que pode estar associado ao caráter crônico dos quadros neuropáticos (LEONARD et al., 2005; WILSON et al., 2002). Os resultados apontam também que sintomas da NPIQ geralmente se iniciam em MMII, tornam-se mais graves à medida que progride a terapêutica e persistem também por mais tempo, comparado aos sintomas de MMSS. Além disso, sintomas orofaciais não evoluíram significativamente na amostra avaliada.

Por outro lado, perdas sensitivas tornaram-se significativas já nas semanas 6-12 de quimioterapia, tornando-se mais intensas 30-60 dias após seu término, evidenciando o caráter crônico e progressivo dos danos neurais causados pelo tratamento.

Destaca-se nos achados desse trabalho a não determinação de associação entre diferentes características do protocolo adotado, tais como tipo de droga neurotóxica, intervalo entre os ciclos, dose e número de ciclos, preditores frequentemente citados por diferentes autores (CATA et al., 2006; KANBAYASHI et al., 2010; VELASCO; BRUNA, 2010). No presente estudo, a presença de NPIQ decorreu exclusivamente da exposição da pessoa à droga neurotóxica, sendo este considerado fator de risco iminente para a síndrome. Tal resultado também pode ser decorrente do pequeno tamanho da amostra.

Além disso, análises de regressão confirmaram que as características clínicas em geral não influenciaram na evolução de NPIQ, detectada seja por meio de auto-relato, QNIA ou MSW. Ao contrário disso, o uso de medicamentos em regime domiciliar foi a única variável considerada com efeito protetor para a síndrome no T3 de tratamento. Nesse caso, dentre os pacientes sem dor neuropática em T3 (n=25), 16% (n=4) usavam medicamentos com eficácia comprovada no tratamento de dor neuropática (amitriptilina ou duloxetina) (HERSHMAN; LACCHETTI; LOPRINZI, 2014). Além disso, 12% (n=3) faziam reposição mensal ou trimestral de vitamina B12, cuja eficácia no tratamento da NPIQ dolorosa foi descrita em estudo recente (SCHLOSS et al., 2015). Cabe ressaltar que não obstante o uso dessa vitamina, nenhum dos pacientes do estudo tiveram valores de vitamina B12 abaixo dos valores de referência. Verificou-se que apenas 7,5% (n=3) da amostra apresentaram queda progressiva nas dosagens séricas de vitamina B12, porém dentro dos limites de referência

para normalidade, sugerindo que o quadro neuropático não seria desencadeado por tal carência nutricional.

Dentre as características sócio-demográficas apenas a escolaridade mostrou ser preditora de sintomas auto-relatados de NPIQ, uma vez que se evidenciou que quanto menor a escolaridade menor é a chance do paciente relatar espontaneamente sintomas de NPIQ. Isso parece justificar a necessidade de utilização de um instrumento próprio para detecção da síndrome, especialmente em países cuja população possua predominantemente baixo nível de escolaridade, uma vez que o paciente pode não compreender claramente do que ela se trata, levando a um subdiagnóstico, favorecendo assim a ocorrência de danos neurais graves com impacto na qualidade de vida e no tratamento oncológico.

Recente metanálise buscou identificar os possíveis preditores clínicos para NPIQ. Os resultados indicaram que a maioria dos estudos epidemiológicos apresentavam desvios estatísticos tais como tamanho da amostra, instrumentos de avaliação, dentre outros, que dificultam tal identificação. Alguns estudos, contudo, sugerem o tabagismo e a diminuição da depuração de creatinina como preditores de NPIQ, além da presença alterações sensoriais durante o tratamento de quimioterapia, incluindo aumento da dor e hiperexcitabilidade nervosa (SERENYT et al., 2014).

Nesse sentido, por meio da avaliação com os MSW verificou-se que, em conformidade com os achados do estudo multicêntrico realizado por Griffith et al. (2014) perdas sensitivas parecem acometer precocemente, sobretudo, pontos correspondentes ao n. sural, progredindo a partir desse com perdas sensitivas nos n. tibial, e safenos desde as semanas 6-12 até o término do tratamento. Os resultados com outra população, 6-9 meses pós tratamento (análise II – braço transversal), parece indicar ser este o nervo mais frequentemente acometido também tardiamente. Nas mãos, o n. ulnar parece ser o mais precocemente acometido, também com progressiva perda sensitiva até o término do tratamento, quando n. mediano também estaria afetado. Nesse estudo, não foram encontradas perdas sensitivas progressivas estatisticamente significativas nos n.n. radial e fibular profundo.

Sendo assim, um dos pontos relevantes desse estudo é a validação dos MSW, utilizando como referência a ENG, considerada padrão ouro nos estudos neurofisiológicos.

As comparações ponto a ponto entre MSW e ENG sugerem semelhança entre os métodos, uma vez que alterações progressivas em parâmetros da ENG como amplitude do potencial de ação e latência distal nos diferentes nervos estão em consonância com as perdas sensitivas encontradas nas análises ponto a ponto (e em cada nervo avaliado) com os MSW,

situação em que constatamos perda significativa de percepção sensorial nos pontos relativos aos nervos mediano, ulnar, sural, fibular e tibial, ao longo do tratamento.

Apesar dessa semelhança, testes de sensibilidade, especificidade e curva ROC mostraram baixo poder de predição e acurácia dos MSW quando comparados à ENG. Com isso, ficou evidente a necessidade de uma melhor definição daquele que seria o diagnóstico de NPIQ com os MSW, ou seja, seria necessário estabelecer um ponto de corte que melhor identificasse a NPIQ.

Assim, ao identificar o ponto de corte perda sensitiva ≥ 2 para os MSW, determinou-se não só momento da perda sensorial que indicaria possível início dos sintomas, como também o diagnóstico da NPIQ, permitindo assim o uso de uma estratégia objetiva para avaliar precocemente o desenvolvimento do problema. Além disso, o ponto de corte estabelecido é o mesmo determinado por Brasil (2008) para risco de incapacidade, o que leva a crer que a NPIQ é por si só incapacitante. Esses achados são importantes uma vez que, em geral, o diagnóstico de NPIQ é susceptível à subjetividade de paciente e/ou avaliador que podem subestimar sua presença ou gravidade com receio de interrupção do protocolo antineoplásico ou mesmo redução de dose (VELASCO; BRUNA 2010).

Contudo, há discussões quanto à objetividade ou subjetividade dos monofilamentos. Pimentel (2002) e Torresan (2001), tal como no presente estudo, consideraram os MSW como forma objetiva de avaliar as lesões de nervo periférico. Porém, Ornelas, Rodrigues e Uemura (2010) optaram por classificá-los como instrumentos subjetivos, pelo fato de haver apenas a resposta da paciente e o terapeuta não apresentar, na maioria dos casos, condições para sua confirmação. Para o mesmo autor, independente de ser considerado subjetivo ou objetivo, este método deveria ser utilizado com maior frequência na prática clínica, visto que apresenta melhores condições em graduar a resposta sensitiva, além de ser de fácil aplicação, rápida compreensão e resposta da paciente. Cabe ressaltar que, no presente estudo, a resposta aos MSW somente foram consideradas mediante o apontamento do paciente sobre o local exato em que o investigador tocava.

