



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA

Fernanda de Souza

**Prevalência e manifestações clínicas de Neuropatia Periférica Induzida por
Quimioterapia (NPIQ) em pacientes submetidos ao tratamento oncológico em um
hospital escola de Florianópolis**

Florianópolis

2020

Fernanda de Souza

**Prevalência e manifestações clínicas de Neuropatia Periférica Induzida por
Quimioterapia (NPIQ) em pacientes submetidos ao tratamento oncológico em um
hospital escola de Florianópolis**

Dissertação submetida ao Programa de
Mestrado Profissional em Farmacologia da Universidade
Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de
Mestre em Farmacologia
Orientador: Prof. Dr. Alfeu Zanotto Filho.

Florianópolis

2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Souza, Fernanda de

Prevalência e manifestações clínicas de Neuropatia
Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em pacientes
submetidos ao tratamento oncológico em um hospital escola
de Florianópolis / Fernanda de Souza ; orientador, Alfeu
Zanotto Filho, 2020.

86 p.

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade
Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas,
Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Florianópolis,
2020.

Inclui referências.

1. Farmacologia. 2. Farmacologia. 3. Dor. 4. Oncologia.
5. Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia. I.
Zanotto Filho, Alfeu . II. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. III.
Título.

Fernanda de Souza

**Prevalência e manifestações clínicas de Neuropatia Periférica Induzida por
Quimioterapia (NPIQ) em pacientes submetidos ao tratamento oncológico em um
hospital escola de Florianópolis.**

O presente trabalho em nível de mestrado foi avaliado e aprovado por banca
examinadora composta pelos seguintes membros:

Prof. Daniel Fernandes, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Junior André da Rosa, Dr.

Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago

Prof.(a) Ariane Zamoner Pacheco de Souza, Dr.(a)

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Carlos Rogerio Tonussi, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de mestre em Farmacologia.

Prof. Leandro José Bertoglio, Dr.

Coordenador do Programa de Mestrado Profissional em Farmacologia

Prof. Alfeu Zanotto Filho, Dr.

Orientador

Florianópolis, 2020.

Este trabalho é dedicado aos pacientes participantes da pesquisa,
estudantes e professores que contribuem para ciência brasileira.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor Alfeu Zanotto Filho, pela orientação, dedicação, disponibilidade e contribuições enriquecedoras para realização deste trabalho.

Ao Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina pela oportunidade e parceria em desenvolver este trabalho.

A Universidade Federal de Santa Catarina e a CAPES. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Aos pacientes, que mesmo passando por momentos delicados em suas vidas, se dispuseram a participar da pesquisa e contribuir com a ciência brasileira. Aos funcionários do setor Michele, Daniel e Roseli pela parceria e por não medirem esforços em nos auxiliar.

Aos alunos do Laboratório Farmacologia e Bioquímica do Câncer (LabCancer), Raquel e Jonathan pelo auxílio.

À minha colega e parceira desde o início do projeto, Fernanda Nunes Souza, por todas as trocas, aprendizado, dedicação e contribuição para este trabalho.

Aos professores e funcionários do Departamento de Farmacologia e colegas de turma, que fizeram das sextas-feiras dias mais agradáveis, enriquecedores e influenciaram diretamente o resultado da pesquisa.

Aos meus pais, Colombo e Marilza e avós, Milton e Lindaura, por sempre me apoiarem e acreditarem nos meus objetivos, não medindo esforços para que todos fossem alcançados.

Ao meu companheiro, Thiago, pela paciência, parceria e por me trazer tranquilidade e leveza nos momentos desafiadores.

A alegria não chega apenas no encontro do achado mas faz parte do processo da busca. E ensinar e aprender não podem dar-se fora da procura, fora da boniteza e da alegria .

(FREIRE, 2004)

RESUMO

O câncer é um conjunto de mais de 100 tipos de doenças com origem multifatorial e que têm em comum a proliferação desregulada de células anormais e tendência a invasão de tecidos e órgãos vizinhos. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), 625 mil novos diagnósticos são esperados para 2020. A neuropatia periférica é uma condição caracterizada pela degeneração ou disfunção da enervação periférica, sendo desencadeada por diversos mecanismos, inclusive por fármacos. Dentre os fármacos utilizados na terapia do câncer e que tem potencial de causar neuropatia periférica, encontram-se: compostos a base platinas e taxanos, como oxaliplatina e paclitaxel, respectivamente. O presente estudo teve como objetivo identificar a prevalência, manifestações clínicas e o perfil de pacientes em tratamento oncológico e que desenvolveram NPIQ no setor de quimioterapia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Trata-se de estudo observacional, analítico prospectivo, sendo a coleta de dados realizada entre os meses de Agosto a Dezembro de 2019. O estudo contou com 15 voluntários, com predominância do gênero feminino e idade média de 58 anos, sendo a maior parte composta por pacientes com diagnóstico de câncer de intestino, seguido por câncer de mama. O fármaco mais utilizado no estudo foi a oxaliplatina, seguido por paclitaxel. Através da utilização de questionários de avaliação da NPIQ aplicados em diferentes ciclos do protocolo de quimioterapia a que os pacientes foram submetidos, observamos que todos os pacientes apresentaram sintomas típicos de NPIQ, em pelo menos um dos ciclos avaliados. O sintoma mais prevalente foi formigamento na mãos, seguido de sensibilidade ao frio, 66,7% em ambos casos. Em geral, o impacto no bem-estar social e familiar foi mais afetado. Com relação as atividades diárias, dificuldades em aproveitar a vida e pegar objetos foram mais frequentes na amostra, com média de 3,46 e 3,33 respectivamente. Apesar do achados, nenhuma abordagem de tratamento foi utilizada. A dor neuropática foi prevalente na amostra, estando proporcionalmente relacionada à interferência nas atividades diárias e qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Dor neuropática, Neuropatia periférica, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Cancer is a group of more than 100 types of diseases with multifactorial origin and which have in common features such as self-sustained proliferation of abnormal cells, genomic instability and tendency to invade surrounding and distal tissues and organs. According to the National Cancer Institute (INCA), 625 thousand new diagnoses are expected to occur in 2020. Peripheral neuropathy is a condition characterized by degeneration or dysfunction of peripheral nerves, being triggered by several mechanisms, including drugs. Anticancer drugs that have potential to cause peripheral neuropathy include platinum compounds and taxanes, such as oxaliplatin and paclitaxel, respectively. The present study aimed to identify the prevalence, clinical manifestations and the profile of patients undergoing cancer treatment that developed Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) in the chemotherapy sector of Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital. This is an observational, prospective analytical study, with data collection carried out between August to December 2019. The study included 15 volunteers, with a predominance of females and an average age of 58 years, the majority of patients diagnosed with bowel cancer, followed by breast cancer. The most used drug in the study was oxaliplatin, followed by paclitaxel. Through the use of CIPN evaluation questionnaires applied in different cycles of the chemotherapy protocol to which the patients were submitted, we observed that all patients presented typical symptoms of CIPN, in at least one of the evaluated cycles. The most prevalent symptom was tingling in the hands, followed by sensitivity to cold, 66.7% in both cases. In general, the impact on social and family well-being was more affected. In relation to daily activities, difficulties in enjoying life and picking up objects were more frequent in the sample, with an average of 3.46 and 3.33 respectively. Despite the findings, no treatment approach was used. Neuropathic pain was prevalent in the sample, being proportionally related to the interference in patients' daily activities and quality of life.

Keywords: Neuropathic pain, Peripheral neuropathy, Quality of life.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Perfil sociodemográfico da população em estudo	35
Tabela 2 - Perfil clínico da população em estudo.....	36
Tabela 3 - Estadiamento TNM de acordo com sítio e fármaco em uso.....	37
Tabela 4 - Grau e porcentagem de NPIQ apresentado de acordo com a entrevista.....	38
Tabela 5 - Graduação da NPIQ de acordo com sítio, fármaco em uso e estadiamento dos 5 pacientes que completaram as três entrevistas	39
Tabela 6 - Interferência nas Atividades de Vida Diárias	39
Tabela 7 - Resultado FACT/GOG para a primeira entrevista.	40
Tabela 8 - Presença de sintomas de acordo com a ferramenta FANPIQ e correlação aos fármacos utilizados na primeira entrevista.	40
Tabela 9 - Média dos sintomas segundo a ferramenta FACT/GOG para a primeira entrevista.	41

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATP Adenosina Trifosfato

CAAE Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CEPSH Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos

CIPNAT *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool*

DNA Ácido Desoxirribonucleico

FACT/GOG-Ntx *Funcional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group – Neurotoxicity*

FANPIQ Ferramenta de Avaliação de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia

IL- 10 Inter Leucina - 10

IL- 4 Inter Leucina - 4

IL-1 Inter Leucina - 1

NGF *Neuronal Growth Factor*

ROS *Reactive Oxygen Species*

TNF ALFA *Tumor Necrosis Factor Alfa*

UICC União Internacional Contra o Câncer

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER E PROTOCOLOS DE TRATAMENTO	16
1.2	NEUROPATIA PERIFÉRICA	16
1.3	MECANISMOS E MANIFESTAÇÕES DA NPIQ	18
1.4	IMPACTO DA NPIQ	19
1.5	FÁRMACOS E MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS NA NPIQ 20	
1.6	PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA NPIQ	24
2	JUSTIFICATIVA	27
3	OBJETIVO GERAL	29
3.1	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	29
4	METODOLOGIA.....	30
4.1	TIPO DO ESTUDO.....	30
4.2	ASPECTOS ÉTICOS	30
4.3	VOLUNTÁRIOS E LOCAL DA COLETA DE DADOS	30
4.4	COLETA DE DADOS	31
4.5	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	32
4.6	ANÁLISE DOS DADOS	33
5	RESULTADOS	35
6	DISCUSSÃO	42
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	53
	REFERÊNCIAS.....	54
	ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
	ANEXO B – PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO	68
	ANEXO C – PERFIL CLÍNICO.....	69

ANEXO D – FACT/GOG - NTX.....	70
ANEXO E - FANPIQ.....	75

1 INTRODUÇÃO

O câncer, por definição, trata-se de um conjunto de mais de 100 tipos de doenças com origem multifatorial e que têm em comum a proliferação desregulada de células anormais e tendência a invasão de tecidos e órgãos vizinhos. As células anormais são consideradas anaplásicas, por serem diferentes do tecido original, são linhagens celulares pouco diferenciadas, com capacidade de crescimento muito rápida através de mitoses anormais e numerosas. Formam massa pouco delimitada com caráter invasivo e potencial infiltrativo onde, com a progressão da complexidade do microambiente e das alterações genéticas intratumorais, culminam com o aparecimento de metástases linfonodais ou em tecidos distais ao tumor primário (INCA, 2011). O mais recente levantamento global, realizado em 2018, aponta que 18,2 milhões de novos casos de câncer foram diagnosticados no mundo e 9,6 milhões de mortes relacionadas ao câncer ocorreram no período. Os dados também demonstram que 1 em cada 8 homens e 1 em cada 10 mulheres provavelmente desenvolverão a doença em algum momento da vida e que o custo financeiro ultrapassou US\$ 1,10 trilhões, o que reforça a gravidade da situação e a necessidade de encarar o câncer enquanto prioridade em saúde pública (WILD, WEIDERPASS, STEWART, 2020). Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), 625 mil novos diagnósticos são esperados para 2020 na população geral brasileira, sendo 177 mil do tipo câncer de pele não-melanoma, seguido por mama, com 66 mil casos, e câncer colorretal, com 41 mil casos (INCA, 2019).

Por sua característica complexidade, e por tratar-se de um conjunto de doenças molecularmente distintas - mesmo em casos de características anatomopatológicas aparentemente similares - fez-se necessária a criação de metodologia para orientar o diagnóstico e direcionar a escolha do tipo de abordagem - com antineoplásicos, radiação e/ou procedimento cirúrgico - de modo a padronizar e otimizar as condutas clínicas. A metodologia utilizada para tal classificação é chamada de estadiamento, e classifica o tumor quanto ao seu grau de extensão/tamanho e localização (infiltração linfonodal e presença de metástase). O sistema de estadiamento mais difundido é o proposto pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), conhecido como Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos. É um sistema baseado na extensão anatômica da doença, que leva em consideração as características do tumor primário (T), as características dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão onde está localizado o tumor (N) e se há presença ou ausência de metástase a distância (M). Os parâmetros recebem graduações, que variam de T0 a T4, N0 a N3 e M0 a M1. A partir do

estadiamento TNM, diferentes decisões terapêuticas sobre o tipo de fármaco, a necessidade/utilidade de procedimento de ressecção cirúrgica e radioterapia, assim como a expectativa mediana de sobrevida para cada estágio podem ser planejadas com base nas evidências de estudos clínicos (BRASIL, 2004).

1.1 QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER E PROTOCOLOS DE TRATAMENTO

A partir do desenvolvimento de tratamentos a base de quimioterapia nas décadas de 1950 e 1960, estratégias terapêuticas para os pacientes diagnosticados com doenças oncológicas resultaram em possibilidade de cura da doença base. Foram estes avanços os responsáveis por confirmar o princípio de que a quimioterapia seria a base de tratamento e, em combinação ao tratamento cirúrgico e radioterápico. Porém, desde o princípio, os principais obstáculos incluem a toxicidade dos fármacos aos tecidos saudáveis, especialmente os proliferativos, e a resistência adquirida pelas células tumorais aos fármacos ao longo da exposição nos ciclos de terapia (CHU, 2013). De maneira geral, fármacos em monoterapia com doses clinicamente toleráveis não são capazes de promover cura ou controle adequado da doença, por isso, a grande maioria dos tratamentos se baseia em esquemas com combinações de fármacos. Normalmente envolvem fármacos com diferentes mecanismos de ação, e administrados em intervalos predefinidos com duração estabelecida, conhecidos como protocolos, de modo a aumentar a eficácia e minimizar a toxicidade. Os protocolos de quimioterapia compostos por agentes citotóxicos combinados são capazes de atingir uma série de objetivos importantes: promovem eliminação celular máxima em uma faixa de toxicidade tolerável, fornecem uma ampla gama de interação entre fármacos e células tumorais e retardam ou impedem a resistência/tolerância celular (CHU, 2013).

1.2 NEUROPATIA PERIFÉRICA

Dor pode ser descrita como uma experiência emocional ou sensitiva desagradável, decorrente de lesões potenciais ou reais. Pode ser dividida em aguda, que tem início rápido e duração ligada à agressão tecidual, ou crônica, que persiste após a interrupção do agente promotor e está associada a processos prolongados. As manifestações dolorosas podem ser classificadas em quatro grandes grupos: fisiológica, nociceptiva, disfuncional e neuropática (GUYTON, 2008). Dor neuropática é aquela desencadeada como consequência direta de uma

lesão física ou doença que leva à disfunção do sistema somato sensorial. A dor neuropática é caracterizada como uma manifestação geralmente crônica, incapacitante e que demanda tratamento específico, sendo frequentemente não responsiva aos anti-inflamatórios e, até mesmo, aos fármacos opióides. O tratamento oncológico, em conjunto com diabetes, neuralgia pós-herpética, lesão medular, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, lesões nervosas, amputação e radiculopatia compressiva perfazem as principais causas de dor neuropática (TEIXEIRA, 2009).