Sendo assim, sugere-se que, com os MSW, os profissionais de saúde poderão, de um lado, confirmar a veracidade dos relatos de sintomas do paciente e por outro, na ausência de relatos, detectar perdas sensitivas indicativas de NPIQ.

Contudo, embora os MSW tenha apresentado boa sensibilidade para identificar os sintomas de NPIQ (80%), em virtude da baixa especificidade identificada ao compará-los ao QNIA (40%) é necessário que os resultados negativos diagnosticados pelos MSW sejam melhor investigados pelos profissionais de saúde.

Por fim, para finalização da validação dos MSW novos testes de sensibilidade e especificidade foram necessários utilizando o recém-determinado ponto de corte e a ENG.

Os resultados indicaram que os MSW têm sensibilidade de 100% e especificidade de 23,5%. Identificou-se VPP=18,75% e o VPN= 100%. Dessa forma, os resultados indicam que a cada 100 testes avaliados 81 seriam falsos positivos, entretanto, MSW seriam incapazes de detectar um falso negativo.

Apesar dos achados, cabe destacar que a ENG é um teste limitado quanto a capacidade de detectar lesões em fibras finas, muito comuns nos quadros de NPIQ. Dessa forma, é frequente que pacientes com sintomas graves da síndrome, muitas vezes incapacitantes, apresentem resultados de ENG negativos (SMITH et al., 2010). Os MSW ao contrário, são capazes de detectar lesões em fibras finas e grossas e, ao se definir o ponto de corte para a presença de sintomas, sugere-se não só a validade do teste para detecção da NPIQ, mas também uma melhor eficiência comparado à ENG, além de se tratar de um exame rápido, fácil, indolor e de baixo custo.

Portanto, o uso dos MSW na prática oncológica de rastreamento da NPIQ mostra-se útil no sentido de que a detecção de perdas sensitivas mínimas pode auxiliar o profissional de saúde a decidir o momento de estabelecer medidas preventivas capazes de evitar danos neurais mais graves. A inserção dessa prática de rastreamento no cuidado ao paciente exposto a quimioterápicos neurotóxicos pode impactar favoravelmente na qualidade de vida do paciente, bem como na manutenção do protocolo antineoplásico proposto e, assim, no controle da doença oncológica.

6.2 Discussão: Análise II

Estudos com a população em geral usando instrumentos validados de triagem observaram que 7-10% dos adultos têm atualmente dor crônica com características neuropáticas. Aproximadamente 20% das pessoas com câncer têm dor neuropática de origem oncológica, como resultado da doença ou de seu tratamento (BENETTI et al., 2012).

Como observado no presente estudo, a dor com características neuropáticas costuma ser mais grave e está associada a piores condições de saúde, em todas as dimensões existentes, se comparada à dor não neuropática (SMITH, TORRENCE, 2011).

Nesse sentido, a dor neuropática é um quadro frequentemente associado à outras síndromes neurológicas, contudo na NPIQ, ela parece ter tanto fisiopatologia quanto

características clínicas diferenciadas. Exemplo disso é a hiperalgesia desencadeada ou não pelo frio frequentemente relatada pelas pessoas acometidas (PARK, 2014).

Assim, considerando o possível carácter crônico da NPIQ e a dor neuropática como a principal complicação clínica decorrente dessa síndrome, esse estudo se propôs a fazer uma abordagem abrangente buscando identificar os fatores clínicos e sócio demográficos que influenciam tanto o desenvolvimento quanto a persistência da dor neuropática pós tratamento, além de avaliar a qualidade de vida das pessoas com esse quadro algico.

Os resultados do braço longitudinal apontaram que a dor neuropática progride na mesma medida que os sintomas de NPIQ . Dessa forma, entre o T2 e T3, apesar dos resultados mostrarem o aumento progressivo na prevalência de dor neuropática, diferenças estatisticamente significativas não foram encontradas. Nota-se também que a dor neuropática parece ter maior intensidade comparado a outros tipos de dores, visto que a experiência de dor no grupo com esse quadro foi significativamente maior e pior do que naquele sem dor neuropática.

Na análise do perfil clínico, observou-se associação no T2 entre dor neuropática e sintomas de NPIQ, tanto auto relatados quanto naqueles identificados por meio do QNIA. Além disso, variáveis clínicas tais como esvaziamento axilar, capacidade funcional, protocolo antineoplásico e sintomas depressivos também mostraram associação com a dor neuropática. No T3, constatou-se que a idade, o tipo de protocolo antineoplásico, o número de ciclos e a presença de comorbidades e os sintomas de NPIQ identificados com o QNIA são variáveis que podem influenciar o desenvolvimento da dor neuropática.

Contudo, análises de regressão apontaram que somente sintomas de NPIQ identificados com o QNIA podem ser considerados preditores dor neuropática, especialmente sintomas em MMSS que parecem estar associados ao início do quadro doloroso, enquanto sintomas orofaciais parecem indicar a presença de dor neuropática ao término da terapia antineoplásica. Além disso, as análises realizadas com a população do braço transversal mostraram que a persistência dos sintomas em MMII parece influenciar a presença de dor neuropática na população pós tratamento. Tais achados contrariam aqueles reportados por Boogaard et al. (2011) que afirmam que a persistência de dor neuropática está associada à diferentes preditores, contudo a presença de sintomas depressivos seriam considerados um dos mais importantes.

Na população avaliada 6-9 meses pós terapia antineoplásica foi encontrada correlação moderada, significativa e positiva entre dor neuropática e quadros depressivos, indicando que

à medida que piora o quadro de dor aumentam também os sintomas depressivos. Nesse estudo, porém, não foi possível identificar relação de causa e efeito entre depressão e dor neuropática.

Por outro lado, perdas sensitivas identificadas com os MSW não estiveram associadas à dor neuropática, tanto durante quanto pós tratamento antineoplásico. Sugere-se que isso decorra do fato de que perdas sensitivas implicam muitas vezes na perda da percepção de dor. Nesse caso, identificamos uma limitação do MSW uma vez que mostra-se incapaz de avaliar esse quadro. Em geral, tais perdas persistiram especialmente nos n. sural e safeno na amostra avaliada.

Do mesmo modo que durante o tratamento antineoplásico, a perda de qualidade de vida em virtude da exposição de drogas neurotóxicas mostrou-se uma realidade mesmo 6-9 meses após o término do tratamento. Ou seja, danos neurais decorrente da quimioterapia persistem a ponto de influenciar o bem estar físico, funcional e qualidade de vida geral da população. Estudos apontam que a qualidade de vida relacionada à saúde de indivíduos com dor neuropática é tão baixa quanto àquela de indivíduos com depressão crônica, doença coronária, infarto recente do miocárdio, ou diabetes mal controlada. A qualidade de vida é mais dependente da gravidade da dor neuropática do que de sua causa subjacente (VAN HECKE et al., 2014).

Nesse sentido, para Starkweather (2010) uma compreensão mais profunda das interações biológicas que influenciam os sintomas da doença e / ou tratamento é necessária para permitir o desenvolvimento de estratégias para identificar pacientes em risco de maus resultados e intervenções de enfermagem efetivas capazes de melhor controlar os sintomas e favorecer a qualidade de vida de pessoas em tratamento potencialmente neurotóxico.

7 CONCLUSÃO

- a) O presente estudo identificou que parâmetros clínicos e sócio-demográficos não influenciam o desenvolvimento da NPIQ, bastando para isso a exposição ao agente antineoplásico potencialmente neurotóxico.
- b) Os MSW são instrumentos válidos devendo ser utilizados como método de rastreamento da NPIQ. Contudo, para o rastreamento da dor neuropática o uso dos MSW não é recomendado.
- c) Pacientes em tratamento antineoplásico desenvolveram perdas sensitivas a partir da exposição ao agente antineoplásico com piora gradativa até o término do tratamento.
- d) Sintomas de NPIQ, bem como a dor neuropática também se manifestaram no início do tratamento, tendem a se estabilizar até o término do tratamento, mas podem persistir até 9 meses pós quimioterapia.
- e) A dor neuropática é a complicação mais comum da NPIQ e tem como preditores de desenvolvimento sintomas de NPIQ em MMSS. Sintomas orofaciais indicariam maior chance de dor neuropática entre 30-60 dias pós tratamento, ao passo que a persistência de dor neuropática 6-9 meses pós tratamento esteve associada à presença de sintomas da síndrome em MMII.

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**, Oxford, v. 124, n. 4, p. 945-952, 2004.

ALBERS, J. W. et al. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 1, Jan. 2011. 1 CD005228.

ALOE, L. et al. Evidence that nerve growth factor promotes the recovery of peripheral neuropathy induced in mice by cisplatin: behavioral, structural and biochemical analysis. **Autonomic Neuroscience: basic & clinical**, Amsterdam, v. 86, n. 1-2, p. 84-93, Dec. 2000.

AMERICAN CANCER SOCIETY. **Peripheral neuropathy caused by chemotherapy**. Estados Unidos: American Cancer Society, 2015. Disponível em: <<http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/physicalsideeffects/chemotherapyeffects/peripheralneuropathy/peripheral-neuropathy-caused-by-chemotherapy-treating-cipn>>. Acesso em: 20 maio 2015.

APÓSTOLO, J. L. A. et al. Sofrimento e conforto em doentes submetidos a quimioterapia. **Revista Referência**, Coimbra, n. 3, p. 55-64, dez. 2006.

ARGYRIOU, A. A. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Boca Raton, v. 82, n. 1, p. 51-77, Apr. 2012.

ARGYRIOU, A. A. et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? **Supportive Care Cancer**, Berlin, v. 14, n. 3, p. 223-229, Mar. 2006.

ARGYRIOU, A. A. et al. Toxic peripheral neuropathy associated with commonly used chemotherapeutic agents. **Journal of Balkan Union of Oncology**, Athens, v. 15, n. 3, p. 435-446, July/Sept. 2010.

BAKITAS, M. A. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Nursing Research**, New York, v. 56, n. 5, p. 323-331, Sept./Oct. 2007.

BAPTISTA-DE-SOUZA, D. et al. Serotonergic modulation in neuropathy induced by oxaliplatin: effect on the 5HT_{2C} receptor. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 735, p.141-149, July 2014.

BARTON, D. L. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. **Supportive Care Cancer**, Berlin, v. 19, n. 6, p. 833-841, June 2011.

BENNETT, M. I. et al. Prevalence and etiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. **Pain**, Amsterdam, v. 153, n. 2, p. 359–365, Feb. 2012.

BOTEGA, N. J. et al. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 29, n. 5, p. 355-363, out. 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de prevenção de incapacidades**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. 3. ed. 2008. 140 p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124p.

BRUNA, J. et al. Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. **Experimental Neurology**, New York, v. 223, n. 2, p. 599-608, June 2010.

BULTZ, B. D.; CARLSON, L. E. Emotional distress: the sixth vital sign--future directions in cancer care. **Psychooncology**, Chichester, v. 15, n. 2, p. 93-95, Feb. 2006.

CAFFO, O. et al. Pain and quality of after surgery for breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, The Hague, v. 80, n. 1, p. 39-48, July 2003.

CARLSON, K.; OCEAN, A. J. Peripheral neuropathy with microtubule-targeting agents: occurrence and management approach. **Clinical Breast Cancer**, Dalas, v. 11, n. 2, p. 73-81, Apr. 2011.

CAROZZI, V. A.; CANTA, A.; CHIORAZZI, A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: what do we know about mechanisms? **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 2, n. 596, p. 90-107, June 2015.

CATA, J. P. et al. Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Minerva Anestesiol**, Torino, v. 72, n. 3, p. 151-169, Mar. 2006.

CAVALETTI, G. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 46, n. 3, p. 479-494, Feb. 2010.

CAVALETTI, G. et al. Morphometric study of the sensory neuron and peripheral nerve changes induced by chronic cisplatin (DDP) administration in rats. **Acta Neuropathologica**, Berlin, v. 84, n. 4, p. 364-371, 1992.

CAVALETTI, G. et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 24, n. 2, p. 454-462, Feb. 2013.

CAVALETTI, G. et al. The total neuropathy score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale. **Journal of the Peripheral Nervous System**, New York, v. 12, n. 3, p. 210-215, Sept. 2007.

CAVALETTI, G.; MARMIROLI, P. The role of growth factors in the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. **Current Drug Safety**, San Francisco, v. 1, n. 1, p. 35-42, Jan. 2006.

CELLA, D. Functional assessment of chronic illness therapy. Elmhurst: Facit, 2010
Disponível em: <<http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>>. Acesso em: 01 nov. 2010.

CHAUDHRY, V. et al. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. **Annals of Neurology**, Boston, v. 35, n. 3, p. 304-311, Mar. 1994.

CLINICAL TRAILS BRAZIL. **Common terminology criteria for adverse events**. [S.l.: s.n.], 2006. 72 p. Disponível em: <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:BGUuUZKz8F8J:ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf+&cd=2&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>. Acesso em: 30 maio 2010.

DAWN, L. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: american society of clinical oncology clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 32, p. 1941-1967, Apr. 2014.

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. **Supportive Care Cancer**, Berlin, v. 20, n. 4, p. 877-881, Apr. 2012.

DURAND, J. P. et al. Efficacy of venlafaxine for the prevention and relief of oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: results of EFFOX, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 23, n. 1, p. 200-205, Jan. 2012.

ELLEN, M. et al. CALGB 170601: a phase III double blind trial of duloxetine to treat painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 30, 2012. Disponível em: <<http://meetin.glibrary.asco.org/content/91721-114>>. Acesso em: 22 mar. 2014.

ENGLE, D. B. et al. Effect of acetyl-L-carnitine on ovarian cancer cells' proliferation, nerve growth factor receptor (Trk-A and p75) expression, and the cytotoxic potential of paclitaxel and carboplatin. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 112, n. 33, p. 631-636, Mar. 2009.

FABER, C. G.; MERKIES, I. S. J. Peripheral neuropathies: moving closer to mechanism. **Neuroscience Letters**, Amsterdam, v. 596, p. 1-2, June 2015.

FÉLIX, E.P.V ; OLIVEIRA, A.S.B.. Diretrizes para abordagem diagnóstica das neuropatias em serviço de referência em doenças neuromusculares. **Rev Neurocienc** ,v.18, n.1, p. 74-80, 2010.

FIDANBOYLU, M.; GRIFFITHS, L. A.; FLATTERS, S. J. Global inhibition of reactive oxygen species (ROS) inhibits paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. **PLoS One**, San Francisco, v. 6, n. 9, e25212, 2011.