A neuropatia periférica é caracterizada pela degeneração ou disfunção da enervação periférica, do trajeto que vai da medula espinhal até a periferia, com consequências motoras, sensitivas e neurovegetativas. Tem uma vasta etiologia, desde hereditária, metabólica, tóxica e até mesmo idiopática. Diversos fármacos podem desencadear neuropatia tóxica, inclusive os quimioterápicos. É um tipo de dor que pode levar a prejuízo funcional (KASPER et al, 2015). A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito adverso comum do tratamento com alguns fármacos utilizados na terapia do câncer. Trata-se de toxicidade que muitas vezes pode ser limitante ao uso de determinados fármacos, sendo necessária redução de dose ou até mesmo interrupção do tratamento (FU et al., 2017). Os sintomas começam geralmente no início do tratamento oncológico, entre primeiro e terceiro ciclo de quimioterapia, apresentando pico de gravidade com três meses de seguimento. Estão presentes com maior frequência manifestações positivas, que não se associam à mortalidade, mas possuem grande impacto na qualidade de vida e podem influenciar a adesão ao tratamento (AVAN et al., 2015). Embora estejam bem estabelecidos sinais e sintomas de NPIQ, os métodos diagnósticos e de avaliação da gravidade são bastante discutidos e ainda não existe consenso a respeito da melhor e mais universal estratégia clínica, acarretando em dificuldades para realização de estudos sobre prevenção e manejo da NPIQ. Atualmente o padrão ouro para avaliação da NPIQ é a eletroneuromiografia, um exame capaz de detectar alterações na condução nervosa, particularmente de fibras mielínicas, que define o comprometimento neuropático e mostra normalmente redução/ausência de amplitude de potenciais sensitivos. A velocidade de condução nervosa também pode estar diminuída. Entretanto, o procedimento não detecta neuropatia de fibras finas, logo, não é capaz de identificar os casos de NPIQ restritos a este tipo de fibras (que cursam normalmente apenas com dor). Ainda, apresenta outros fatores limitantes, como o desconforto provocando ao paciente durante a realização, alto custo e necessidade de especialmente em neurofisiologia clínica. Outra possibilidade para identificação de NPIQ se dá através da aplicação de questionários, como as ferramentas FANPIQ, QNIA e escalas de dor

auto informadas. Normalmente os questionários contemplam questionamentos relacionados a experiências dolorosas, como sua frequência, intensidade e duração, mas também podem avaliar os impactos dos sintomas na rotina e qualidade de vida dos pacientes (CAVALETTI et al., 2013).

1.3 MECANISMOS E MANIFESTAÇÕES DA NPIQ

Para o correto manejo da NPIQ é importante que as manifestações clínicas sejam devidamente reconhecidas pela equipe de saúde. De modo geral, independente do tipo de fármaco utilizado, os sintomas acometem os membros inferiores, superiores e região orofacial. Predominam quadros sensitivos, se comparados aos motores ou autonômicos (LOPRINZI et al., 2011). Sua manifestação pode se dar de maneira aguda ou crônica, sendo comum a progressão dos sintomas agudos para um quadro crônico, que muitas vezes persiste após o término do tratamento (PACHMAN et al., 2015). Estudos demonstram que até 40% dos pacientes tratados com esquemas terapêuticos contendo fármacos conhecidamente desencadeadores de NPIQ desenvolvem quadro álgico crônico, que pode inclusive se agravar após o término do tratamento oncológico. O quadro crônico é definido sob a presença de dor causada por alterações patológicas ou distúrbios funcionais nervosos que se mantêm por, no mínimo três meses ou após a melhora somática do tecido nervoso (PACHMAN et al., 2016; VENTZEL et al., 2016). Os sintomas sensitivos são descritos como parestesias e disestesias bilaterais, comumente relatadas como dormência e formigamento em até 90% dos casos (COSTA et al., 2015). Os pacientes relatam a sensação de “calçar meia ou luva”, bem como enfrentam dificuldades em segurar objetos e diferenciar os formatos, texturas e/ou temperatura. A maior parte dos sintomas sensoriais está intimamente relacionada com o dano causado ao núcleo da raiz dorsal (ARGYRIOU et al., 2012). Também é comum o relato de sintomas como formigamento, dormência, cãibras, sensação de queimação/ardência nos dedos ou mãos, que dificultam atividades simples como abotoar uma blusa, segurar uma caneta ou abrir uma porta. De maneira semelhante, os sintomas motores normalmente se manifestam como fraqueza distal acometendo os membros inferiores, ocasionando dificuldades de caminhar, subir escadas ou manter o equilíbrio (MOLS et al., 2014). A ocorrência e grau de acometimento da NPIQ estão relacionados ao fármaco ou esquema terapêutico utilizado, doses, número de ciclos,

administração prévia agentes neurotóxicos e tipo de fibra comprometida. Porém, a presença de outros fatores como alcoolismo, diabetes e carências nutricionais aumentam o risco de desenvolvimento de NPIQ, mesmo com doses baixas ou monoterapia de antineoplásicos neurotóxicos (SCHLOSS, COLOSIMO, VITETTA, 2016).

Os principais mecanismos propostos para o elucidar o quadro são: primeiramente a disfunção no metabolismo da célula neuronal (funções enzimática e mitocondrial) e da funcionalidade dos canais iônicos, alteração de expressão gênica e proteica e inflamação. Essa disfunção neuronal leva ao aumento de neurotransmissores como serotonina e glutamato que também podem acarretar o desenvolvimento dos sintomas (CAROZZI; CANTA; CHIORAZZI, 2015). Tais modificações contribuem para o estresse oxidativo e hiperexcitabilidade neuronal, desmielinização e apoptose. Os primeiros locais afetados direta ou indiretamente são o núcleo da raiz dorsal, neurônios intraepidérmicos, neurônios de fibra C sensoriais e corpos celulares, bem como neurônios de amplo alcance dinâmico na medula espinhal, no tálamo e hipotálamo. O núcleo da raiz dorsal são aglomerados de corpos celulares neuronais sensoriais periféricos, próximos a cada raiz nervosa da medula espinhal que transmite informações sensoriais. Os neurônios intraepidérmicos sensoriais incluem fibras C de sinalização algica que se difundem para pele. Já os neurônios de amplo alcance dinâmico no corno dorsal da medula e do tálamo processam informações sensoriais algicas e não algicas e sinalização inibitória, posteriormente transmitindo tais informações ao cérebro (KANZAWA-LEE et al., 2019). Este conjunto de sintomas pode dificultar muito atividades habituais, tais como: prática de atividade física, atividades de lazer, trabalho, autocuidado e relações pessoais, o que acarreta diretamente na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, o desencadeamento da NPIQ pode aumentar a susceptibilidade individual ou exacerbar manifestações mediadas pelo Sistema Nervoso Central, tais como: fadiga, stress emocional e insônia (MOLS et al., 2014; KANZAWA-LEE et al., 2019).

1.4 IMPACTO DA NPIQ

A prevalência da NPIQ tem aumentado ao longo dos anos, acredita-se pelo avanço na terapia, que proporciona maior sobrevida aos pacientes, mas também pode trazer mais efeitos indesejados. O grau de incidência da NPIQ apresenta divergência na literatura, com valores que podem variar de 10 a 100% (VELASCO; BRUNA, 2010). Este fenômeno pode ser atribuído ao fato de que vários fármacos podem desencadear os sinais e sintomas em graus diferentes e

também pelas características individuais. Porém, independente do grau, há um grande impacto na rotina dos pacientes (CAPONERO, MONTARROYOS, TAHAMTANI, 2016). A qualidade de vida do paciente que desenvolve NPIQ pode ser seriamente afetada, pela interferência direta nas atividades diárias, na funcionalidade e comportamento cotidiano. Relatos trazendo a verbalização de sentimentos de frustração devido ao comprometimento do papel social, de sofrimento pelas alterações nas habilidades funcionais e adinamia são comuns, assim como a queixa pelo afastamento de determinadas atividades de lazer ou laborais (SPECK et al, 2012). Para grande parte dos estudos que avaliaram a associação de NPIQ e qualidade de vida, os resultados demonstraram de fato haver prejuízo na qualidade de vida dos pacientes acometidos pelos sintoma da NPIQ (MOLS et al., 2014).

Fatores comportamentais e psiquiátricos também se fazem presentes, ainda que de maneira indireta. Quanto maior a gravidade da NPIQ, maior é a frequência de ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Estas situações podem levar ao comprometimento cognitivo, baixa adesão ao tratamento e diminuição da capacidade de auto cuidado (HONG; TIAN; WU, 2014). Os efeitos sobre a mobilidade e equilíbrio também estão presentes e podem perdurar por muitos meses após o término do tratamento. O risco de queda é outro fator presente e aumenta de acordo com número de doses que o paciente realiza, sendo especialmente preocupante nos idosos (TOFTHAGEN; OVERCASH; KIP, 2012). O desenvolvimento da NPIQ também afeta a necessidade de acesso aos serviços de saúde. Pacientes que desenvolvem NPIQ precisam comparecer duas vezes mais aos serviços de saúde, aspiram maiores cuidados e utilizam maior número de fármacos se comparados aos que não desenvolvem (KIRCA, KUTLUTURKAN, 2018; REYES-GIBBY et al., 2009).

1.5 FÁRMACOS E MECANISMOS MOLECULARES ENVOLVIDOS NA NPIQ

Os mecanismos patofisiológicos envolvidos no desenvolvimento de NPIQ são diversos e tem como alvo diversos sítios do Sistema Nervoso Periférico. É sugerido fortemente que os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos na NPIQ são a degeneração axonal distal, a interrupção do transporte axoplásmico mediado por microtúbulos, o dano direto aos corpos celulares dos nervos sensoriais no gânglio da raiz dorsal e alterações no DNA provocadas por complexos formados com agentes causadores de NPIQ, como as platinas (ARGYRIOU et al, 2010). Esta toxicidade pode ser justificada pela ausência fisiológica de uma barreira hematoneural efetiva no gânglio da raiz dorsal e na terminação nervosa do nervo

periférico, tornando-se uma estrutura hipersensível aos estímulos nociceptivos. Ainda, a ausência de um mecanismo protetor na estrutura física dos neurônios periféricos, análoga à barreira hematoencefálica em Sistema Nervoso Central, permite que uma maior área de superfície possa entrar em contato direto com os fármacos quimioterápicos. Também por apresentar um quantitativo maior de proteínas neurais, como actina, cinesina e tubulina, aumentam a suscetibilidade para a neurotoxicidade aguda e cumulativa, característica da NPIQ (CAVALETTI et al, 2011).

Diversos fármacos utilizados no tratamento do câncer podem desencadear a NPIQ, embora o grau de acometimento e influência direta nas atividades cotidianas dos pacientes varie de acordo com o tipo de fármaco, o protocolo, a duração do tratamento e as condições fisiológicas dos pacientes. Dentre os fármacos que desencadeiam a NPIQ encontram-se os compostos a base de platina e os taxanos, além de outros agentes antineoplásicos como bortezomibe, alcaloides da vinca, talidomida (KASPER et al, 2015).

Compostos a base de platina (oxaliplatina, cisplatina, carboplatina) pertencem à um grupo de agentes antineoplásicos amplamente utilizados no tratamento oncológico. Seu mecanismo de ação está ligado a interação com DNA celular, formando complexos entre a fita de DNA que resulta em processo apoptótico e consequente morte das células tumorais. Cada agente possui um perfil de toxicidade diferente, o qual está relacionado com sua estrutura química e propriedade farmacocinéticas. Os gânglios da raiz dorsal são os primeiros afetados, resultando em apoptose dos neurônios sensoriais e alterações morfológicas no nucléolo devido a ligação das platinas ao DNA. Além de não possuir a proteção da barreira hematoencefálica, os gânglios da raiz dorsal são vascularizados por capilares fenestrados, tornando-os mais acessíveis à compostos tóxicos circulantes. Por ser causado inicialmente no gânglio da raiz dorsal, é caracterizada como uma neuropatia primeiramente sensorial, que progride para degeneração axonal anterógrada, onde tratamentos a base de agentes neuroprotetores são pouco efetivos (ZAJĄCZKOWSKA et al., 2019). A NPIQ desencadeada pela classe das platinas, especialmente a oxaliplatina, pode ser aguda e acometer cerca de 80% até 100% dos pacientes tratados, apresentando-se nas primeiras horas de infusão. Neste caso, os sintomas são desencadeados ou potencializados pela exposição ao frio, normalmente reversível em horas ou dias. Já a manifestação tardia da NPIQ acomete cerca de 15% dos pacientes e está intimamente ligada a dose cumulativa (de 750 a 850mg/m² de oxaliplatina). É condição geralmente mais grave e que frequentemente necessita interrupção do tratamento ou ajuste de dose. A incidência de neuropatia grave é de 10% após 3 ciclos de quimioterapia, aumentando para 50% após 10

ciclos (BASTOS; JARDIM, 2013). Se manifesta com ataxia sensorial e disestesia de membros, boca, orofaringe e laringe. É caracterizada por parestesia nas extremidades distais, progredindo para redução da propriocepção, perda dos reflexos e ataxia sensorial (quando ocorre movimento abrupto das pernas e pelo impacto dos pés em cada passo, por exemplo) (MOLASSIOTIS et al., 2019).

Alguns mecanismos foram propostos para elucidar a neurotoxicidade pela oxaliplatina. A maioria dos modelos realizados em animais ou tecidos isolados, portanto, os dados não podem afirmar, mas sugerir que em modelos humanos exista o mesmo comportamento (CAROZZI; CANTA; CHIORAZZI, 2015). Dentre tais mecanismos estão os relacionados aos canais iônicos, especialmente canais de sódio (Na^+), onde foi demonstrado que oxaliplatina é capaz de aumentar a corrente de Na^+ , além de diminuir a cinética de inativação de canais de Na^+ axonais, alterando o sistema de ativação/inativação voltagem dependente. Tais alterações ocorrem pela estrutura química da oxaliplatina e pela formação de oxalato (produto da degradação intracelular), que resulta no prolongamento do estado de abertura dos canais de Na^+ e hiperexcitabilidade dos neurônios dos gânglios da raiz dorsal. Essas mudanças promovem descargas ectópicas, levando aos sintomas de parestesias, que pioram ao frio (KRISHNAN et al., 2005). Também é sugerido por estudos que alterações nas concentrações de Ca^{2+} relacionem a oxaliplatina à sintomas de NPIQ, pois este íon é um importante mensageiro intracelular, envolvido em várias funções neuronais como sobrevivência, morte, plasticidade sináptica e liberação de neurotransmissores. Acredita-se que a oxaliplatina altere as concentrações de Ca^{2+} por aumentar a liberação do íon do retículo endoplasmático (SCHULZE et al., 2011). Evidências também sugerem que platinas são capazes de promover a formação de Espécies Reativas de Oxigênio, do inglês ROS (*Reactive Oxygen Species*), provocando estresse oxidativo. A oxaliplatina é capaz de produzir efeitos deletérios nas mitocôndrias axonais, comprometendo o transporte de elétrons e metabolismo mitocondrial, o que leva à formação de ROS. O estresse oxidativo pode modular a atividade dos canais de Na^+ , portanto influenciando a sensibilidade de nociceptores (ZHENG, XIAO, BENNETT, 2011). As células da glia também podem estar envolvidas na NPIQ desencadeada pelas platinas. São células responsáveis por dar suporte aos neurônios, fornecendo suporte metabólico, fagocitando patógenos e removendo neurônios mortos, mantendo a homeostase do sistema nervoso. Mesmo não ultrapassando a barreira hematoencefálica, o extenso estresse oxidativo causado ao Sistema Nervoso Periférico é capaz de ativar células gliais do sistema

nervoso central, aumentando o estado de ativação de micróglia e astrócitos, o que acarreta em diminuição do limiar algico (YOON et al., 2013).

Assim como as platinas, a classe dos taxanos, representada especialmente pelo paclitaxel, também é promotora de NPIQ. Taxanos são utilizados para tratamento de diversos tumores sólidos (mama, ovário, pulmão) e têm atividade antineoplásica a partir da interação com os microtúbulos na divisão celular. A formação de dímeros de tubulina no lúmen do microtúbulo provoca estabilização da rede e impede a instabilidade dinâmica e despolimerização. Perdendo a instabilidade dinâmica a mitose é comprometida, interrompendo o ciclo na fase G2 e levando a célula à apoptose (FUKUDA, LI, SEGAL, 2017). Este mecanismo de ação é o esperado nas células tumorais, porém pode afetar diversas linhagens celulares. No caso dos neurônios, os microtúbulos tem um papel muito importante e único no transporte axonal de proteínas e organelas a partir do corpo celular (região do núcleo e síntese proteica) aos terminais axonais na região pré-sináptica. Logo, o bloqueio da função dos microtúbulos por taxanos parece mediar a neurotoxicidade desta classe de fármacos. Além disso, a formação de espécies reativas de oxigênio e o consequente estresse oxidativo também parecem desempenhar papel importante no desenvolvimento e manutenção da neuropatia (ARGYRIOU et al, 2010). Os principais sinais de NPIQ relacionados aos taxanos são perda de sensibilidade, parestesia e dor neuropática, estando presente em 11 a 87% dos pacientes (BANACH, JURANEK, ZYGULSKA, 2016). Os sintomas sensoriais normalmente começam bilateralmente nos membros inferiores, mas podem iniciar simultaneamente em membros inferiores e superiores, com distribuição do tipo bota e luva (das pontas dos dedos para o restante do membro) (IULIIS et al., 2015). São dose dependentes e costumam diminuir até desaparecer após a interrupção/término da terapia, porém alguns pacientes continuam apresentando sintomas de 1 a 3 anos após o término do tratamento. Os sintomas mais intensos estão relacionados ao paclitaxel (CIOROIU; WEIMER, 2017).

Existem alterações em todo sistema sensorial com maior envolvimento de fibras axonais de maior calibre, enquanto o sistema motor é afetado com menor frequência. A degradação de axônios de maior calibre acarreta no fenômeno “*dying-back neuropathy*”, onde a porção axonal viável vai se encurtando com o tempo de exposição, ocorrendo degeneração axonal e desmielinização secundária, com possibilidade de perda da fibra nervosa (ARGYRIOU et al., 2008). Os mecanismos específicos para neurotoxicidade e desenvolvimento de neuroinflamação são multifatoriais e desencadeados por diversas vias, sendo a degeneração dos microtúbulos uma das principais. Como anteriormente mencionado, a

agregação dos microtúbulos leva a alterações no formato e estabilidade celular e indução de apoptose, bem como comprometimento do transporte axonal de vesículas sinápticas carregadas com componentes, incluindo lipídios, proteínas e canais iônicos (CIOROIU, WEIMER, 2017). Assim como mencionado para as platinas, também ocorre o dano mitocondrial com os taxanos. A disfunção mitocondrial, em células neuronais e não neuronais leva ao estresse oxidativo e produção de diversas ROS, como radicais hidroxila, peróxido e superóxido. O comprometimento do transporte axonal de componentes celulares essenciais para partes distais também parece contribuir para formação de ROS (WOZNIAK et al., 2018). Os níveis aumentados de ROS detectados na medula espinhal e neurônios sensoriais causam ativação do processo apoptótico e produção de citocinas pró inflamatórias. Este processo sofre auto amplificação, porque tais mecanismos também causam dano ao arcabouço mitocondrial acarretando em aumento de volume, vacuolização e perda de sua estrutura (DUGGETT et al., 2016). Como descrito anteriormente, taxanos também atingem diretamente a fibra nervosa. A ação aos microtúbulos e conseqüente alteração no transporte axonal de componentes celulares essenciais acarreta em degeneração dos segmentos distais (degeneração de Wallerian) e remodelamento da membrana axonal. Tem como conseqüência a perda de fibras neuronais e desmielinização, mediada por citocinas e quimiocinas (GORNSTEIN; SCHWARZ, 2017). Como descrito para as platinas, taxanos alteram a homeostase do Ca^{2+} de células neuronais e não neuronais, estando intimamente ligado aos sintomas de NPIQ. São capazes de promover o extravasamento de Ca^{2+} do retículo endoplasmático rugoso e das mitocôndrias. O mecanismo proposto para o extravasamento de Ca^{2+} mitocondrial é provavelmente mediado pela ativação de poros de permeabilidade transitórios mitocondriais, levando à rápida despolarização. Possivelmente, no retículo endoplasmático rugoso os taxanos atuam através de receptores que aumentam a expressão de canais de cálcio, acarretando em hiperalgesia. Finalmente, o processo inflamatório também está envolvido no desenvolvimento de NPIQ causado por taxanos. Paclitaxel promove aumento na produção de citocinas pró inflamatórias, como TNF alfa e IL-1 beta, e reduz algumas citocinas anti inflamatórias tais como IL-4 e IL-10. É um processo que leva ao recrutamento e ativação de células imunes e desenvolvimento de neuroinflamação. Os taxanos também promovem ativação de micróglia, astrócitos e macrófagos nos gânglios da raiz dorsal (RUIZ-MEDINA et al., 2012).

1.6 PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA NPIQ

Embora um efeito adverso prevalente e que ocorre com o uso de muitos fármacos, o tratamento da NPIQ ainda é um desafio na prática clínica. Os resultados de estudos são controversos e a maioria dos tratamentos avaliados não demonstraram bons resultados (KANZAWA-LEE et al., 2019). Estudos sobre a prevenção de NPIQ também são escassos e a evidência científica acerca do tema não é consistente ou conclusiva. (HERSHMAN et al., 2014). Fármacos como antidepressivos, suplementos vitamínicos e dietéticos também foram avaliados na profilaxia, mas de maneira geral os estudos não demonstraram benefício em relação ao placebo os benefícios demonstrados foram avaliados em populações pouco representativas e de maneira pouco consistente (HERSHMAN et al., 2014).

Já o tratamento da NPIQ demonstrou um cenário um pouco mais positivo, abordando intervenções farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as intervenções não farmacológicas encontram-se a utilização de acupuntura, prática de exercício físico, estimulação nervosa eletrocutânea (terapia de Scrambler) e terapia cognitivo-comportamental. Por apresentarem amostragem pequena, ausência de controle com placebo e altas taxas de abandono, nenhum tipo terapia alternativa demonstrou evidência de eficácia suficiente no tratamento de NPIQ (KANZAWA-LEE et al., 2019). A prática clínica inicialmente utilizada para propor estratégias farmacológicas, baseava-se no esquema adotado para o tratamento de outras neuropatias, como a neuropatia diabética e neuralgia pós herpética. Apesar de a NPIQ ser distinta das demais tanto nos termos do tipo de dor quanto da fisiopatologia e sintomatologia, inicialmente, foi utilizado o mesmo racional para propor possíveis tratamentos (SMITH et al, 2013). Neste contexto, estudos clínicos foram conduzidos utilizando diversos fármacos como antidepressivos, analgésicos e anticonvulsivantes, porém, atualmente, a única opção recomendada pela American Society of Clinical Oncology é a terapia com Duloxetina 30mg ou 60mg (HERSHMAN et al., 2014). A duloxetina faz parte da classe dos antidepressivos inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina, neurotransmissores chave no processo inibitório da dor. A ação analgésica se dá através do bloqueio dos transportadores de Serotonina e Norepinefrina responsáveis pela receptação de ambos na fenda sináptica aumentando suas concentrações. Ocorre a modulação das vias do sistema descendente no SNC, acarretando na supressão do estímulo doloroso proveniente da periferia através dos neurônios de ampla faixa dinâmica na medula espinhal. (HENNEMANN-KRAUSE; SREDNI, 2016). Outros agentes utilizados para diferentes tipos de neuropatia periférica são utilizados na prática clínica, porém sem evidência científica robusta de sua eficácia. Dentre estes destacam-se: gabapentina, nortriptilina e desipramina (HERSHMAN et al., 2014).

2 JUSTIFICATIVA

Novos fármacos e esquemas de tratamento que possibilitam cura ou controle do crescimento tumoral têm sido utilizados na prática clínica com sucesso, porém, o controle de efeitos adversos permanece sendo um desafio. Em muitas situações, o surgimento de efeitos adversos acarreta em redução de dose ou até mesmo suspensão do tratamento, podendo impactar diretamente na saúde do paciente (CHU, 2013). A NPIQ é caracterizada como uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica, bilateral, em geral distal, de caráter agudo e crônico, envolvendo principalmente, fibras finas. Trata-se de um efeito adverso comum, com prevalência de até 52% para pacientes tratados com platinas e alcalóides da vinca, 62% para os protocolos a base de taxanos (RICHARDSON et al., 2009). Pode impactar diretamente na qualidade de vida dos pacientes, interferindo em sua autonomia, por comprometer atividades de autocuidado rotineiras como abotoar uma roupa ou calçar sapatos, pode aumentar o risco de quedas e também levar a alterações importantes de humor por conta das limitações e dores decorrentes da NPIQ. A maior parte dos sinais e sintomas cessa após o término do tratamento quimioterápico, mas alguns pacientes continuam sofrendo de tais sintomas, principalmente os relacionados a formigamento em membros inferiores, meses após o término. Porém, apesar da alta prevalência, muitas vezes torna-se uma condição negligenciada tanto pela equipe multiprofissional quanto pelos próprios pacientes. Tal situação ocorre pois pacientes e familiares podem não ser corretamente instruídos a reconhecer e relatar os sinais e sintomas da NPIQ à equipe de saúde, ou por apresentarem dificuldades em descrever os sintomas manifestados (SMITH et al., 2014). Também ocorrem falhas institucionais, falta de recursos para diagnóstico e tratamento, ou até mesmo falta de conhecimento acerca do problema (GIVEN; GIVEN, 2013). Por tratar-se de uma situação clínica indesejada, com potencial efeito prejudicial à saúde e possível comprometimento do tratamento, a correta identificação e manejo adequado da NPIQ são questões relevantes para equipe clínica. Desta forma, é fundamental que os serviços de saúde desenvolvam mecanismos para garantir a assistência adequada aos pacientes que desenvolvem NPIQ.

O Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago da Universidade Federal de Santa Catarina – HU/UFSC, fundado em 02 de maio de 1980 é um hospital geral de ensino que atua nos três níveis de assistência ao paciente: básico, secundário e terciário. É referência estadual em patologias complexas, clínicas e cirúrgicas e tratamentos de alta complexidade, como o tratamento oncológico. É composto por equipe multiprofissional e, além

de consultas e procedimentos médicos, oferece atendimento nas áreas de Odontologia Hospitalar, Enfermagem, Psicologia, Nutrição, Serviço Social, Farmácia, Fisioterapia e Fonoaudiologia. Sua característica de hospital de ensino e por ser referência estadual em serviços de Alta Complexidade, como o tratamento oncológico, fazem do HU/UFSC o cenário ideal para realização de pesquisas científicas. Para o desenvolvimento do presente estudo, partiu-se da hipótese de que os pacientes oncológicos em tratamento com compostos de platina e taxanos no serviço ambulatorial de Quimioterapia do HU/UFSC desenvolvem sintomatologia característica de NPIQ, com a possibilidade de sub diagnóstico por parte do corpo clínico e, portanto, ausência de abordagem terapêutica, especialmente em pacientes com quadros mais leves.

3 OBJETIVO GERAL

Identificar o perfil de pacientes e analisar as condutas clínicas relacionadas ao desenvolvimento de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em pacientes tratados com oxaliplatina e paclitaxel em um hospital de ensino de Florianópolis/SC.

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

No que diz respeito aos objetivos específicos, têm-se:

- a) Determinar os sinais clínicos mais frequentes de NPIQ na população em estudo;
- b) Avaliar o impacto da NPIQ na qualidade de vida dos pacientes;
- c) Analisar o tratamento farmacológico proposto aos pacientes acometidos por NPIQ;
- d) Identificar as variáveis sócio demográficas e clínicas possivelmente relacionadas à NPIQ.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DO ESTUDO

O estudo realizado foi observacional, analítico prospectivo sendo a coleta de dados realizada entre os meses de Agosto de 2019 à Dezembro de 2019.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa cumpriu com a regulamentação da legislação que normatiza as pesquisas envolvendo seres humanos, regida pela Resolução no 466/12 (CNS, 2012). Em todas as etapas do estudo foram garantidos a manutenção do sigilo de informações confidenciais e o anonimato dos participantes. O projeto foi encaminhado sob o registro CAAE 14381519.9.0000.0121 ao Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) da Universidade Federal de Santa Catarina, e nenhuma coleta foi iniciada antes da aprovação ética dos procedimentos aqui propostos.

4.3 VOLUNTÁRIOS E LOCAL DA COLETA DE DADOS

A amostra consistiu em pacientes com câncer realizando tratamento antineoplásico com quimioterápicos selecionados no ambulatório de quimioterapia do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago HU/UFSC. O cálculo amostral inicial do estudo foi realizado com base no trabalho de Miot (2011), onde o valor encontrado totalizou 91 pacientes. Porém, o período da coleta de dados foi marcado por bloqueio governamental de recursos, limitando o número de tratamentos oncológicos na instituição, de modo que o estudo apresentou 15 pacientes. O ambulatório de quimioterapia do HU/UFSC possui 6 poltronas e 1 leito para infusão de fármacos, com atendimento mensal médio de 300 pacientes. São realizadas infusões de fármacos antineoplásicos clássicos (quimioterapia), imunobiológicos e biológicos. Por tratar-se de um hospital geral, o ambulatório de quimioterapia não realiza atendimentos somente de pacientes com diagnóstico oncológico, também são assistidos pacientes das especialidades de reumatologia, neurologia, genética e gastroenterologia. Do total de atendimentos mensais, em média 35 correspondem à infusão de fármacos quimioterápicos.

4.4 COLETA DE DADOS

Foram convidados a participar da pesquisa todos os pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão e não apresentaram critério de exclusão. Cada paciente incluído no estudo foi avaliado em três momentos:

- a) A primeira avaliação ocorreu no momento zero do estudo, independente do ciclo que o paciente estivesse realizando.
- b) A segunda avaliação ocorreu na semana correspondente à metade do protocolo prescrito, preferencialmente.
- c) A terceira avaliação ocorreu no último ciclo ou até 30 dias após o término do protocolo prescrito.

Os participantes da pesquisa foram avaliados através de questionários e análise de prontuários, os quais coletivamente forneceram dados sobre o perfil sociodemográfico, tipo de câncer e protocolo quimioterápico em andamento, e parâmetros relacionados à neuropatia periférica, como segue descrito abaixo:

- a) Perfil sociodemográfico (Anexo B): preenchimento de formulário pelo entrevistador através de entrevista e coleta complementar a partir do prontuário eletrônico de dados como idade, escolaridade, estado civil entre outros.
- b) Perfil clínico (Anexo C): preenchimento de formulário através de entrevista e coleta complementar de dados a partir do prontuário eletrônico de dados como peso, doenças prévias, tabagismo, diagnóstico e estadiamento, entre outros.
- c) Avaliação da qualidade de vida e neurotoxicidade através do Funcional Assessment of Cancer Therapy/Gynaecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx), versão em português (Anexo D): Trata-se de uma avaliação subdividida em cinco escalas, que avaliam a qualidade de vida (bem-estar físico, social/familiar, emocional, funcional e sintomas de neurotoxicidade). O paciente é questionado sobre informações recentes de sua qualidade de vida, sintomas, funcionalidade e posteriormente classifica a intensidade do item em sua realidade (CELLA, 2010).
- d) Avaliação da NPIQ através do instrumento Ferramenta de Avaliação de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (FANPIQ), traduzida, adaptada transculturalmente e validada para português do Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT) (Anexo 5):

Ferramenta composta por questionário auto informado, dividido em duas partes, uma com itens que avaliam os sintomas e uma segunda parte que avalia o grau de interferência dos sintomas em determinadas atividades. A primeira parte contém 36 itens pontuados no total numa escala que varia de 0 a 10, onde quanto maior o impacto, maior a pontuação. Os itens avaliam a ocorrência, gravidade, angústia e frequência dos nove sintomas de neuropatia periférica (sensibilidade ao frio, dores musculares e articulares, dormência e formigamento em mãos e pés, perda de equilíbrio, fraqueza e neuralgia). A segunda parte contém 14 itens que avaliam a interferências nas Atividades de Vida Diárias (AVD), em uma escala de pontuação que varia de 0 a 10. Quanto maior for a interferência, maior será a pontuação (vestir-se, andar, pegar e segurar objetos, dirigir, trabalhar, participar de atividades de lazer, exercitar-se, atividades sexuais, dormir, relacionar-se com outras pessoas, escrever, executar tarefas domésticas e aproveitar a vida). Há também uma última questão aberta, sobre a ocorrência de ferimentos ocasionados por causa dos sintomas avaliados. Alguns itens do instrumento não foram pontuados por serem itens descritivos, como localização anatômica dos sintomas, período do dia em que ocorrem com mais gravidade, e quando os sintomas são mais agravantes (ZANDONAI, 2015).