FRAGER, G.; COLLINS, J. J. Symptoms in life-threatening illness: overview and assessment. In: GOLDMAN, A.; HAIN, R.; LIBEN, S. **Oxford textbook of palliative care for children**. Oxford: Oxford University Press, 2006. p. 231-247.

GILARDINI, A. et al. Myelin structure is unaltered in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Neurotoxicology**, Park Forest South, v. 33, n. 1, p. 1-7, Jan. 2012.

GRANDIS, D. de. Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review. **CNS Drugs**, Mairangi Bay, v. 21, p. 39-43, 2007. Suplemento.

GRIFFITH, K. A. et al. Correspondence between neurophysiological and clinical measurements of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: secondary analysis of data from the CI-PeriNomS study. **Journal of the Peripheral Nervous System**, Malden, v. 19, n. 2, p. 127-135, June 2014.

GROLLEAU, F. et al. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. **Journal of Neurophysiology**, Washington, v. 85, n. 5, p. 2293-2297, May 2001.

HAMER, R. M.; SIMPSON, P. M. Last observation carried forward versus mixed models in the analysis of psychiatric clinical trials. **The American Journal Psychiatry**, Arlington, v. 166, n. 6, p. 639-641, June 2009.

HERSHMAN, D. L. SWOG S0715: randomized placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy during adjuvant breast cancer therapy. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 30, 2012. Disponível em: <http://www.asco.org/ASCOv2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=114&abstractID=95515>. Acesso em: 14 mar. 2014.

HERSHMAN, D. L.; LACCHETTI, C.; LOPRINZI, C. L. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: american society of clinical oncology clinical practice guideline summary. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 10, n. 6, p. 421-424, Apr. 2014.

HILE, E. S.; FITZGERALD, G. K.; STUDENSKI, S. A. Persistent mobility disability after neurotoxic chemotherapy. **Physical Therapy**, Albany, v. 90, n. 11, p. 1649-1657, Nov. 2010.

HONG, J. S.; TIAN, J.; WU, L. H. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. **Current Oncology**, Toronto, v. 21, n. 4, p. 174-180, Aug. 2014.

KANBAYASHI, Y. et al. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. **Anticancer Drugs**, Oxford, v. 21, n. 9, p. 877-881, Oct. 2010.

KANNARKAT, G.; LASHER, E. E.; SCHIFF, D. Neurologic complications of chemotherapy agents. **Current Opinion in Neurology**, Philadelphia, v. 20, n. 6, p. 719-725, Dec. 2007.

KRAYCHETE, D. C.; SAKATA, R. K. Neuropatias periféricas dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 5, p. 641-658, set./out. 2011.

LEDEBOER, A. et al. Intrathecal interleukin-10 gene therapy attenuates paclitaxel-induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats. **Brain, Behavior, and Immunity**, San Diego, v. 21, n. 5, p. 686-698, July 2007.

LEHMAN, L. F. et al. **Avaliação neurológica simplificada**. Belo Horizonte: ALM International, 1997. 104 p.

LEONARD, G. D. et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. **BMC Cancer**, Oxford, v. 5, p. 116, 2005.

LOPRINZI, C. L. et al. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 29, n. 11, p. 1472-1478, Apr. 2011.

LOPRINZI, C. L. et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 32, n. 10, p. 997-1005, Apr. 2014.

MALIK, B.; STILLMAN, M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, Philadelphia, v. 8, n. 1, p. 56-65, Jan. 2008.

MARTYN, C. N.; HUGHES, R. A. Epidemiology of peripheral neuropathy. **Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry**, London, v. 62, n. 4, p. 310-318, Apr. 1997.

MASUR, J.; MONTEIRO, M. Validation of the CAGE alcoholism screening test in Brazilian Psychiatry inpatient hospital setting. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 16, n. 3, p. 215-218, out. 1983.

MAYFIELD, D.; MCLEOD, G.; HALL, P. The CAGE questionnaire: validation of new alcoholism screening instrument. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 131, n. 10, p. 1121-1123, Oct. 1974.

MELZACK, R. The short: from McGill Pain Questionnaire. **Pain**, Amsterdam, v. 30, p. 191-197, 1987.

MERKIES, I. S. J.; FABER, C. G.; LAURIA, G. Advances in diagnostics and outcome measures in peripheral neuropathies. **Neuroscience Letters**, Limerick, v. 596, p. 3-13, June 2015.

MESSERSMITH, S. S. et al. Development of donor yield models. **American Journal of Transplantation**, Amsterdam, v. 11, n. 10, p. 2075-2084, Oct. 2011.

MILLER, L. et al. Religiosity and major depression in adults at high risk: a ten-year prospective study. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 169, n. 1, p. 89-94, Jan. 2012.

MILTENBURG, N. C.; BOOGERD, W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. **Cancer Treatment Reviews**, London, v. 40, n. 7, p. 872-882, Aug. 2014.

MIOT, H. A. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 10, n. 4, p. 275-278, dez. 2011.

MOREIRA-ALMEIDA, A. et al. Versão em português da Escala de Religiosidade da Duke – DUREL. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 31-32, 2008.

OKEN, M. M. et al. Toxicity and response criteria of the eastern cooperative oncology group. **American Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 5, n. 6, p. 649-655, Dec. 1982.

ORNELAS, F. A. de; RODRIGUES, J. R. P.; UEMURA, G. Avaliação convencional e estesiômetro: resultados controversos na avaliação sensitiva no câncer de mama. **HU Revista**, Juiz de Fora, v. 36, n. 2, p. 137-145, abr./jun. 2010.

ORSINI, M. B. P.; TEIXEIRA JÚNIOR, A. L. **Estudo da função dos nervos periféricos de pacientes com hanseníase acompanhados por um período médio de 18 anos após o início da poliquimioterapia**. 2008. 124 p. Dissertação (Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical) –Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2008.

OZTÜRK, G. et al. Effect of leukemia inhibitory factor in experimental cisplatin neuropathy in mice. **Cytokine**, New York, v. 29, n. 1, p. 31-41, Jan. 2005.

PAIM, C. R. **Qualidade de vida e complicações pós-tratamento cirúrgico em pacientes com câncer de mama: comparação entre linfadectomia axilar e biópsia de linfonodo sentinela**. 2007. 105 p. Dissertação (Mestrado em Patologia) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2007.

PARK, H. J. Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. **Korean Journal of Anesthesiology**, Korea, v. 67, n. 1, p. 4-7, July 2014.

PIMENTA, C. A. de M.; TEIXEIRA, M. J. Questionário de dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, São Paulo, v. 30, n. 3, p. 473-83, dez. 1996.

PIMENTEL, M. D. Avaliação clínica da sensibilidade cutânea de pacientes submetidas a dissecação axilar durante o tratamento cirúrgico do câncer de mama com preservação do nervo intercostobraquial. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 8, p. 291-296, jun. 2002.

REEVES, B. N. et al. Further data supporting that paclitaxel-associated acute pain syndrome is associated with development of peripheral neuropathy: North Central Cancer Treatment Group trial N08C1. **Cancer**, *New York*, v. 118, n. 20, p. 5171-5178, Oct. 2012.

REYES-GIBBY, C. C. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. **The Journal of Pain**: official journal of the American Pain Society, Philadelphia, v. 10, n. 11, p. 1146-1150, Nov. 2009.