As coletas seguiram a agenda de pacientes, previamente cedida pela Enfermagem do setor. A agenda consta na relação de pacientes do dia e seus respectivos protocolos de tratamento, assim, durante o período de coleta, para cada paciente agendado com protocolo possuindo paclitaxel ou platinas, era feito o convite para participar do estudo. A equipe de enfermagem auxiliou na apresentação do serviço aos pesquisadores e os pacientes foram abordados individualmente no início da infusão. Primeiramente, os pacientes receberam informações sobre o projeto de pesquisa e, para os que aceitaram participar, foram entregues os TCLE. Em seguida, foram coletados dados sociodemográficos e clínicos e aplicados os questionários na seguinte ordem: FACT/GOG-Ntx e FANPIQ. As coletas subsequentes seguiram a programação de tratamento, e sempre que possível, a segunda coleta foi realizada no ciclo correspondente à metade do tratamento e a terceira coleta no último ciclo.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão utilizados para o trabalho foram:

- a) Idade superior a 18 anos;
- b) Início de tratamento com paclitaxel ou agentes derivados de platinas;
- c) Realizar tratamento nas dependências do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago;
- d) Capacidade de entender o desenho do estudo;
- e) Consentimento em participar do estudo, mediante assinatura voluntária do Termo de consentimento livre-esclarecido (TCLE) (Anexo A).

Os critérios de exclusão utilizados foram:

- a) Pacientes com neuropatia prévia, como diabéticos com neuropatia estabelecida, hanseníase, neuropatia herpética, dor fantasma por amputação, fibromialgia, síndromes da dor complexa regional.

4.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados passaram pelas etapas de codificação e tabulação. Na codificação, o nome dos pacientes foi substituído por um código formado por números, de modo evitar ao máximo a exposição dos pesquisadores ao nome dos pacientes. Os dados codificados foram subsequentemente tabulados em Excel para posterior análise. A análise descritiva foi utilizada para descrever o perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes incluídos no estudo, bem como os dados referentes à qualidade de vida. As medidas descritivas foram analisadas quanto à variabilidade (desvio padrão, mínimo, máximo) e tendência central (média).

Para avaliação e intensidade da NPIQ foi utilizado a ferramenta FANPIQ. Segundo esta ferramenta, a presença de NPIQ já é considerada a partir de uma única resposta afirmativa nas questões de 1 a 9 e o seu agravamento é determinado pelo maior número de respostas afirmativas. A graduação NPIQ foi orientada pela avaliação proveniente da Terminologia Comum de Eventos Adversos, do inglês CTCAE, (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) versão 5. Trata-se de uma ferramenta estabelecida pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. De acordo com esta classificação, a NP pode ser graduada em cinco estágios: grau I é considerado assintomático; grau II há presença de sintomas moderados que limitam AVDs; grau III há presença de sintomas graves e limitantes do autocuidado; grau IV há presença de sintomas que colocam a vida do paciente em risco e necessitam de intervenção

urgente e grau V, onde há morte do paciente. O instrumento considera como AVDs aquelas relacionadas a realização de tarefas domésticas, utilizar objetos (como pegar e segurar o telefone, escrever), dirigir entre outros. Para as AVDs relacionadas ao autocuidado, a ferramenta considera atividades como: tomar banho, vestir-se, exercitar-se, dormir, deambulação (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2017). O presente estudo excluiu grau e IV e V por não serem aplicados ao tipo de amostra. A graduação foi realizada de acordo a segunda etapa do FANPIQ, onde os pacientes informaram o quanto os sintomas interferem na realização de AVDs, por meio de média das frequências.

5 RESULTADOS

Dos 15 pacientes entrevistados, 10 eram mulheres e 5 eram homens. A maior parte dos pacientes possuía ensino médio (46,67%) ou superior (33,33%) completo, e a maioria não apresentava companheiro(a) (66,67%). Com relação a situação laboral, 9 pacientes estavam afastados, desempregados ou eram aposentados, enquanto 4 permaneciam em atividade. Cerca de metade dos participantes era idoso (53,33%) e somente 1 paciente estava abaixo dos 40 anos (Tabela 1).

Tabela 1 - Perfil sociodemográfico da população em estudo

Perfil Sociodemográfico	Frequência	%
Gênero		
Fem	10	66,67%
Masc	5	33,33%
Escolaridade		
Analfabeto	0	0,00%
Ensino Fundamental	3	20,00%
Ensino Médio	7	46,67%
Ensino Superior	5	33,33%
Situação conjugal		
Com companheiro(a)	5	33,33%
Sem companheiro (a)	10	66,67%
Situação laboral		
Trabalhando	5	33,33%
Não está trabalhando	9	60,00%
Não informado	1	6,67%
Faixa etária		
até 40 anos	1	6,67%
41 à 50 anos	4	26,67%
51 à 60 anos	2	13,33%
61 à 70 anos	5	33,33%
maior 70 anos	3	20,00%

Com relação ao tabagismo, a grande maioria (86,67%) dos participantes não era tabagista no período de tratamento oncológico. Porém, metade (53,33%) relatou ter sido tabagista, sendo que metade (50%) fumou por mais de 10 anos. A maior parte dos entrevistados relatou não possuir comorbidades (66,67%) e, daqueles que possuem, a mais comum foi a

presença de diabetes mellitus (Tabela 2). Quando questionados sobre o uso contínuo de fármacos, 66,67% dos pacientes relatou que realiza uso contínuo principalmente de protetor gástrico. Apenas 13,3% dos pacientes relataram que utilizam analgésicos de maneira contínua (Tabela 2).

Tabela 2 - Perfil clínico da população em estudo.

Perfil Clínico	Frequência	%
Tabagismo		
Sim	2	13,33%
Não	13	86,67%
Há quantos anos?		
< 10 anos	0	0,00%
> 10 anos	2	100,00%
Ex tabagista?		
Sim	8	61,53%
Não	5	38,46%
Por quanto anos?		
< 10 anos	3	37,5%
> 10 anos	4	50%
Não Informado	1	12,5%
Há quantos anos parou?		
< 10 anos	2	25%
> 10 anos	5	62,5%
Não Informado	1	12,5%
Comorbidades:		
Nenhuma	10	66,67%
Hipertensão	2	13,33%
Diabetes	3	20,00%
Hepatopatia	0	0,00%
Nefropatia	0	0,00%
Outras	3	20,00%
Fármacos de Uso Contínuo:		
Não	5	33,33%

(continuação)		
Perfil Clínico	Frequência	%
Sim	10	66,67%
Analgésico	2	13,33%
Fármacos de Uso Contínuo:		
Protetor gástrico	7	46,67%
Hipoglicemiante	3	20,00%
Anti-hipertensivo	4	26,67%
Antidepressivo	0	0,00%
Outros	2	13,33%

Dentre os participantes do estudo, a neoplasia de intestino foi a mais comum, acometendo 11 pacientes, seguido por neoplasia de mama, acometendo 2 pacientes, e neoplasia de estômago e fígado, acometendo 1 paciente cada. Sobre os fármacos elencados no estudo, a oxaliplatina foi o fármaco mais utilizado pelos participantes (80%), seguido por paclitaxel (13,3%) e cisplatina (6,6%) (Tabela 3). Com relação ao estadiamento TNM, apenas 1 paciente encontrava-se no estágio I, enquanto 3 encontravam-se no estágio II e III, 4 pacientes encontravam-se no estágio IV; 3 pacientes não possuíam informação registrada em prontuário sobre estadiamento. Dentre o tipo de tumor mais prevalente no estudo, intestino, 3 pacientes encontravam-se no estágios II e III, 4 participantes encontravam-se no estágio IV e 1 participante não possuía informação sobre estadiamento registrado em prontuário (Tabela 3).

Tabela 3 - Estadiamento TNM de acordo com sítio e fármaco em uso.

Sítio e fármaco	I	II	III	IV	Não Informado
Fígado	0	0	0	0	1
Estômago	0	0	1	0	0
Intestino	0	3	3	4	1
Mama	1	0	0	0	1
Cisplatina	0	0	0	0	1
Oxaliplatina	0	3	4	4	1
Paclitaxel	1	0	0	0	1

A pesquisa contou com inicialmente com 15 participantes. Dos 15 participantes que realizaram a primeira entrevista, 9 prosseguiram no estudo e realizaram a segunda entrevista, a terceira e última entrevista contou com a participação de 5 pacientes. Entre os motivos de saída do estudo, 5 pacientes encerraram tratamento previamente, e por isso não voltaram ao

ambulatório de Quimioterapia para realizar as demais entrevistas, e 1 paciente teve o tratamento suspenso por progressão de doença. Dos 9 pacientes que permaneceram no estudo, 3 encerraram o tratamento e não retornaram ao ambulatório de Quimioterapia para realizar a terceira entrevista e 1 paciente se recusou a continuar no estudo.

O desenvolvimento e a gravidade de NPIQ foram avaliados através da ferramenta FANPIQ e estratificação feita a partir da Terminologia Comum de Eventos Adversos, CTCAE, sendo os dados descritos na Tabela 4. Os dados foram obtidos a partir de todas as entrevistas, independentemente de o participante ter completado o estudo. Na primeira entrevista, a maior parte dos pacientes (46,6%) apresentava grau III de NPIQ, seguido por 33,3% apresentando grau II, e 20% apresentando grau I (assintomático). Já na segunda entrevista, pouco mais da metade (55,5%) dos pacientes apresentou grau II de NPIQ e o restante, 22,2% cada, apresentou grau I ou III de NPIQ. Ao terceiro e último encontro, 40% dos pacientes apresentaram grau I ou II e 20% apresentou grau I de NPIQ, embora esta última abordagem seja limitada pelo baixo número de pacientes.

Tabela 4 - Grau e porcentagem de NPIQ apresentado de acordo com a entrevista, de acordo com a ferramenta FANPIQ.

Entrevista	Grau I	(%)	Grau II	(%)	Grau III	(%)	n
1	3	20,0	5	33,3	7	46,6	15
2	2	22,2	5	55,5	2	22,2	9
3	2	40,0	2	40,0	1	20,0	5

A Tabela 5 descreve a graduação da NPIQ e outros parâmetros de avaliação dos 5 pacientes que realizaram as 3 etapas do estudo. Na primeira entrevista, 3 pacientes apresentaram grau III e 2 pacientes apresentaram grau I e II de NPIQ. Na segunda entrevista, 3 pacientes apresentaram grau II e 2 pacientes apresentaram grau I e III, já na terceira entrevista, 2 pacientes apresentaram grau II, 2 participantes apresentaram grau I e 1 participante apresentou grau III. Em nenhum paciente houve a progressão de NPIQ conforme a evolução do tratamento, metade dos pacientes apresentou o mesmo grau de NPIQ ao longo das entrevistas, enquanto a outra metade apresentou diminuição da NPIQ. A maior parte dos pacientes que completaram o estudo utilizou o fármaco oxaliplatina e o sítio tumoral primário mais prevalente foi o intestino.

Tabela 5 - Graduação da NPIQ de acordo com sítio, fármaco em uso e estadiamento dos 5 pacientes que completaram as três entrevistas

Sítio	Fármaco	Estadiamento	Ent. 1	Ent. 2	Ent. 3
			Grau	Grau	Grau
Mama	Paclitaxel	Não informado	II	II	I
Intestino	Oxaliplatina	III	III	II	II
Intestino	Oxaliplatina	IV	III	II	II
Intestino	Oxaliplatina	IV	I	I	I
Estômago	Oxaliplatina	III	III	III	III

A interferência nas Atividades de Vida Diárias foi avaliada a partir da ferramenta FANPIQ, utilizando os dados da primeira entrevista (Tabela 6). Os termos de maior interferência pela NPIQ relatados foram “aproveitar a vida” (média 3,46), seguida de “pegar objetos: (média 3,33). Dirigir (média 1,0) e escrever (média 1,46) foram as atividades com menor interferência relatadas.

Tabela 6 - Interferência nas Atividades de Vida Diárias segundo a ferramenta FANPIQ

Interferência nas Atividades de Vida Diárias	Média (0-10)	Desvio padrão	Max	Min
Vestir-se	1,06	1,86	7	0
Andar	2,06	2,71	7	0
Pegar Objetos	3,33	4,28	10	0
Segurar Objetos	1,53	2,79	9	0
Dirigir	1,00	1,60	4	0
Trabalhar	2,13	3,48	10	0
Participar de atividades de lazer	2,86	3,77	10	0
Exercitar-se	3,00	4,00	10	0
Atividade sexual	1,60	3,08	9	0
Dormir	2,60	3,35	9	0
Relacionar-se com outras pessoas	2,33	3,47	9	0
Escrever	1,46	2,47	8	0
Realizar tarefas domésticas	3,13	3,44	10	0
Aproveitar a vida	3,46	3,54	10	0

No que diz respeito a qualidade de vida, os participantes foram avaliados a partir da ferramenta FACT/GOG, utilizando dados da primeira entrevista para compor a Tabela 7. Dos itens avaliados, a maior média encontrada foi para o bem estar social/familiar (22,3), enquanto o bem estar emocional apresentou o menor valor, 19,7.

Tabela 7 - Resultado FACT/GOG para a primeira entrevista.

Estratificação FACT/GOG	Média (0-28)	Desvio Padrão	Max	Min
Bem estar físico	19,7	7,11	28	5
Bem estar social/familiar	22,3	4,83	28	12
Bem estar emocional	19,3	5,12	24	11
Bem estar funcional	21,5	5,28	28	11

A presença e a gravidade dos sintomas relacionados a NPIQ foi aferida a partir da ferramenta FANPIQ, e estão descritos na Tabela 8 de acordo com os dados da primeira entrevista. Os sintomas mais frequentes foram formigamento nas mãos e sensibilidade ao frio, 66,7% cada. Tipicamente associados à oxaliplatina, o formigamento de mãos foi relatado em 9 (75%), e a hipersensibilidade ao frio em 7 (58.3%) dos pacientes tratados com oxaliplatina. Os sintomas menos comuns foram dormência e formigamento nos pés e dores musculares/articulares, 13,3% (Tabela 8). A dormência nos pés foi considerada o sintoma mais grave, e a perda de equilíbrio/tontura o menos grave.

Tabela 8 - Presença de sintomas de acordo com a ferramenta FANPIQ e correlação aos fármacos utilizados na primeira entrevista.

Sintoma	n	%	Gravidade média (0-10)	Cisplatina	Oxaliplatina	Paclitaxel
Dormência nas mãos	3	20,0	7,25	1	2	0
Dormência nos pés	2	13,3	9,50	0	1	1
Formigamento nas mãos	10	66,6	4,70	1	9	0
Formigamento nos pés	2	13,3	7,00	0	2	0
Sensibilidade ao frio	10	66,6	5,60	1	7	2
Neuralgia	8	53,3	5,50	1	5	2
Dores musculares e articulares	2	13,3	8,00	1	0	1
Fraqueza em membros	8	53,3	5,25	1	5	2
Perda de equilíbrio/tontura	8	53,3	3,25	1	6	1

Os sintomas relacionados a NPIQ também foram avaliados a partir da ferramenta FACT/GOG, a média dos resultados da primeira entrevista está descrita na Tabela 9. Os sintomas com maior média foram relacionados dormência/formigamento e desconforto nas mãos, com média 1,53 e 1,2, respectivamente. Fraqueza generalizada também foi um sintoma com média em destaque, sendo 0,93. Nenhum paciente relatou dificuldades em sentir a forma de pequenos objetos e poucos pacientes queixaram-se de dificuldade em abotoar botões.

Tabela 9 - Média dos sintomas segundo a ferramenta FACT/GOG para a primeira entrevista.

Sintoma	Média (0-4)	Desvio Padrão	Máx.	Mín.
Dormência ou Formigamento nas mãos	1,53	1,55	4	0
Dormência ou Formigamento nos pés	0,86	1,46	4	0
Desconforto nas mãos	1,2	1,61	4	0
Desconforto nos pés	0,66	1,4	4	0
Dores nas articulações/ câibras musculares	0,53	1,19	4	0
Fraqueza generalizada	0,93	1,22	3	0
Dificuldade em ouvir	0,6	1,18	4	0
Apito/zumbido nos ouvidos	0,33	0,62	2	0
Dificuldade em abotoar	0,26	1,03	4	0
Dificuldade em sentir forma de pequenos objetos	0	0	0	0
Dificuldade em andar	0,4	1,06	3	0

6 DISCUSSÃO

O presente estudo traçou um perfil dos pacientes submetidos ao tratamento oncológico com relação ao desenvolvimento de NPIQ. A pesquisa contou com a participação inicial de 15 pacientes mas terminou com apenas 5. A amostra inicial foi composta por 10 mulheres e 5 homens, a maior parte (66,67%) do entrevistados possuía mais de 50 anos de idade, 60% não apresentava atividade laboral durante o tratamento, 80% possuía grau de instrução em nível médio ou superior e 66,67% não apresentava companheiro(a). Quanto às características clínicas, 86,67% dos pacientes declaram não serem tabagistas. Os 2 (13,3%) pacientes tabagistas relataram que o são há mais de 10 anos. Dos 13 pacientes não tabagistas, 5 nunca fumaram e 8 são ex fumantes. A metade dos ex tabagistas, 4 pacientes (50%), fumou por mais de 10 anos. Três pacientes fumaram por menos de 10 anos e 1 paciente não informou o tempo de tabagismo. Com relação ao tempo, 5 pacientes (62%) cessaram o tabagismo há mais de 10 anos, 2 pacientes cessaram há menos de 10 anos e 1 paciente não informou. A respeito das comorbidades, 10 pacientes (66,67%) relataram não possuir nenhuma. Os demais pacientes relataram possuir Diabetes (20%), Hipertensão (13,33%) ou outras comorbidades (20%) não listadas no questionário. Quando questionados a respeito do uso contínuo de fármacos, 10 entrevistados (66,67%) relataram fazer uso contínuo de fármacos, enquanto 5 (33,33%) não utilizam. Das classes listadas, 46,67% faziam uso de protetor gástrico, 26,67% utilizavam anti-hipertensivo, 20% utilizaram hipoglicemiante, 13,3% utilizavam analgésicos e 13,3% relataram utilizar outras classes de fármacos.

As características sociodemográficas apresentadas pela amostra do estudo são semelhantes aos achados de outros estudos, exceto pelo gênero, onde a amostra do estudo era composta majoritariamente por mulheres. A epidemiologia geral do câncer no mundo demonstra que a distribuição é mais homogênea na população com relação ao gênero. Com relação a distribuição no câncer colorretal (o mais comum no estudo), sua prevalência é maior em mulheres, dado que corrobora o achado presente estudo (SCISCI, 2016; GODINHO, 2018; TAVARES et al., 2020; MATTIUZZI et al., 2019). Diversos fatores de risco para o desenvolvimento de NPIQ têm sido identificados. Atualmente considera-se como fatores de risco a idade avançada, ocorrência simultânea de outro tipo de neuropatia prévia ao tratamento oncológico, histórico de tabagismo, alterações da função renal com redução do clareance de creatinina, exposição a mais de um agente neurotóxico durante o tratamento, neuropatia associada à doença de base e dose cumulativa de agentes neurotóxicos. Estudos também têm

sido feitos para identificar como polimorfismos podem caracterizar-se enquanto fator de risco, como o caso de canais de sódio voltagem dependente, células de Schwann e enzimas envolvidas no metabolismo de piruvato (ZAJĄCZKOWSKA et al., 2019). Alguns parâmetros que aumentam risco de desenvolvimento de NPIQ foram avaliados na amostra, como o tabagismo e idade. Cerca de metade da amostra, 8 pacientes, era composta por indivíduos acima dos 60 anos. Em geral, indivíduos idosos são propensos a ser menos tolerantes ao tratamento oncológico, com maiores chances de desenvolverem NPIQ, já que com o avanço da idade pode ocorrer uma redução da velocidade de condução nervosa sensitiva nos nervos periféricos. Este dado é reforçado por estudos que apontam que em pacientes com idade igual ou superior a 65 anos a incidência de NPIQ é maior (ARGYRIOU et al, 2006).

Embora a maior parte da amostra tenha se autodeclarado como não tabagista no momento da entrevista, algum momento da vida fumou e, muitos deles, por mais de 10 anos. O tabagismo é reconhecido como um fator de risco para desenvolvimento de diversos tipos de câncer, inclusive para os tumores de intestino e mama, mais frequentes na amostra estudada. Deixar de fumar melhora a sobrevida global dos pacientes quando comparados aos que permanecem fumando (RAWLA; SUNKARA; BARSOUK, 2019). A relação do tabagismo e o câncer de mama é amplamente estudada, porém, relacionar o tabagismo e desenvolvimento ou predisposição a este tipo de câncer foi um desafio aos cientistas. Entretanto, pesquisas recentes têm sugerido que tabagismo ativo e passivo podem aumentar o risco relativo de desenvolver câncer de mama em 10%. Além de prejudicar a sobrevida. Este efeito aparenta ser maior em tabagistas ativos e o risco aumenta para os que fumam mais de 20 pacotes por ano. O tabagismo também influencia na mortalidade, e pacientes tabagistas normalmente são diagnosticados em estágios mais avançados de doença, nos quais, os que permanecem fumando têm pior prognóstico (ROJAS; STUCKEY, 2016).

Quanto ao sítio, 73,3% apresentaram câncer de intestino, seguidos por 13,3% que apresentaram câncer de mama e 6,6% dos pacientes apresentaram câncer de fígado ou estômago. Para o presente estudo, foram selecionados apenas os pacientes que utilizavam fármacos a base de platinas e paclitaxel, potenciais desencadeadores de NPIQ. Com relação aos fármacos em uso, 12 pacientes (80%) utilizaram oxaliplatina, 2 pacientes 13,3% utilizaram paclitaxel e 1 (6,6%) utilizou o fármaco cisplatina. A literatura demonstra que a classe das platinas, especialmente a oxaliplatina é uma das opções terapêuticas mais utilizadas no tratamento de tumores de intestino e estômago (BENSON et al., 2018). A classe dos taxanos também é amplamente utilizada no tratamento de tumores de mama, sendo o paclitaxel

normalmente parte do tratamento padrão (GIORDANO; ELIAS; GRADISHAR, 2018; GRADISHAR et al., 2018). Já o tratamento de tumores hepáticos é bastante complexo e não há uma grande variedade de opções farmacológicas disponíveis, sendo a classe de platinas, especialmente a cisplatina e carboplatina opções consolidadas (BENSON et al., 2019).

Os pacientes também foram agrupados conforme o estadiamento TNM. Os parâmetros recebem graduações, que variam de T0 a T4, N0 a N3 e M0 a M1. Posteriormente, a doença é agrupada por estádios, que variam do I ao IV. Doenças em estágios mais iniciais, com melhor prognóstico ou perspectiva de cura são classificadas nos primeiros estágios, enquanto doenças metastáticas, mais graves e sem perspectiva de cura são classificadas em estágios mais avançados (COSTA et al., 2020). A partir do estadiamento TNM, diferentes decisões terapêuticas sobre o tipo de fármaco, a necessidade/utilidade de procedimento de ressecção cirúrgica e radioterapia, assim como a expectativa mediana de sobrevida para cada estágio podem ser planejadas com base nas evidências de estudos clínicos (BRASIL, 2004). A amostra analisada apresentou 1 paciente (6,66%) em estágio I da doença, 3 pacientes (20%) em estágio II, 4 pacientes (26,6%) em estágio III ou IV e 3 pacientes (20%) não possuíam informação completa referente a classificação TNM em prontuário. Quanto a distribuição por sítio, dos 11 pacientes diagnosticados com câncer de intestino, 3 apresentaram estágio II ou III, enquanto 4 pacientes apresentaram estágio IV e 1 paciente não possuía informação quanto ao estadiamento em prontuário. Já para as 2 pacientes que apresentaram câncer de mama, 1 possuía estadiamento I, enquanto o estadiamento da outra paciente não havia sido informado em prontuário. O paciente com diagnóstico de câncer de fígado não possuía dados sobre estadiamento descritos em prontuário, enquanto o paciente diagnosticado com câncer de estômago encontrava-se em estágio III da doença.

No que diz respeito ao fármaco em uso, dos 12 pacientes que utilizaram a oxaliplatina, 3 estavam em estágio II da doença, e 4 estavam em estágio III ou IV, enquanto 1 paciente não apresentou dados de estadiamento em prontuário. Das 2 pacientes que utilizaram o paclitaxel, uma encontrava-se em estágio I de doença enquanto a outra não possuía informações a respeito do estadiamento em prontuário, assim como a paciente que utilizou o fármaco cisplatina. Tumores de intestino e mama são tipos de câncer muito prevalentes no mundo. São esperados 1.85 milhões de novos casos de câncer colorretal no mundo por ano, 2.08 milhões de novos casos de câncer de mama e o risco de desenvolver a doença aumenta com a idade, sendo mais comum em indivíduos acima de 50 anos (MATTIUZZI et al., 2019). Os achados quanto ao sítio primário do tumor apresentaram diferença da literatura, sendo o câncer de intestino, o mais

prevalente na amostra. O fato ocorreu muito provavelmente por causa dos fármacos selecionados para o estudo, que eram um fator de inclusão, além do tamanho reduzido da amostra. A principal indicação clínica da oxaliplatina são os tumores colorretais, fato que explica a maior proporção de pacientes com câncer colorretal na amostra (BENSON et al., 2018). Ainda sobre os pacientes de câncer de intestino, o estadiamento encontrado na amostra é semelhante à literatura, sendo a maior parte dos pacientes diagnosticados com estágios III ou IV (IACHINSKI, 2014; SCISCI, 2016).

Apesar de o fármaco paclitaxel em muitos casos ser o principal agente de escolha para o tratamento de câncer de mama, apenas 13,3% da amostra apresentava este tipo de câncer, prevalência muito abaixo do esperado. Tal achado não corresponde ao encontrado na literatura, onde o câncer de mama é o segundo mais prevalente. Este fato pode possivelmente ser explicado pelo tamanho amostral, que por ser reduzido, não é representativo da realidade (GRADISHAR et al., 2018; MATTIUZZI et al., 2019). Quanto ao estadiamento clínico encontrado na amostra, 1 paciente apresentava estágio I, sendo diagnosticada em fase inicial de doença enquanto a outra paciente não possuía informações sobre estágio de doença. Diferentemente do encontrado para tumores colorretais, o momento do diagnóstico do câncer de mama depende muito do acesso aos serviços de saúde e não há padrão para qual estágio seja o mais comumente encontrado. Em países economicamente mais desenvolvidos, é mais comum que o diagnóstico seja feito em estágios iniciais de doença, logo, a maior parte dos pacientes encontra-se em estágio I, com prognóstico mais favorável e possibilidade de cura. Porém, em países em desenvolvimento, especialmente aqueles com serviços de saúde pouco estruturados ou que não sejam capazes de absorver a demanda de saúde, o diagnóstico é feito em estágios mais avançados de doença, as opções terapêuticas são menores e a sobrevida é menor. No caso do Brasil, estudos demonstram predominância dos estágios II e III (NICO et al., 2016; GENZ et al., 2016; AYALA et al., 2019).

O desenvolvimento e a gravidade de NPIQ foram avaliados através da ferramenta FANPIQ e estratificação feita a partir da Terminologia Comum de Eventos Adversos, do inglês CTCAE. Trata-se de um instrumento de fácil aplicação, alta confiabilidade e consistência quando aplicado para pacientes sob regime com paclitaxel e oxaliplatina. É claramente compreendido pelos entrevistados (SIMÃO et al. 2014). O instrumento avalia sintomas sensoriais até a presença de dor, através de perguntas de fácil compreensão, tais como: “Você sente Formigamento (alfinetada e agulhada)?”, “Você sente dormência?”, “Você sente Dor em queimação?”. Todos os pacientes entrevistados apresentaram sinais de NPIQ, dados que

correspondem a literatura, que sugere prevalência geral de 19 a 85%. Para os fármacos incluídos no estudo, estes dados são ainda maiores, com valores que variam de 70 a 100% para a classe das platinas e 11 a 87% para os taxanos (ZAJĄCZKOWSKA et al., 2019). Estudo realizado em Montreal demonstrou que 95% dos pacientes entrevistados relataram sintomas de neuropatia em algum momento do tratamento e 60% deles apresentaram NPIQ de no máximo grau II (DAULT et al., 2015). Quanto ao grau, na primeira entrevista a maior parte do pacientes, 46,6%, apresentou intensidade III, seguido por 33,33% com grau II e 20% com grau II. Nas entrevistas subsequentes o número de pacientes foi menor, em decorrência da perda amostral e a maior parte dos pacientes, 55,5% apresentou grau II, enquanto 22,2% apresentou grau I ou III. Já no último encontro, do 5 participantes, 40% apresentou grau I ou II e 20% apresentou grau III. Em coorte prospectiva realizada por Argyriou et al. (2013) demonstrou-se que a maior parte dos pacientes apresentava grau II de NPIQ, enquanto estudo clínico de GOBRAN et al. (2013) encontrou a maior parte dos pacientes em grau I. Existe grande diferença quanto a distribuição de NPIQ na literatura, e tal fato deve-se aos diversos esquemas utilizados no tratamento oncológico, ao momento em que a avaliação é feita, além de características intrínsecas da amostra, como idade, tabagismo e presença de comorbidades, por exemplo (SERETNY et al., 2014).

A tabela 5 demonstra a evolução da NPIQ para os 5 pacientes que realizaram todas as etapas do estudo. De maneira divergente a outros estudos, a NPIQ não progrediu ao longo do tratamento, para alguns pacientes inclusive houve diminuição. Este achado não era esperado, pois normalmente doses cumulativas de oxaliplatina e paclitaxel tendem a progredir o quadro de NPIQ (CAPONERO; MONTARROYOS; TAHAMTANI, 2016). Estudo realizado por Pachman et al (2015), demonstrou que o desenvolvimento de neuropatia após o ciclo inicial de tratamento com oxaliplatina é um fator preditivo para agravamentos destes sintomas nos ciclos subsequentes. Da mesma maneira, pacientes sob paclitaxel apresentam piora dos sintomas de neuropatia com o passar os ciclos (GOLDESTEIN et al., 2016). Resultados demonstrados por Pachman et al (2016) trazem informações interessantes a respeito dos efeitos neurotóxicos de oxaliplatina e paclitaxel. O autor coloca que para os pacientes que apresentaram sintoma de neuropatia aguda mais brandos nos primeiros ciclos, é esperado um grau semelhante de desconforto nos ciclos seguintes. Porém, se inicialmente estes sintomas forem mais graves, há risco aumentado para neuropatia crônica grave. Este tipo de evidência demonstra a necessidade de estudos e protocolos que avaliam medidas e tratamentos preventivos, que diminuam a gravidade dos sintomas em tais indivíduos, pois possivelmente experimentarão sintomas

progressivos ao longo do tratamento. Uma hipótese para menor severidade de NPIQ nas pacientes que utilizaram o paclitaxel em relação aos pacientes que utilizaram a oxaliplatina no estudo, pode ser explicada em razão dos protocolos atuais fracionarem os ciclos em aplicações semanais, com doses reduzidas em relação ao padrão anterior, onde o tratamento era feito a cada 21 dias e a oxaliplatina a cada 14 dias. Trabalhos como de Bernabeu et al. (2017) apontaram neurotoxicidade como um fator limitante, quando dose padrão é $100\text{mg}/\text{m}^2$. Porém se é feita a redução para $80\text{mg}/\text{m}^2$ (dose padrão atual de paclitaxel semanal), a tolerância dos pacientes é muito maior, permitindo assim a continuidade do tratamento (Pachman et al, 2016).