ROSENBERG, N. R. et al. Diagnostic investigation of patients with chronic polyneuropathy: evaluation of a clinical guideline. **Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry**, London, v. 71, n. 2, p. 205-209, Aug. 2001.

ROWINSKY, E. K.; DONEHOWER, R. C. Paclitaxel (taxol). **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 332, n. 15, p. 1004-1014, Apr. 1995.

SARNA, L. et al. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 20, n. 13, p. 2920-2929, July 2002.

SCHLOSS, J. M. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) and vitamin B12 deficiency. **Supportive Care Cancer**, Berlin, v. 23, n. 7, p. 1843-1850, July 2015.

SERETNY, M. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. **Pain**, Amsterdam, v. 155, n. 12, p. 2461-2470, Dec. 2014.

SHIMOZUMA, K. et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. **Support Care Cancer**, New York, v. 17, n. 12, p. 1483-1491, 2009.

SILVA, S. de S.; AQUINO, T. A. A. de; SANTOS, R. M. O paciente com câncer: cognições e emoções a partir do diagnóstico. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, Rio de Janeiro, v. 4, n. 2, p. 73-88, 2008.

SIMÃO, D. A. da S. et al. Evaluation of the Semmes–Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Supportive Care Cancer**, Berlin, v. 22, n. 10, p. 2767-2773, 2014.

SIMÃO, D. A. da S. et al. Instrumentos de avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia: revisão integrativa e implicações para a prática de enfermagem oncológica. **Revista Mineira de Enfermagem**, Belo Horizonte, v. 16, n. 4, p. 609-616, out./dez. 2012.

SIMÃO, D. A. da S. et al. Neuropatia periférica induzida por quimioterapia: revisão para a prática clínica. **Revista Dor**, São Paulo, 2015. A publicar.

SMITH, B. H.; TORRANCE, N. Neuropathic pain. In: CROFT, P. (Ed.). **Chronic pain epidemiology: from aetiology to public health**. Oxford: Oxford University Press, 2011. p. 209–233.

SMITH, E. M. et al. The reliability and validity of a modified total neuropathy score-reduced and neuropathic pain severity items when used to measure chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxanes and platinum. **Cancer Nursing**, New York, v. 33, n. 3, p. 173-183, June 2010.

SMITH, E. M. L. CALGB 170601: a phase III double blind trial of duloxetine to treat painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 30, 2012. Disponível em: <<http://meetin.glibrary.asco.org/content/91721-114>>. Acesso em: 14 mar. 2014.

SMITH, E. M.; BECK, S. L.; COHEN, J. The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Oncology Nursing Fórum**, New York, v. 35, n. 1, p. 96-102, Jan. 2008.

SOUZA, A. et al. Avaliação da neuropatia periférica: correlação entre a sensibilidade cutânea dos pés, achados clínicos e eletroneuromiográficos. **Acta Fisiátrica**, São Paulo, v. 12, n. 3, p. 87-93, 2005.

SPECK, R. et al. Scope of symptoms and self-management strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 20, n. 10, p. 2433-2439, Oct. 2012.

STARKWEATHER, A. et al. Increased interleukin-6 activity associated with painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy in women after breast cancer treatment. **Nursing Research and Practice**, Amsterdam, v. 2010, p. 1-9, 2010.

TAUNAY, T. C. et al. Development and validation of the Intrinsic Religiousness Inventory (IRI). **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 76-81, mar. 2012.

TOFTHAGEN, C. Patient perceptions associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, Pittsburgh, v. 14, n. 3, p. 22-28, June 2010.

TOFTHAGEN, C. S.; MCMILLAN, S. C. Pain, neuropathic symptoms, and physical and mental well-being in persons with cancer. **Cancer Nursing**, New York, v. 33, n. 6, p. 436-444, Nov./Dec. 2010.

TOFTHAGEN, C.; OVERCASH, J.; KIP, K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Supportive Care Cancer**, Berlin, v. 20, n. 3, p. 583-589, Mar. 2012.

TORRESAN, R. Z. **Preservação do nervo intercostobraquial em linfadenectomia axilar por carcinoma de mama: avaliação da sensibilidade dolorosa do braço**. 2001. 85 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) -Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2001.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. **Hospital das Clínicas**. Belo Horizonte: Editora da UFMG, 2011. Disponível em: < <http://www.hc.ufmg.br/>>.. Acesso em: 01 fev. 2011.

VAN HECKE, O. et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. **Pain**, Amsterdam, v. 155, n. 4, p. 654–662, Apr. 2014.

VELASCO, R.; BRUNA, J. [Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue]. **Neurologia**, Barcelona, v. 25, n. 2, p. 116-131, Mar. 2010.

VERSTAPPEN, C. C. et al. Peripheral neuropathy due to therapy with paclitaxel, gemcitabine, and cisplatin in patients with advanced ovarian cancer. **Journal of Neuro-Oncology**, Boston, v. 63, n. 2, p. 201-205, June 2003.

WANG, M. S. et al. Calpain inhibition protects against taxol-induced sensory neuropathy. **Brain**, London, v. 127, n. 3, p. 671-679, Mar. 2004.

WANG, X. et al. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *Cytokine*, Philadelphia, v. 59, n. 1, p. 3-9, July 2012.

WEICKHARDT, A.; WELLS, K.; MESSERSMITH, W. Oxaliplatin-induced neuropathy in colorectal cancer. **Journal of Oncology**, Rio de Janeiro, v. 2011, p. 1-7, 2011.

WEN, F. et al. Ca/Mg infusions for the prevention of oxaliplatin-related neurotoxicity in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v. 24, n. 1, p. 171-178, Jan. 2013.

WILSON, R. et.al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 20, n. 7, p. 1767–1774, Apr. 2002.

WILSON, R. H. et al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 20, n. 7, p. 1767-1774, Apr. 2002.

WRIGHT, K. D.; ASMUNDSON, G. J. G.; MCCREARY, D. R. Factorial validity of the shortform McGill pain questionnaire (SF-MPQ). **European Journal of Pain**, v. 5, n. 3, p. 279-284, 2001.

YADAV, N. et al. Radio frequency ablation in drug resistant chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a case report and review of literature. **Indian Journal of Palliative Care**, Mumbai, v. 16, n. 1, p. 48-51, Jan. 2010.

ZIGMOND, A. S., SNAITH, R. P. The hospital anxiety and depression scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, Copenhagen, v. 67, n. 6, 361-370, June 1983.

APÊNDICE A – Artigo Publicado

Support Care Cancer (2014) 22:2767–2773
DOI 10.1007/s00520-014-2275-3

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of the Semmes–Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy

Delma Aurélia da Silva Simão · Antônio Lúcio Teixeira · Raissa Silva Souza · Elenice Dias Ribeiro de Paula Lima

Received: 21 August 2013 / Accepted: 28 April 2014 / Published online: 9 May 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract

Objective This study aims to assess the use of Semmes–Weinstein monofilaments (SWMs) and of the Chemotherapy-Induced Neurotoxicity Questionnaire (CINQ) in the detection of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN).

Method It is a comparative and cross-sectional study performed in a philanthropic general hospital, located in the state of Minas Gerais, Brazil. One hundred seventeen individuals have participated in this study; they were divided into two groups: patients ($n=87$) treated with oxaliplatin, paclitaxel, or docetaxel and controls ($n=30$) without malignant disease.