Além de atraso e prejuízo ao tratamento, o desenvolvimento de NPIQ também afeta diretamente a qualidade de vida dos pacientes. Na tabela 6 está demonstrada a interferência nas AVDs dos pacientes, onde os dados obtidos referentes às variáveis: vestir-se, andar, pegar objetos, dirigir e escrever foram semelhantes a estudo publicado por Canille (2019), porém foram divergentes quanto aos demais (segurar objetos, trabalhar, participar de atividades de lazer, exercitar-se, dormir e realizar tarefas domésticas). Como mencionado anteriormente, sintomas neuropáticos sensitivos e motores impactam diretamente a qualidade de vida do paciente. Em estudo realizado por Bennett et al. (2012) na Austrália, ficou evidenciado que 60% dos pacientes tratados com oxaliplatina apresentaram dificuldades em realizar AVDs. Tais sintomas implicam em atividades de humor, trabalho, capacidade de aproveitar a vida e praticar exercícios físicos como descrito por Scisci (2016). No mesmo sentido, estudo realizado por Driessen et al. (2016) apontou como dificuldades mais frequentes abotoar botões, escrever e segurar objetos pequenos. Em revisão de literatura composta por 25 trabalhos que investigaram NPIQ e qualidade de vida entre pacientes sob tratamento oncológico, foi observado em 8 trabalhos prejuízo da qualidade de vida de maneira global e AVDs, como segurar e pegar objetos e realizar tarefas domésticas (MOLS et al., 2014).

A ferramenta FANPIQ também foi utilizada para avaliar a presença e intensidade de sintomas relacionados à NPIQ. Os dados estão representados na tabela 8 e os sintomas mais frequentes foram o formigamento nas mãos e sensibilidade ao frio (66,67% cada), seguidos por neuralgia, fraqueza nos membro e perda de equilíbrio/tontura (53,33%) cada. Os sintomas dormência e formigamento nos pés e dores musculares foram muito menos frequentes. Com relação a gravidade média, apesar de ser pouco frequente, a dormência nos pés foi considerada muito grave, seguida por dores musculares ou articulares. Os resultados encontrados na amostra estudada estão de acordo com os mais frequentes na literatura, sendo mais comuns a sensibilidade relacionada ao frio, dormência e formigamento dos membros inferiores e

superiores, dores articulares, fraqueza e alterações no equilíbrio (TSURUTA et al., 2016; KOKOTIS et al., 2016). A sensibilidade ao frio é relacionada a neuropatia periférica aguda ocasionada pela oxaliplatina (Durand et al, 2012). O frio é capaz de desencadear ou exacerbar a situação, provocando alterações na dieta dos pacientes, como evitar a ingestão de alimentos e bebidas frias bem como lavar a louça com água fria ou até mesmo abrir o refrigerador. Normalmente é um sintoma de curta duração e reversível (Argyriou et al, 2008). Os estudos realizados por Han e Han (2015) demonstram que os sintomas mais frequentes foram dor desencadeada pelo frio e formigamento de membros com maior acometimento das mãos em relação aos pés, evidência também encontrada em outros trabalhos (PACHMAN et al, 2015; ZANVILLE et al., 2016). Em contrapartida, estudo realizado por Malieno (2017), na região sudeste do Brasil, apontou como principais sintomas a neuralgia e a dormência. De maneira consoante, estudo conduzido na Dinamarca apontou que a redução de dose de oxaliplatina e descontinuação do tratamento são maiores no período de inverno, quando comparado a outras estações do ano, devido a neuropatia sensorial aguda causada pelo fármaco (ALTAF et al., 2014).

No presente estudo também foi utilizada a ferramenta FACT/GOG para avaliação de sintomas e qualidade de vida. Os sintomas avaliados são semelhantes aos da ferramenta FANPIQ, mas os resultados são expressos em scores, representados pelas médias e desvio padrão na Tabela 9. Os sintomas que apresentaram maior média no presente estudo foram a dormência/formigamento nas mãos, desconforto nas mãos e fraqueza generalizada, dados semelhantes aos obtidos a partir do FANPIQ. Em pesquisa realizada por ZIRPOLI et al., (2017) demonstrou-se que o principal sintoma relatado foi a dormência/formigamento em membros inferiores, seguida por dormência/formigamento em membros superiores, de maneira divergente ao presente estudo. Já os sintomas menos frequentes foram dificuldade em ouvir e zumbindo nos ouvidos, achados semelhantes aos encontrados neste estudo. Estudos sugerem que a dormência e formigamento estão fortemente ligados ao desenvolvimento da neuropatia periférica crônica consequente da dose cumulativa da oxaliplatina (MATHIAS et al, 2013).

Estudo realizado em Chicago por Kaiser et al. (2020), que tinha como objetivo avaliar a neuropatia apresentada por 31 pacientes sob oxaliplatina, apontou que 87% dos pacientes apresentaram desconforto nas mãos, 83,8% dormência e 80% desconforto nos pés e 74% apresentaram sensibilidade ao frio. Quanto ao sintoma considerado mais incômodo, 25% dos pacientes classificaram a dormência dos pés como o pior dos sintomas, enquanto 17,8% consideraram o desconforto nos pés. Os achados do trabalho corroboram com a presente

pesquisa quanto ao sintoma de dormência nos pés ser o mais incômodo, porém divergem quanto ao segundo mais incômodo, onde a presente pesquisa trouxe como resultado dores musculares e articulares. Estudo realizado por Dault et al. (2015) que buscava avaliar o impacto da NPIQ em pacientes submetidos a regime com oxaliplatina obteve como sintomas mais comuns o formigamento/dormência na mãos e pés, acometendo 68,4% e 47,4% respectivamente, seguidos por desconforto em mãos (57,9%) e pés (33,3%) de maneira leve. Distúrbios auditivos e dificuldade de locomoção foram os menos frequentes na amostra e, quando presentes, foram considerados pouco incômodos. Problemas auditivos foram relatados por apenas 11% dos pacientes, apresentando pequena relevância, como no presente estudo. Estudo canadense realizado em 2015 também demonstrou que problemas auditivos foram encontrados em 26% da amostra em grau leve e nenhum paciente considerou este um sintoma importante. Este não é um achado surpreendente, pois prejuízos auditivos são sintomas de neuropatia severa e, provavelmente, a dose de oxaliplatina é reduzida ou suspensa antes de o paciente apresentar tal gravidade (DAULT et al. 2015; KAISER et al., 2020).

A ferramenta FACT/GOG também foi utilizada para avaliar a qualidade de vida dos pacientes. É dividida em quatro partes: Bem estar físico, social/familiar, emocional e funcional onde o paciente assinala as alternativas de acordo com seu grau de concordância com o exposto, com pontuação variando de 0 a 28 e quanto maior a pontuação melhor a qualidade de vida. A população estudada apresentou média para o quesito Bem estar físico de 19,7, Bem estar social/familiar de 22,3, Bem estar emocional 19,3 e Bem estar funcional de 21,5. Estudos demonstram que NPIQ não tratada podem ser um fator desencadeante para ansiedade e sintomas depressivos, com prejuízo da funcionalidade por meio da perda ou diminuição de funções cognitivas, interferência nas AVDs e distúrbios do sono. Ainda, pesquisas associam baixos índices de qualidade de vida em pacientes que apresentam NPIQ (COSTA et al., 2012).

Em trabalho realizado por Captein (2018) os escores para qualidade de vida utilizando a metodologia FACT/GOG foram semelhantes aos achados da presente pesquisa. Para a variável Bem estar físico o estudo encontrou mediana 19,5, para Bem estar social/familiar 19, para Bem estar emocional 20 e para Bem estar funcional 18,5. Conforme resultados de outros estudos, a pesquisa apontou piores resultados para as variáveis de bem estar físico, funcional e neurotoxicidade para os pacientes que apresentaram NPIQ. Por isso, o estudo concluiu que a presença de NPIQ está associada a piores índices de qualidade de vida, corroborando com a literatura (SIMÃO et al., 2017). Estudo realizado em Minas Gerais demonstrou correlação de intensidade moderada e inversa para maioria das subescalas e índices do FACT/GOG e escores

de ansiedade e depressão. A medida que os sintomas de ansiedade se tornam mais intensos, a qualidade de vida global piora. O mesmo achado foi evidenciado para correlação entre depressão e qualidade de vida. Também apontou indícios de que os pacientes que apresentam maior suporte social provido pela família, comunidade e equipe de saúde tendem a ter melhores resultados de qualidade de vida, evidenciando a importância da participação da equipe multiprofissional no cuidado ao pacientes oncológico (SIMÃO et al., 2017).

Apesar de as ferramentas utilizadas indicarem que todos os pacientes da amostra apresentaram em algum grau sintomas de NPIQ, em nenhum prontuário foi encontrado relato de desenvolvimento de neuropatias ou dores neuropáticas, e nenhum dos pacientes relatou fazer uso contínuo de fármacos como a duloxetina, por exemplo, usada para o tratamento de NPIQ. Atualmente os recursos terapêuticos existentes disponíveis visam apenas o tratamento da NPIQ, não existindo nenhum agente com função preventiva conhecido. Estratégias preventivas são bastante desafiadoras, pois dependem da segregação do mecanismo de neurotoxicidade do mecanismo de ação dos antineoplásicos ou da identificação de estruturas ou propriedades celulares particulares dos neurônios (STAFF et al., 2017). O tratamento da NPIQ consiste na redução ou descontinuação do fármaco responsável pelos sintomas com posterior tratamento dos sintomas da dor neuropática. O National Cancer Institute, órgão americano responsável por diretrizes relacionadas à oncologia, promoveu 15 estudos que buscavam alternativas farmacológicas para o tratamento e prevenção de NPIQ. Foram utilizados diversos agentes como terapia preventiva (ácido alfalipólico, magnésio e cálcio intravenosos, vitamina E, carnitina e glutatona) e fármacos para tratamento, como antidepressivos tricíclicos, gabapentina, lamotrigina, cetamina e duloxetina. De todos os trabalhos, nenhum se mostrou capaz de prevenir a NPIQ, e apenas a duloxetina, um inibidor da recaptção de serotonina e norepinefrina, obteve resultados positivos para o tratamento (STAFF et al., 2017). O estudo teve início em 2008, por meio de um ensaio clínico randomizado controlado, que avaliou a duloxetina versus placebo para o tratamento de NPIQ em pacientes sob regime com taxanos (como o paclitaxel) e platinas (como oxaliplatina e cisplatina). Foram randomizados 231 pacientes para receberem placebo ou duloxetina 60 mg uma vez ao dia por 6 semanas. O desfecho primário foi mudança na média de dor, e pacientes que receberam o tratamento tiveram significativa diminuição no escore de dor (diminuição média= 1,06 versus -0,34 $p=0,003$) quando comparados ao grupo placebo. A magnitude do benefício foi classificada como moderada, e os resultados foram mais proeminentes nas neuropatias causadas por oxaliplatina quando comparadas ao paclitaxel, em análise posterior. Quanto aos efeitos adversos, a

duloxetina foi bem tolerada por todos os pacientes, sendo fadiga grau II o maior ou único efeito de importância apresentado por alguns pacientes (MAJITHIA et al. 2015).

O mecanismo proposto para os efeitos da duloxetina foi objetivo da pesquisa realizada por Meng et al. (2019) com animais tratados com oxaliplatina e paclitaxel. Tais fármacos reduzem atividade mitocondrial e níveis de ATP nos neurônios, prejudicando a respiração celular e produção de ATP e também atuam promovendo degeneração axonal. Também foi apontado pelo estudo que estes fármacos são capazes de diminuir a expressão da proteína do fator de crescimento nervoso (NGF, Neuronal Growth Factor), importante para o crescimento, manutenção e sobrevivência de determinados neurônios. Ainda, estão ligados ao aumento da expressão de citocinas pró inflamatórias, como IL1-beta e TNF-alfa. O estudo demonstrou que duloxetina teve efeito parcial na melhora de NPIQ em animais que desenvolveram hipersensibilidade à dor e apresentaram alterações nos níveis de citocinas e diminuição densidade das fibras nervosas intraepidérmicas (MENG et al., 2019). Foi investigado o papel modulador da duloxetina na dor neuropática no núcleo da raiz dorsal, com resultados apontando que o fármaco melhorou a densidade da fibra nervosa periférica e manifestações de hipersensibilidade, bem como diminuiu a expressão de citocinas pró inflamatórias e aumentou as concentrações do fator de crescimento nervoso. Também demonstrou que a duloxetina não exerce efeito sob atividade antineoplásica de oxaliplatina e paclitaxel e ressaltou que mais trabalhos e estudos com humanos devem ser conduzidos a fim de elucidar o mecanismo de ação da duloxetina no tratamento da NPIQ (MENG et al., 2019). Embora a maioria dos pacientes tenha desenvolvido pelo menos algum grau de NPIQ ao longo das avaliações em nosso estudo, nenhum deles relata terapia específica com duloxetina, ou algum outro fármaco de “uso por associação” com outras neuropatias – como gabapentina e pregabalina - para o tratamento dos sintomas. Isso pode indicar uma conduta conservadora dos clínicos no que se refere à necessidade de controle da NPIQ, ou à presença de subdiagnóstico.

O cuidado ao paciente oncológico é complexo e demanda que a equipe multiprofissional esteja engajada e alinhada e que todas as informações relevantes sejam descritas em prontuário de maneira clara e organizada. Apesar de ter sido conduzido em hospital escola, muitas dificuldades quanto ao preenchimento de informações importantes e organização do prontuário foram encontradas. A ausência de dados ou dados incompletos dificultaram a padronização e classificação dos pacientes no presente trabalho. A maior parte dos registros foi feita de maneira eletrônica, o que facilitou muito no que se refere à legibilidade das informações, mas os registros não foram feitos de maneira padronizada. Dados como o

estadiamento, finalidade do tratamento, protocolo com número de ciclos previstos e realizados estavam ausentes na maior parte dos prontuários. Diversos dados gerais sobre número de pacientes em tratamento, tipo de câncer, doses utilizadas também não foram encontrados nos registros, dificultando uma análise estatística da população de estudo. A análise estatística também foi prejudicada pelo tamanho reduzido da amostra, influenciado diretamente pelo contingenciamento de recursos governamentais, limitando o número de tratamentos oncológicos ofertados pelo serviço. A coleta de dados foi finalizada antes do previsto pois não havia nenhuma previsão de ingresso de novos pacientes oncológicos no setor. Como mencionando anteriormente, o cálculo amostral previa 91 pacientes, porém a pesquisa encerrou de maneira precoce com apenas 5 participantes. Entretanto, a equipe do setor se mostrou bastante receptiva e acolhedora, no sentido de fornecer todas as informações de que tinha disponível.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho conseguiu de maneira parcialmente satisfatória descrever o perfil de pacientes submetidos ao tratamento oncológico, sob o ponto de vista sociodemográfico, de prevalência e das manifestações clínicas da NPIQ. Trouxe pontos importantes quanto aos sintomas mais frequentes e a gravidade percebida pelo paciente, além dos impactos negativos na qualidade de vida dos entrevistados. Também contribuiu para melhorar a compreensão a respeito do mecanismo de neurotoxicidade dos fármacos oxaliplatina e paclitaxel, e o efeito protetor da duloxetina como alternativa terapêutica. Como ponto central na tomada de ações de aprimoramento do serviço, o estudo mostra que grande parte dos pacientes desenvolve sinais clínicos de NPIQ, mas nenhum relata o uso de terapia farmacológica específica para a patologia. Estes resultados destacam a importância da identificação e abordagem da equipe multiprofissional sobre os sinais e sintomas para além dos parâmetros fisiológicos e clínicos rotineiramente avaliados, de modo a contribuir ainda mais para a preservação da saúde física e mental, componentes-chave para o sucesso da terapia oncológica.

Como fatores limitantes do estudo é importante destacar o número reduzido de pacientes e a perda de amostragem ao longo das entrevistas. Tais fatores comprometeram a realização de análise quantitativa e validação estatística dos achados. Destaca-se também como fator limitante a busca de dados em prontuário, pois muitos dados importantes para o estudo não foram encontrados, assim como a falta de padronização e disposição dos registros nos prontuários e no sistema informatizado, dificultando a geração de relatórios com dados quantitativos a respeito dos serviços ofertados pela instituição e estatística relacionada à oncologia. A inclusão e avaliação dos pacientes se deu em qualquer momento do ciclo de tratamento, dificultando as correlações entre os pacientes, pois não era conhecida a informação do ciclo e semana de tratamento que se encontravam para cada entrevista.

Por fim, embora o estudo tenha encontrado diversas dificuldades para realização, do ponto de vista do número de participantes da amostra e qualidade dos dados disponibilizados em prontuário, se mostra importante pois pôde identificar a presença de NPIQ e como se apresenta com relação aos sintomas e interferência na qualidade de vida dos pacientes. Destaca a importância da equipe multiprofissional e como seu trabalho deve ser realizado de maneira integrada, coesa e consistente, buscando atendimento integral do paciente oncológico.

REFERÊNCIAS

ALTAF, Rahim *et al.* Incidence of Cold-Induced Peripheral Neuropathy and Dose Modification of Adjuvant Oxaliplatin-Based Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer. **Oncology**, [S.L.], v. 87, n. 3, p. 167-172, 2014. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000362668>

ARGYRIOU, A. A. et al. Efficacy of oxcarbazepine for prophylaxis against cumulative oxaliplatin-induced neuropathy. **Neurology**, Rion-patras, v. 67, n. 12, p.2253-2255, 26 dez. 2006. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000249344.99671.d4>.

ARGYRIOU A.A., ZOLOTA V., KYRIAKPOLOU O., KALOFONOS HP. Toxic peripheral associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. **Anticancer Drugs**, Oxford, v. 21, n. 9, p. 877-881, Out. 2010.

ARGYRIOU, Andreas A. et al. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, [s.l.], v. 66, n. 3, p.218-228, jun. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.01.008>.

ARGYRIOU, Andreas A. et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, [s.l.], v. 82, n. 1, p.51-77, abr. 2012. Elsevier BV.

ARGYRIOU, A.A. *et al.* Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 23, n. 12, p. 3116-3122, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds208>.

AVAN, Abolfazl et al. Platinum-Induced Neurotoxicity and Preventive Strategies: Past, Present, and Future. **The Oncologist**, Amsterdam, v. 20, n. 4, p.411-432, 12 mar. 2015. Alphamed Press. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2014-0044>.

AYALA, Arlene Laurenti Monterrosa *et al.* Sobrevida em 10 anos em mulheres com câncer de mama: coorte história de 2000-2014. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.L.], v. 24, n. 4, p. 1537-1550, abr. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018244.16722017>

BASTOS, Diogo Assed, JARDIM, Denis Leonardo Fontes. Cisplatina e seus análogos. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm et al. **Tratado de Oncologia**. São Paulo: Atheneu, 2013. Cap. 52. p. 729-730.

BENNETT, Barbara K. *et al.* Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: a patient perspective. **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 2959-2967, 17 mar. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-012-1428-5>.

BENSON, Al B. *et al.* NCCN Guidelines Insights: colon cancer, version 2.2018. **Journal Of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.L.], v. 16, n. 4, p. 359-369, abr. 2018.

Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2018.0021>.

BENSON, Al B. *et al.* Guidelines Insights: hepatobiliary cancers, version 2.2019. **Journal Of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.L.], v. 17, n. 4, p. 302-310, abr. 2019. Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2019.0019>

BERNABEU, Ezequiel *et al.* Paclitaxel: what has been done and the challenges remain ahead. **International Journal Of Pharmaceutics**, [S.L.], v. 526, n. 1-2, p. 474-495, jun. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.05.016>.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. **TNM: classificação de tumores malignos**. 6. ed. Rio de Janeiro: Inca, 2004. 254 p.

BRUNA, Jordi *et al.* Neurophysiological, histological and immunohistochemical characterization of bortezomib-induced neuropathy in mice. **Experimental Neurology**, [s.l.], v. 223, n. 2, p.599-608, jun. 2010. Elsevier BV.

CANILLE, Rafaela Moreira da Silva. **ALTERAÇÕES DERMATO-NEUROLÓGICAS RELACIONADAS AO USO DE CAPECITABINA EM PACIENTES COM NEOPLASIA DO TRATO GASTROINTESTINAL**. 2019. 78 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Enfermagem, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto., São José do Rio Preto, 2019

CAPTEIN, Karine Marley. **ESTUDO DE POTENCIAIS MARCADORES INFLAMATÓRIOS E FATOR NEUOTRÓFICO DERIVADO DO CEREBRO NA DOR NEUROPÁTICA PERSISTENTE EM PACIENTES ONCOLÓGICOS**. 2018. 76 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Neurociências, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.

CAPONERO, Ricardo; MONTARROYOS, Emily Santos; TAHAMTANI, Silvia Maria Machado. Post-chemotherapy neuropathy. *Revista Dor*, [s.l.], v. 17, p.56-58, 2016. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/1806-0013.20160049>.

CAROZZI, V.a.; CANTA, A.; CHIORAZZI, A.. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms?. **Neuroscience Letters**, Monza, v. 596, p.90-107, jun. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014>.

CAVALETTI G, ALBERTI P, FRIGENI B, PIATTI M, SUSANI E. Chemotherapy induced neuropathy. **Curr Treat Options Neurol**. v.13, p.180–190. 2011.

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**, [S.L.], v. 24, n. 2, p. 454-462, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds329>.

CELLA, D. Functional assessment of chronic illness therapy. Elmhurst: Facit, 2010 Disponível em: <<http://www.facit.org/FACITOrg/Questionnaires>>
CHU, Edward. Principios de Oncologia Clínica. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm *et*

al. **Tratado de Oncologia**. Rio de Janeiro: Atheneu, 2013. p. 617-631.

CIOROIU, Comana; WEIMER, Louis H.. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **Current Neurology And Neuroscience Reports**, New York, v. 17, n. 6, p.1-8, 18 abr. 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s11910-017-0757-7>.

COSTA, Talita Cassanta et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: an integrative review of the literature. *Revista da Escola de Enfermagem da Usp*, [s.l.], v. 49, n. 2, p.0335-0345, abr. 2015. FapUNIFESP (SciELO).

COSTA, Guilherme Jorge *et al.* Tumor-node-metastasis staging and treatment patterns of 73,167 patients with lung cancer in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [S.L.], v. 46, n. 1, p. 1-8, 2020. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1806-3713/e20180251>.

DAULT, R. *et al.* Impact of oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: a prospective evaluation at a single institution. **Current Oncology**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 65-69, 20 nov. 2015. MultiMed Inc.. <http://dx.doi.org/10.3747/co.23.2780>.

DRIESSEN, C. M. L. *et al.* Assessing the impact of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer patients. **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 877-881, 9 dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-011-1336-0>.

DUGGETT, Natalie A. et al. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Neuroscience*, London, v. 333, p.13-26, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.050>.

FU, Xiyang et al. Efficacy of Drug Interventions for Chemotherapy-Induced Chronic Peripheral Neurotoxicity: A Network Meta-analysis. *Frontiers In Neurology*, Changchun, v. 8, p.1-11, 8 jun. 2017. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2017.00223>.

FUKUDA, Yusuke; LI, Yihang; SEGAL, Rosalind A.. A Mechanistic Understanding of Axon Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **Frontiers In Neuroscience**, [s.l.], v. 11, p.1-12, 31 ago. 2017.

GENZ, Niviane *et al.* Estadiamento e grau de resiliência do sobrevivente ao câncer de mama Staging and resilience degree in breast cancer survivors. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, [S.L.], v. 8, n. 4, p. 4935-4941, 4 out. 2016. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro UNIRIO. <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.2016.v8i4.4935-4941>.

GIORDANO, Sharon H.; ELIAS, Anthony D.; GRADISHAR, William J.. NCCN Guidelines Updates: breast cancer. **Journal Of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.L.], v. 16, n. 5, p. 605-610, maio 2018. Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2018.0043>.

GIVEN, Charles W.; GIVEN, Barbara A.. Symptom Management and Psychosocial Outcomes Following Cancer. **Seminars In Oncology**, [S.L.], v. 40, n. 6, p. 774-783, dez.

2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.09.001>.

GOBRAN, Nagy Samy *et al.* Role of calcium and magnesium infusion in prevention of oxaliplatin neurotoxicity. A phase III trial. **The Chinese-German Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 12, n. 5, p. 232-236, maio 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10330-013-1161-7>.

GODINHO, P. A. R. **Incidência, características clínicas/demográficas e ocorrência de hiperalgesia na neuropatia sensitiva periférica da oxaliplatina em pacientes com câncer colorretal tratados com esquema flox.** 2018. 126 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018

GOLDSTEIN, David *et al.* Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: a subset analysis from a randomised phase iii trial (mpact). **European Journal Of Cancer**, [S.L.], v. 52, p. 85-91, jan. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.017>.

GORNSTEIN, Erica L.; SCHWARZ, Thomas L. Neurotoxic mechanisms of paclitaxel are local to the distal axon and independent of transport defects. **Experimental Neurology**, Boston, v. 288, p.153-166, fev. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2016.11.015>.

GRADISHAR, William J. *et al.* Breast Cancer, Version 4.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. **Journal Of The National Comprehensive Cancer Network**, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 310-320, mar. 2018. Harborside Press, LLC. <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2018.0012>.

GUYTON, Arthur C. Sensações Somáticas:. In: GUYTON, Arthur C. **Neurociência básica: anatomia e fisiologia: Dor, Cefaleia e Sensações Térmicas.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008. p. 115-121.

HAN, Jeong-won; HAN, Sangsook. Type of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, influencing factors, and functional status. **Iran J Public Health.** 2015;44(12):1701-3

HENNEMANN-KRAUSE, Lilian; SREDNI, Sidney. Farmacoterapia sistêmica da dor neuropática. **Rev. dor**, São Paulo , v. 17, supl. 1, p. 91-94, 2016 .

HERSHMAN, 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**, [s.l.], v. 32, n. 18, p.1941-1967, 20 jun. 2014. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.54.0914>.

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.

IACHINSKI, Tatiana Santos Assumpção. **Estudo prospectivo da neurotoxicidade orofacial induzida pelo protocolo quimioterápico FOLFOX 4 em pacientes com câncer de cólon e**

reto. 2014. 54 f. Tese (Doutorado) - Curso de Odontologia, Universidade Estadual de Campinas, Piracicaba, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.** Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. . O que é o Câncer. In: BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL). **ABC do Câncer: Abordagens Básicas para o Controle do Câncer.** Rio de Janeiro: Cedc, 2011. p. 15-34.

IULIIS, Francesca de et al. Taxane induced neuropathy in patients affected by breast cancer: Literature review. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, Roma, v. 96, n. 1, p.34-45, out. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.04.011>.

KANBAYASHI, Y. et al. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with commonly used chemotherapeutic agents. **J BUON**. v.15 n.3. p. 435-46, 2010.

KANZAWA-LEE, Grace A. et al. Mechanisms, Predictors, and Challenges in Assessing and Managing Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **Seminars In Oncology Nursing**, [s.l.], v. 35, n. 3, p.253-260, jun. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.soncn.2019.04.006>.

KASPER D, FAUCI A, HAUSER S, LONGO D, JAMESON JL, LOSCALZO J. **Harrison's principles for internal medicine.** 19th Edit. New York: Mc Graw Hill Education; 2015.

KAISER, Karen *et al.* Neuropathy experienced by colorectal cancer patients receiving oxaliplatin: a qualitative study to validate the functional assessment of cancer therapy/gynecologic oncology group-neurotoxicity scale. **World Journal Of Gastrointestinal Oncology**, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 205-218, 15 fev. 2020. Baishideng Publishing Group Inc.. <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v12.i2.205>.

KIRCA, Kamile; KUTLUTURKAN, Sevinc. Symptoms Experience and Quality of Life in The Patients With Breast Cancer Receiving The Taxane Class of Drugs. **European Journal Of Breast Health**, [s.l.], p.148-155, 29 jun. 2018. AVES Publishing Co.. <http://dx.doi.org/10.5152/ejbh.2018.3785>.

KOKOTIS, Panagiotis *et al.* Oxaliplatin-Induced Neuropathy: a long-term clinical and neurophysiologic follow-up study. **Clinical Colorectal Cancer**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 133-140, set. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.02.009>.

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.

MACHADO, Karime Kalil et al (Ed.). Agentes Antimicrotúbulos. In: HOFF, Paulo Marcelo Gehm et al. **Tratado de Oncologia.** Rio de Janeiro: Atheneu, 2013. Cap. 55. p. 767-771.

MALIENO, Paula Braz. **Avaliação sensitiva dos doentes com câncer colorretal tratados com oxaliplatina**. 2017. 132 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2017.

MAJITHIA, Neil *et al.* National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 1439-1447, 19 dez. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-015-3063-4>

MANJELIEVSKAIA, Janna *et al.* Chemotherapy Use and Survival Among Young and Middle-Aged Patients With Colon Cancer. **Jama Surgery**, [S.L.], v. 152, n. 5, p. 452-459, 1 maio 2017. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2016.5050>.

MATTIUZZI, Camilla *et al.* Current Cancer Epidemiology. **Journal Of Epidemiology And Global Health**, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 217-222, 2019. Atlantis Press. <http://dx.doi.org/10.2991/jegh.k.191008.001>

MENG, Jing *et al.* Duloxetine, a Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, Improves Painful Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibiting Activation of p38 MAPK and NF- κ B. **Frontiers In Pharmacology**, [S.L.], v. 10, p. 1-15, 9 abr. 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.00365>.

MIOT, Hélio Amante. Tamanho da amostra em estudos clínicos e experimentais. **Jornal Vascular Brasileiro**, [s.l.], v. 10, n. 4, p.275-278, dez. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1677-54492011000400001>.

MIRONOV, Sergej L.; IVANNIKOV, Maxim V.; JOHANSSON, Mattias. [Ca²⁺]_i Signaling between Mitochondria and Endoplasmic Reticulum in Neurons Is Regulated by Microtubules. **Journal Of Biological Chemistry**, Göttingen, v. 280, n. 1, p.715-721, 07 jan. 2005. American Society for Biochemistry & Molecular Biology (ASBMB). <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m409819200>

MOLS, Floortje *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. **Supportive Care In Cancer**, Tilburg, v. 22, n. 8, p.2261-2269, 1 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2255-7>.

MOLASSIOTIS, Alex *et al.* Risk factors for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients receiving taxane- and platinum-based chemotherapy. **Brain And Behavior**, Hong Kong, p.01-10, 7 maio 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1312>.

NICO, João Douglas *et al.* ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES ATENDIDAS EM UM CENTRO DE REFERÊNCIA EM ONCOLOGIA. **Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 117-122, 12 ago. 2016. Universidade Paranaense. <http://dx.doi.org/10.25110/arqsaude.v20i2.2016.5313>

PACHMAN, Deirdre R. *et al.* Management options for established chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 22, n. 8, p. 2281-2295, 31

maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2289-x>

PACHMAN, Deirdre R. et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). **Journal Of Clinical Oncology**, Ann Arbor, v. 33, n. 30, p.3416-3422, 20 out. 2015. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2014.58.8533>

PACHMAN, Deirdre R. *et al.* Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505). **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 24, n. 12, p. 5059-5068, 18 ago. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3373-1>.

PAQUETTE, Ian M. *et al.* The Epidemiology of Rectal Cancer. **Comprehensive Rectal Cancer Care**, [S.L.], p. 3-20, 2019. Springer International Publishing. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-98902-0_1

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.

RAWLA, Prashanth *et al.* Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. **Gastroenterology Review**, [S.L.], v. 14, n. 1, p. 26-38, 2019. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2018.80001>

RAWLA, Prashanth; SUNKARA, Tagore; BARSOUK, Adam. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. **Gastroenterology Review**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 89-103, 2019. Termedia Sp. z.o.o.. <http://dx.doi.org/10.5114/pg.2018.81072>.

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.

RICHARDSON, Paul G. et al. Single-Agent Bortezomib in Previously Untreated Multiple Myeloma: Efficacy, Characterization of Peripheral Neuropathy, and Molecular Correlations With Response and Neuropathy. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 27, n. 21, p.3518-3525, 20 jul. 2009. American Society of Clinical Oncology (ASCO).

ROJAS, Kristin; STUCKEY, Ashley. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. **Clinical Obstetrics And Gynecology**, [S.L.], v. 59, n. 4, p. 651-672, dez. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/grf.0000000000000239>

RUIZ-MEDINA, J. et al. Paclitaxel-induced neuropathic pain is age dependent and devolves on glial response. **European Journal Of Pain**, Barcelona, v. 17, n. 1, p.75-85, 24 maio 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00172.x>.

SCHLOSS, Janet; COLOSIMO, Maree; VITETTA, Luis. New Insights into Potential Prevention and Management Options for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **Asia-pacific Journal Of Oncology Nursing**, [s.l.], v. 3, n. 1, p.73-85, 2016. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/2347-5625.170977>.