Results There were statistically significant differences between groups for all symptoms assessed by means of the

CINQ. Lower limbs were more severely affected. Patients had increased frequency and severity of changes in all points assessed with SWM compared with controls. In the analyses of concordance between CINQ and SWM, kappa=0.320 ($p<0.001$) was obtained, and there was a moderate and positive correlation ($\rho=0.357$; $p<0.001$).

Conclusion CINQ and SWM may be valid tools for diagnosing CIPN in oncology practice. SWM may identify subclinical CIPN.

Keywords Cancer · Neuropathy · Chemotherapy · Drug therapy · Adverse effects

D. A. da Silva Simão · R. S. Souza
Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil

R. S. Souza
e-mail: souza_raissa@yahoo.com.br

D. A. da Silva Simão
FAMINAS College, Belo Horizonte, MG, Brazil

A. L. Teixeira
School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, MG, Brazil
e-mail: alterx@gmail.com

E. D. R. de Paula Lima
New York University, New York, NY, USA
e-mail: elenice_lima@hotmail.com

E. D. R. de Paula Lima
School of Nursing, Federal University of Minas Gerais (UFMG),
Belo Horizonte, MG, Brazil

D. A. da Silva Simão (✉)
Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Room 281,
School of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG),
Avenida Professor Alfredo Balena, 190. Santa Efigênia, Belo
Horizonte, MG 30130-100, Brazil
e-mail: enfdelma@yahoo.com.br

Introduction

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a major dose-limiting side effect of several chemotherapeutic agents. Estimates of its prevalence can be as high as 60 % in patients receiving treatment of antineoplastic drugs. CIPN is mainly associated with the administration of taxanes and platinum derivatives which are used to treat different cancers, including breast, ovarian, lung, and intestine cancers [1–3]. The neurotoxic effects of these drugs cause sensory, motor, and autonomic nervous system impairment that may produce distressing symptoms and functional compromise [4]. Sensory neuropathy is the most common type of CIPN and often impairs activities of daily living [5, 6]. The main symptoms are numbness, burning and electric shock-like pain in hands and feet, and hypersensitivity to cold temperatures [7–9].

There are great challenges in recognizing and managing the symptoms of CIPN, which are related to limited understanding of its pathogenesis, lack of evidence-based practice for symptom management, and late recognition of the symptoms [9]. Results of a study investigating the assessment of chemotherapy-induced neurotoxicity showed that most of

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Braço Transversal)

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

Telefones: (31) 9715 0187

email: alterx@gmail.com e enfdelma@yahoo.com.br

Nome: Delma Aurélia da Silva Simão

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)3409 4592 email: coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Braço Longitudinal)

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; estudo de condução nervosa a ser realizado por um neurologista especializado; exame neurológico completo com neurologista; 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 3 momentos: antes do início do tratamento antineoplásico, na semana 12 e ao término do tratamento (ou semana 24, se tratamento paliativo). 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 fator neurotrófico e o desenvolvimento de neuropatia periférica induzida por quimioterapia e a o 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 medida tanto pelos Estudos de Condução Nervosa quanto pelos questionários e pelo estesiômetro, além de comparar os resultados obtidos em cada instrumento. 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 Aurélio 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

Telefones: _____ email: _____

Nome: Delma Aurélio da Silva Simão

Telefone: (31) 9715 0187 email: enfdelma@yahoo.com.br

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)3409 4592 email:coep@prpq.ufmg.br

APÊNDICE D - Ficha de Triagem Clínica – Critérios de Inclusão e Exclusão

Data de avaliação: ___/___/___

Paciente: _____

Data Nascimento ___/___/___ Idade ___ anos Sexo: () M () F

Telefone de contato: _____

Endereço _____

1. Irá iniciar o primeiro ciclo de quimioterapia () Sim () Não
2. Nunca fez outro tratamento oncológico () Sim () Não
3. Irá iniciar alguma drogas do estudo (paclitaxel -Taxol®; Oxaliplatina; docetaxel; bortezomib.)
() Sim () Não
4. 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.

5. Apresentar limitações cognitivas ou transtornos mentais registradas previamente em prontuário ou identificadas durante a consulta de enfermagem ou exame clínico neurológico;
() Sim () Não
6. Ser portador de diabetes ou hanseníase; () SIM () NÃO
7. Apresentar lesões ou traumas que limitem a avaliação de pés ou mãos; () SIM () NÃO
8. Ter história de lesão neurológica sensitiva ou motora, decorrentes de doenças neurológicas;
() SIM () NÃO
9. Ser portador de marca-passo; () SIM () NÃO
10. Uso de Antibiótico nas últimas 4 semanas; () SIM () NÃO
11. Fez uso de AINES ou corticóides nas últimas 2 semanas; () SIM () NÃO
12. Apresentar doenças do sistema imune; () SIM () NÃO
13. 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
14. Uso de bebida alcoólica

Questionário CAGE

(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 E - Formulário para Informações Sócio-Demográficas

Paciente _____ Estudo transversal _____ Estudo coorte _____ 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? () Sim () Não Quantos: _____

4- VOCÊ ESTUDOU? () Não () Sim Anos de estudo: _____

5- TRABALHO/OCUPAÇÃO

- 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: _____

- QUAL A SUA OCUPAÇÃO PROFISSIONAL MAIS RECENTE _____

QUAL A OCUPAÇÃO PROFISSIONAL QUE PREDOMINOU AO LONGO DA SUA VIDA? _____

6- TABAGISMO

Você fuma atualmente?

() Sim () Não Quantos cigarros/dia? _____ Há quanto tempo fuma? _____

Você já fumou em alguma momento de sua vida? () Sim () Não

Por quanto tempo você fumou? _____ Quantos cigarros fumava/dia _____

Parou há quanto tempo?: _____

7. CONSUMO DE BEBIDA ALCOÓLICA

Consome bebida alcoólica atualmente? () Sim () Não Tipo _____

Frequência _____ Quantidade _____ Por quantos anos _____

Consumiu bebida alcoólica no passado? () Sim () Não

Tipo de bebida _____ Frequência _____

Quantidade _____ Por quantos anos _____ Parou há quanto tempo _____

APÊNDICE F - Formulário para Informações Clínicas

Iniciais: _____ Data nascimento ___/___/___
 Código _____ Sexo _____ Data da avaliação _____

- 1- **Protocolo quimioterápico:** _____ Peso _____ kg Altura _____ IMC: _____
 2- Semana de avaliação (para o grupo de pacientes): _____
 2.1 **Número de ciclos já realizados:** _____ **Doses do antineoplásico já usadas** _____ **Intervalo infusional (em dias)** _____
 2.2 **2.3 Preparo de quimioterapia utilizado:** _____
 Droga _____ dose: _____
 Droga _____ dose _____
 Droga _____ dose _____
 Droga _____ dose _____
 Droga _____ dose _____

2- **Tipo de câncer:** _____ **Tempo de diagnóstico:** _____

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- **Acesso vascular para quimioterapia** () periférico () central (especifique: _____)

8 – **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)

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

Especifique (nome do(s) fármaco(s) e

dose): _____

APÊNDICE G - Ficha de Avaliação Clínica – Neurológica

Iniciais: _____ Data nascimento ___/___/___ Estudo transversal _____ Estudo longitudinal _____
 No Identificador _____ Idade _____ Sexo () F () M Data da avaliação ___/___/___

AVALIAÇÃO DA SENSIBILIDADE PROFUNDA (Teste com Diapasão) () Normal () Alterado
 Sensibilidade vibratória MMSS - 2ª articulação metacarpofalangeana: Valor ___ Direita ___ Esquerda
 Sensibilidade vibratória MMII - Maléolo lateral: Valor ___ Direita ___ Esquerda

AVALIAÇÃO MOTORA

Movimentos involuntários: () Não () Sim. Qual? _____

TÔNUS MUSCULAR () Normal () Hipotonia () Hipertonía

REFLEXOS

	DIREITO		ESQUERDO	
Reflexo Tricipital	() Presente	() Ausente	() Presente	() Ausente
Reflexo Bicipital	() Presente	() Ausente	() Presente	() Ausente
Reflexo Braquiradial	() Presente	() Ausente	() Presente	() Ausente
Reflexo Patelar	() Presente	() Ausente	() Presente	() Ausente
Reflexo Aquileu	() Presente	() Ausente	() Presente	() Ausente
Reflexo Cutâneo – plantar	() Flexão () Extensão () Ausente		() Flexão () Extensão () Ausente	

FORÇA MUSCULAR (Escala da Medical Research Council) () Normal () Alterado (se alterado marcar as opções abaixo)

- (0) Nenhuma contração muscular visível ou palpável
 (1) Vê-se ou palpa-se uma contração muscular, mas não há movimento de uma articulação
 (2). Capacidade de mover o membro, sem conseguir um movimento antigravitacional
 (3). Movimento ativo contra a gravidade
 (4). Movimento ativo contra resistência
 (5). Força muscular normal
- | | | |
|---|-------------|--------------|
| n. radial / m. extensor longo do índice | () Direito | () Esquerdo |
| n. ulnar / m. interósseo dorsal | () Direito | () Esquerdo |
| n. mediano / m. abductor curto do polegar | () Direito | () Esquerdo |
| n. tibial/ m. tríceps sural | () Direito | () Esquerdo |
| n. fibular profundo/m. extensor longo do hálux e m. tibial anterior | () Direito | () Esquerdo |

EQUILÍBRIO ESTÁTICO () Normal () Alterado _____

EQUILÍBRIO DINÂMICO () Normal () Alterado

MARCHA: () helicópode, ceifante ou hemiplégica () pequenos passos () Parkinsoniana () paraparética, espástica ou em tesoura () escarvante uní e bilateral () atáxica, ebriosa (cerebelar) () talonante ou tabética () anserina ou miopática

AVALIAÇÃO DE NERVOS CRANIANOS

1. Motricidade ocular: () Normal () Alterada Fotorreatividade Pupilar:

() Presente () ausente Se alterado

relatar: _____

2. Nervo trigêmeo (córneo palpebral e sensibilidade facial V1, V2 e V3)

() Normal () Alterado Se alterado

relatar: _____

3. Nervo facial () Normal () Alterado

Se alterado

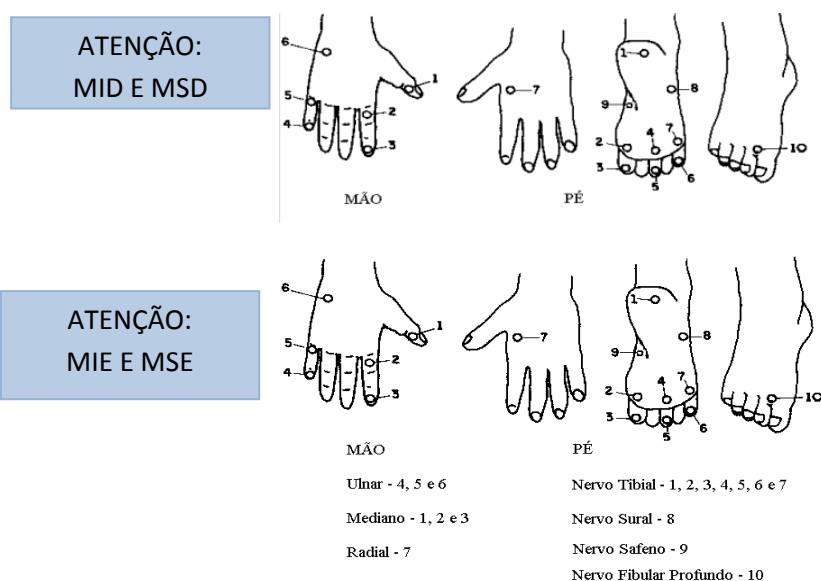
relatar: _____

APÊNDICE H - Formulário de Análise de Sensibilidade Periférica

Paciente____ Estudo transversal____ Estudo Longitudinal____
 Sigla____ ID____ Data: __/__/____

ATENÇÃO INVESTIGADOR, SIGA AS ORIENTAÇÕES ABAIXO PARA EXECUÇÃO DO TESTE COM MSW

- 1) Paciente deve estar sentado de frente para o examinador com a mão ou pé apoiados. (Obs.: Tanto a mão quanto o pé devem ficar bem confortáveis e relaxados.)
- 2) *Inspecione pés e mãos do paciente. Se o investigador perceber áreas de calosidade ou descamações, que estejam ou não nos pontos abaixo determinados, deverá registrá-los na cor amarela.*
- 3) Demonstrar o teste para o paciente, com o monofilamento verde, utilizando uma área da pele com sensibilidade normal.
- 4) Tapar a visão do paciente com uma barreira ou solicitar ao paciente que feche os olhos.
- 5) Testar os pontos previamente determinados (FIGURA 1). *Os monofilamentos devem ser aplicados por cerca de 1,5 segundos em cada ponto. A aplicação do monofilamento verde deve ser repetida 3 vezes.*
- 6). A seqüência de testagem dos pontos pode ser aleatória.
- 7) *Registre o teste, colorindo os pontos específicos com a cor correspondente ao primeiro monofilamento que o paciente sente.*
- 8) *Caso haja alguma queixa particular de um determinado participante, o investigador poderá avaliar outros pontos que não estejam incluídos neste protocolo, desde que devidamente identificados conforme o especificado no item 5*



Legenda: Cada filamento corresponde a um nível funcional representado por uma cor.

Verde • - 0,05g - sensibilidade normal na mão e no pé.

Azul • - 0,2g - sensibilidade diminuída na mão e normal no pé.

✓ Dificuldade para discriminar textura (tato leve)

Violeta • - 2,0g - sensibilidade protetora diminuída na mão:

✓ incapacidade de discriminar textura

✓ dificuldade para discriminar formas e temperatura

Vermelho - O (círculo marcado com x) - 4,0g - perda da sensibilidade protetora da mão e às vezes no pé.

- perda da discriminação de textura

- incapacidade de discriminar formas e temperatura

Laranja • - 10g (Laranja) - perda da sensibilidade protetora no pé

- perda da discriminação de textura - incapacidade de discriminar formas e temperatura

Vermelho (circular): - (círculo vazio) - 300g - permanece apenas a sensação de pressão profunda na mão e no pé.

Preto • - sem resposta. Perda da sensação de pressão profunda na mão e no pé.

FONTES: BRASIL, Ministério da Saúde. **Manual de prevenção de incapacidades**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde. 3.ed. n.1. 2008. 140p.

LEHMAN, L. F.; ORSINI, M.B.P.; FUZIKAWA, P.L.; LIMA, R.C.; GONÇALVES, S.D. **Avaliação Neurológica Simplificada**. BeloHorizonte: ALM International, 1997. 104 p

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 - Versão em português da escala de religiosidade da Duke – DUREL

Portuguese version of Duke Religious Index – DUREL

Tradução:

Alexander Moreira-Almeida¹, Mário F. Peres², Flávio Aloe³, Francisco Lotufo Neto³, Harold G. Koenig⁴
Moreira-Almeida, A. et al. / Rev. Psiqu. Clín. 35 (1); 31-32, 2008

Validada por:

Taunay TCD, et al. / Rev Psiqu. Clín. 2012;39(4):130-5

Índice de Religiosidade da Universidade Duke

- | | |
|--|---|
| <p>(1) Com que frequência você vai a uma igreja, templo ou outro encontro religioso?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mais do que uma vez por semana 2. Uma vez por semana 3. Duas a três vezes por mês 4. Algumas vezes por ano 5. Uma vez por ano ou menos 6. Nunca | <p>(3) Em minha vida, eu sinto a presença de Deus (ou do Espírito Santo).</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalmente verdade para mim 2. Em geral é verdade 3. Não estou certo 4. Em geral não é verdade 5. Não é verdade |
| <p>(2) Com que frequência você dedica o seu tempo a atividades religiosas individuais, como orações, rezas, meditações, leitura da bíblia ou de outros textos religiosos?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mais do que uma vez ao dia 2. Diariamente 3. Duas ou mais vezes por semana 4. Uma vez por semana 5. Poucas vezes por mês 6. Raramente ou nunca | <p>(4) As minhas crenças religiosas estão realmente por trás de toda a minha maneira de viver.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalmente verdade para mim 2. Em geral é verdade 3. Não estou certo 4. Em geral não é verdade 5. Não é verdade |
| <p><i>A seção seguinte contém três frases a respeito de crenças ou experiências religiosas. Por favor, anote o quanto cada frase se aplica a você.</i></p> | <p>(5) Eu me esforço muito para viver a minha religião em todos os aspectos da vida.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Totalmente verdade para mim 2. Em geral é verdade 3. Não estou certo 4. Em geral não é verdade 5. Não é verdade |

*Critérios de religiosidade/espiritualidade autorelatadas de Miller et al, 2012
(não validado)*

Am J P sychiatry 2012 ; 169 :89 –94

1) Importância pessoal da religiosidade/espiritualidade

O quanto é importante a religiosidade ou espiritualidade para você?

(1) nada importante (2) pouco importante (3) moderadamente importante (4) altamente importante

2) Frequência de comparecimento

Com qual frequência você frequenta igreja, sinagoga ou qualquer templo religioso?

() nunca () 1 vez ao mês () 1 vez a cada quinze dias () uma vez por semana ou mais.

3) Denominação religiosa atual

Qual religião você se autodetermina atualmente? _____

ANEXO C - Avaliação do Nível de Ansiedade e Depressão – Escala Had

Paciente ID_____ Estudo transversal_____ Estudo coorte_____ Data:___/___/___

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

(Botega, N.J., Bio, M.R.; Zomignani, M. A.; Garcia, C.;Pereira, W. A. B. Transtornos do humor em enfermaria de clinicamédica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão *Rev. Saúde Pública vol.29 no.5 São Paulo Oct. 1995.*)

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: _____

ANEXO D – Short Mcgill Pain (Versão em Português)

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
Cansativa	0	1	2	3
Enjoada	0	1	2	3
Assustadora	0	1	2	3
Castigante	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- Score

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

ANEXO E - 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.

Paciente_____ Controle_____ Estudo transversal_____ Estudo coorte_____
 Iniciais_____ No Identificador_____ Data de nascimento: __/__/____
 Idade_____ Sexo () F () M Data de avaliação: __/__/____

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.**

<u>BEM-ESTAR FÍSICO</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssi mo
GP	Estou sem energia.....	0	1	2	3	4
GP	Fico enjoado/a.....	0	1	2	3	4
GP 3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldade em atender às necessidades da minha família.....	0	1	2	3	4
GP	Tenho dores	0	1	2	3	4
GP 5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
GP	Sinto-me doente	0	1	2	3	4
GP	Sinto-me forçado/a passar tempo deitado/a.....	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssi mo
GS	Sinto que tenho uma boa relação com os meus amigos	0	1	2	3	4
GS	Recebo apoio emocional da minha família	0	1	2	3	4
GS	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
GS	A minha família aceita a minha doença.....	0	1	2	3	4
GS 5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre a minha doença.....	0	1	2	3	4

GS 6	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>Independentemente do seu nível atual de atividade sexual, por favor responda à pergunta a seguir. Se preferir não responder, assinale o quadrículo <input type="checkbox"/> e passe para a próxima seção.</i>					
GS	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.

<u>BEM-ESTAR EMOCIONAL</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GE 1	Sinto-me triste.....	0	1	2	3	4
GE 2	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença.....	0	1	2	3	4
GE 3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença.....	0	1	2	3	4
GE 4	Sinto-me nervoso/a	0	1	2	3	4
GE 5	Estou preocupado/a com a idéia de morrer	0	1	2	3	4
GE	Estou preocupado/a que o meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4

<u>BEM-ESTAR FUNCIONAL</u>		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitíssimo
GF 1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
GF 2	Sinto-me realizado/a com o meu trabalho (inclusive em casa).....	0	1	2	3	4
GF 3	Sou capaz de sentir prazer em viver	0	1	2	3	4

GF 4	Aceito a minha doença.....	0	1	2	3	4
GF 5	Durmo bem	0	1	2	3	4
GF 6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir..	0	1	2	3	4
GF 7	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.

		Nem um pouco	Um pouco	Mais ou menos	Muito	Muitís- simo
	<u>PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS</u>					
NT X1	Sinto dormência ou formigueiro nas mãos	0	1	2	3	4
NT X2	Sinto dormência ou formigueiro nos pés	0	1	2	3	4
NT X3	Sinto desconforto nas mãos	0	1	2	3	4
NT X4	Sinto desconforto nos pés	0	1	2	3	4
NT X5	Sinto dores nas articulações ou câibras nos músculos	0	1	2	3	4
HI 12	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
NT X6	Tenho dificuldade em ouvir	0	1	2	3	4
NT X7	Fico com um apito ou zumbido nos ouvidos	0	1	2	3	4
NT X8	Tenho dificuldade em abotoar os botões	0	1	2	3	4
NT X9	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 - (QNIA – SINTOMAS MMII)

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?				
			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
Sente as pernas pesadas?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

ANEXO F - (QNIA – sintomas MMSS)

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:									
			Com qual frequência você apresentou cada um dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram suas atividades diárias?				
Você sente			Quase nada -----> Bastante					Quase não incomodou -----> Incomodou demais				
	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
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

ANEXO F - (QNIA- sintomas OROFACIAIS)

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:										
		Com qual frequência você apresentou cada um dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram suas atividades diárias?					
Você sente....		Quase nada -----> Bastante					Quase não incomodou -----> incomodou demais					
	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
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