SCHULZE, Christin et al. Prolonged Oxaliplatin Exposure Alters Intracellular Calcium Signaling: A New Mechanism to Explain Oxaliplatin-Associated Peripheral Neuropathy. **Clinical Colorectal Cancer**, New Haven, v. 10, n. 2, p.126-133, jun. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2011.03.010>.

SCISCI, Nathalia. **Prevalência e características da dor neuropática e neuropatia periférica em doentes submetidos à oxaliplatina para tratamento do câncer colorretal**. 2016. 163 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Faculdade de Medicina, Neurologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

SERETNY, Marta *et al.* Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. **Pain**, [S.L.], v. 155, n. 12, p. 2461-2470, dez. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>.

SIMÃO, Delma Aurélio da Silva *et al.* Evaluation of the Semmes–Weinstein filaments and a questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 22, n. 10, p. 2767-2773, 9 maio 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-014-2275-3>.

SIMÃO, Delma Aurélio da Silva *et al.* Qualidade de vida, sintomas depressivos e de ansiedade no início do tratamento quimioterápico no câncer: desafios para o cuidado / Quality of life, symptoms of depression and anxiety at the beginning of chemotherapy cancer treatment: challenges to care. **Enferm. Foco**, Brasília, v. 2, n. 8, p. 82-86, jan. 2017.

SMITH, Ellen M. Lavoie et al. Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life Among Patients With Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy. **Jama**, [s.l.], v. 309, n. 13, p.1359-1367, 3 abr. 2013. American Medical Association (AMA). <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.2813>.

SMITH, Ellen M. Lavoie et al. Nursing Knowledge, Practice Patterns, and Learning Preferences Regarding Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **Oncology Nursing Forum**, [S.L.], v. 41, n. 6, p. 669-679, 29 out. 2014. Oncology Nursing Society (ONS). <http://dx.doi.org/10.1188/14.onf.669-679>

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.

STAFF, Nathan P. *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a current review. **Annals Of Neurology**, [S.L.], v. 81, n. 6, p. 772-781, jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.24951>.

STUBBLEFIELD MD, BURSTEIN HJ, BURTON AW, CUSTODIO CM, DENG GE, HO

M, et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. **J Natl Compr Canc Netw**. 2009 Sep 7 Suppl 5:S1-S26 quiz S7-8.

TAVARES, Mariana Bezerra *et al.* Caracterização das reações adversas a quimioterápicos em um hospital filantrópico. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 3, n. 2, p. 2317-2326, 2020. Brazilian Journal of Health Review. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv3n2-083>.

TEIXEIRA, Manoel J. **Fisiopatologia da dor**. In: Neto AO. Dor: princípios e prática. Porto Alegre: Artmed, 2009. p. 145-175.

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.

TSURUTA, Atsushi *et al.* Feasibility of sequential adjuvant chemotherapy with a 3-month oxaliplatin-based regimen followed by 3 months of capecitabine in patients with stage III and high-risk stage II colorectal cancer: jswog-c2 study. **Drug Design, Development And Therapy**, [S.L.], v. 10, p. 3827-3835, nov. 2016. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2147/dddt.s112322>.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE):** Version 5.0. 2017. National Institutes of Health National Cancer Institute. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Acesso em: 27 nov. 2017.

VELASCO, R.; BRUNA, J.. Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. *Neurología*, [s.l.], v. 25, n. 2, p.116-131, mar. 2010. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0213-4853\(10\)70036-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0213-4853(10)70036-0).

VENTZEL, Lise et al. Chemotherapy-induced pain and neuropathy. **Pain**, Aarhus, v. 157, n. 3, p.560-568, mar. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000404>.

WILD, Christopher P; WEIDERPASS, Elisabete; STEWART, BW, editors (2020). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://publications.iarc.fr/586>. Licence: CC BY-NC-ND 3.0 IGO.

WOZNIAK, Krystyna M. et al. Peripheral Neuropathy Induced by Microtubule-Targeted Chemotherapies: Insights into Acute Injury and Long-term Recovery. **Cancer Research**, [s.l.], v. 78, n. 3, p.817-829, 01 fev. 2018. American Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-1467>

YOON, Seo-yeon et al. Spinal Astrocyte Gap Junctions Contribute to Oxaliplatin-Induced Mechanical Hypersensitivity. **The Journal Of Pain**, Seoul, v. 14, n. 2, p.205-214, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.002>.

ZAJĄCZKOWSKA, Renata; KOCOT-KĘPSKA, Magdalena; LEPPERT, Wojciech; WRZOSEK, Anna; MIKA, Joanna; WORDLICZEK, Jerzy. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **International Journal Of Molecular Sciences**, Krakow, v. 20, n. 6, p.14-51, 22 mar. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20061451>.

ZANVILLE, Noah R. *et al.* Evaluating the impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN-sx) on perceived ability to work in breast cancer survivors during the first year post-treatment. **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 24, n. 11, p. 4779-4789, 28 jul. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-016-3329-5>.

ZANDONAI, Alexandra Paola. **Adaptação transcultural e validação do instrumento Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT) para o Brasil**. 2015. 199 f. Tese (Doutorado) - Curso de Enfermagem, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.

ZHENG, Huaïen; XIAO, Wen Hua; BENNETT, Gary J.. Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. **Experimental Neurology**, Québec, v. 232, n. 2, p.154-161, dez. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.08.016>.

ZIRPOLI, Gary R *et al.* Supplement Use and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in a Cooperative Group Trial (S0221): the delcap study. **Jnci: Journal of the National Cancer Institute**, [S.L.], v. 109, n. 12, p. 1-8, 1 set. 2017. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djx098>.

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TCLE

O Sr(a) está sendo convidado a participar da pesquisa “Identificação e análise do tratamento de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ)”. O presente estudo tem como objetivo identificar e analisar do tratamento de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em uma clínica privada no município de Florianópolis. Este estudo se faz importante pois, apesar de o tratamento do câncer ter sido aprimorado ao longo dos anos e novos fármacos possibilitam cura ou controle da doença, o controle de efeitos adversos permanece sendo um desafio para equipe clínica. Desta maneira, identificar e avaliar o tratamento dos efeitos adversos contribui para o sucesso do tratamento e qualidade de vida do paciente.

Sua colaboração neste estudo é **muito importante**, mas a decisão de participar é **voluntária**, o que significa que o sr(a) terá o direito de decidir se quer ou não participar, bem como de desistir de fazê-lo a qualquer momento, **sem qualquer prejuízo do seu tratamento**. Ainda, você poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada.

O estudo acontecerá nas dependências do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Sua participação neste estudo será por meio de entrevista, onde o sr(a) responderá a questionário(s) com perguntas referentes ao estado de dor e qualidade de vida atuais, bem como autorizará a coleta de dados registrados no seu prontuários clínico no sistema do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago. Nesta etapa o sr(a) será sempre acompanhado pelos profissionais enfermeiros ou farmacêuticos que trabalham na instituição, assim como dos pesquisadores da UFSC, de modo que suas dúvidas sejam esclarecidas.

Garantimos que será mantida a **confidencialidade** das informações e o seu **anonimato**. Ou seja, o seu nome não será mencionado em qualquer hipótese ou circunstância, mesmo em publicações científicas. Todos os dados serão armazenados sob sigilo em arquivos no computador protegidos por senha, sendo os pesquisadores os únicos que terão acesso a esses dados.

O **risco** envolvido na sua participação é mínimo e consiste em um possível risco de cansaço e constrangimento no preenchimento dos questionários. Por ser uma pesquisa que envolve coleta de dados pessoais, existe o risco da perda de sigilo. Porém, todos os cuidados necessários serão tomados para garantir a sua segurança. Somente uma pessoa terá acesso às suas informações, e as consequências da eventual quebra de sigilo serão tratadas nos termos da lei.

Como **benefício**, salientamos que você não terá benefícios diretos por participar deste estudo. Entretanto, a sua participação nesse estudo contribuirá para maiores informações sobre o tratamento da dor em pacientes com câncer, como a identificação de possíveis falhas no manejo do sistema doloroso, e possibilidade de propor possíveis melhorias na conduta profissional e farmacológica no manejo deste sintoma.

Essa pesquisa está pautada na Resolução 466/2012, de acordo com o CNS (Conselho Nacional de Saúde) e associada ao projeto de mestrado da Farmacêutica Fernanda de Souza, do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), sob orientação do Professor Dr. Alfeu Zanotto Filho, professor da universidade (UFSC). A farmacêutica Fernanda de Souza pode ser encontrada no endereço: Rua Angelo La Porta, 64, email: fspfernanda@gmail.com e o professor Alfeu Zanotto Filho no endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Farmacologia, Centro de Ciências Biológicas, Bloco D, Campus Reitor João David Ferreira Lima, s/n - Trindade, Florianópolis - SC, CEP 88040-900, telefone (48) 3721-2474, email: alfeu.zanotto@ufsc.br.

Em caso de reclamação ou qualquer tipo de denúncia sobre este estudo devo entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisas com Seres Humanos (CEPSH) da UFSC que está situado na Universidade Federal de Santa Catarina, prédio Reitoria II, rua Desembargador Vitor Lima, 222, sala 401, bairro Trindade, pelo telefone (48) 3721-6094 ou pelo endereço eletrônico cep.propesq@contato.ufsc.br. O CEPSH é um órgão colegiado interdisciplinar, deliberativo, consultivo e educativo, vinculado à Universidade Federal de Santa Catarina, mas independente na tomada de decisões, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua

integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Não estão previstas despesas para a sua participação na pesquisa. Porém, caso haja prejuízo financeiro em decorrência da pesquisa, suas despesas serão ressarcidas de maneira equivalente ao gasto, nos termos da Resolução CNS n 466/12. Caso você tenha algum dano material ou imaterial em decorrência da pesquisa, você poderá solicitar indenização, de acordo com a Resolução CNS n 466/12.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, e estas deverão ser rubricadas e assinadas pelo participante e pesquisador(es), sendo garantia de que o Sr(a) receberá sua via assinada pelos mesmos, e uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, de acordo com os itens IV.5.d e IV.3.f da Resolução 466/12. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos.

CONSENTIMENTO PÓS INFORMADO

“Declaro que, em ____/____/____, concordei em participar do projeto de pesquisa “Identificação e análise do tratamento de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ)” após estar devidamente informado sobre os objetivos, as finalidades do estudo e os termos de minha participação. Assino e rubrico o presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido em duas vias, que serão também assinadas pelo pesquisador responsável pelo projeto, sendo que uma via se destina a mim (participante) e a outra ao pesquisador.

As informações fornecidas aos pesquisadores serão utilizadas na exata medida dos objetivos e finalidades do projeto de pesquisa, sendo que minha identificação será mantida em sigilo e sobre a responsabilidade dos proponentes do projeto. Não receberei nenhuma remuneração e não terei qualquer ônus financeiro (despesas) em função do meu consentimento espontâneo em participar do presente projeto de pesquisa. Independente deste consentimento fica assegurado meu direito a retirar-me da pesquisa em qualquer momento e por qualquer motivo, sendo que para isso comunicarei minha decisão ao(s) pesquisador(es) responsável(is) do projeto acima citado pelo(s) endereço(s) abaixo descrito(s):”

DADOS DOS PESQUISADORES:

Nome: ALFEU ZANOTTO FILHO (responsável geral da pesquisa)

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Departamento de Farmacologia, Centro de
Ciência Biológicas, Bloco D, Sala 204, Campus Reitor João David Ferreira Lima, s/n –
Trindade, Florianópolis – SC, CEP 88040-900

Endereço de email: alfeu.zanotto@ufsc.br

Telefone: (48) 37212474 / (48) 99144-6650

Nome: Fernanda Nunes Souza

Endereço: Rua Juliana Maria da Silva, 25 apto 101, Bairro Forquilhas, São José/SC

Endereço de email: nsouza.fer@gmail.com

Telefone: (48) 99623-2385

Nome: Fernanda de Souza

Endereço: Rua Angelo La Porta, 64, Centro, Florianópolis/SC

Endereço de email: fspfernanda@gmail.com

Telefone: (48) 99922-0468

Eu, _____ compreendo meus direitos como um
participante de pesquisa e voluntariamente consinto em participar deste estudo. Compreendo
sobre o que, como e porque este estudo está sendo feito.

Florianópolis, _____ de _____ de 20____.

Assinatura participante/Responsável Legal

Assinatura pesquisador

ANEXO B – PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO		
IDENTIFICAÇÃO		
Nome e Sobrenome:		
Iniciais:		
Sexo: ()Masc. ()Fem.	Data de Nascimento: ___/___/_____	Idade:
NIVEL EDUCACIONAL		
()1. Analfabeto ()2. Ensino Fundamental ()3. Ensino Médio ()4. Ensino Superior		
SITUAÇÃO CONJUGAL		
()1. Com companheiro(a) ()2. Sem Companheiro(a)		
SITUAÇÃO LABORAL		
()1. Trabalhando ()2. Não estou trabalhando		
TABAGISMO		
a) Você fuma atualmente?		
1. Não () 2. Sim () Quantidade/dia? _____		
b) Há quanto tempo? _____		
c) Você já fumou em alguma momento de sua vida? 1. Não () 2. Sim () Quantidade/dia? _____		
d) Por quanto tempo você fumou? _____		

ANEXO C – PERFIL CLÍNICO

PERFIL CLÍNICO						
Tipo de Câncer e Estágio:						
Data Diagnóstico:				TNM:		
CO-MORBIDADES						
1. Hipertensão ()		2. Diabetes ()		3. Cardiopatia ()		4. Hepatopatia ()
5. Nefropatia ()		6. Doença Psiquiátrica ()		7. Outras: _____		
Peso: _____ kg		Altura: _____ m		IMC: _____		
FARMACOTERAPÊUTICA						
Utiliza fármacos de uso contínuo? () Não () Sim. Quais?						
PROTOCOLO DE TRATAMENTO ANALGÉSICO ATUAL						
Fármacos	AN	AD	Dose por tomada	Frequência	Dose Total Diária	Data de Início
1)						
2)						
3)						
4)						
5)						
6)						
Grau Escada Analgésica da OMS:						

ANEXO D – FACT/GOG - NTX

FACT/GOG-NTX (Versão em Português)

Paciente: _____ Data de nascimento: _____ 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.

BEM-ESTAR FÍSICO

		Nem um pou	Um pouco	Mais ou men	Muit o	Muit íssi m o
G P 1	Estou sem energia	0	1	2	3	4
					
G P 2	Fico enjoado/a	0	1	2	3	4
					
G P 3	Por causa do meu estado físico, tenho dificuldades em atender às necessidades da minha família	0	1	2	3	4
					
G P 4	Tenho dores	0	1	2	3	4
					
G P 5	Sinto-me incomodado/a pelos efeitos secundários do tratamento	0	1	2	3	4
					
G P 6	Sinto-me doente	0	1	2	3	4
					
G	Sinto-me forçado/a a passar tempo deitado/a	0	1	2	3	4
					

BEM-ESTAR SOCIAL/FAMILIAR

		Nem um pou	Um pouco	Mais ou men	Muit o	Muit íssi m o

G S 1	Sinto que tenho uma boa relação com meus amigos	0	1	2	3	4
G S 2	Recebo apoio emocional da minha família	0	1	2	3	4
G S 3	Recebo apoio dos meus amigos	0	1	2	3	4
G S 4	A minha família aceita a minha doença	0	1	2	3	4
G S 5	Estou satisfeito/a com a maneira como a minha família fala sobre minha doença	0	1	2	3	4
G S 6	Sinto-me próximo/a do/a meu/minha parceiro/a (ou da pessoa que me dá maior apoio)	0	1	2	3	4
Q 1	<i>Independentemente do seu nível de atividade sexual, por favor, responda a pergunta a seguir. Se preferir não responder, anassinale o quadro e</i>					
G	Estou satisfeito/a com a minha vida sexual	0	1	2	3	4

Por favor, 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>		Ne m um	Um pouco	Mais ou men	Muit o	Muit íssim o
G E 1	Sinto-me triste	0	1	2	3	4
G E 2	Estou satisfeito/a com a maneira como enfrento a minha doença	0	1	2	3	4

G E 3	Estou perdendo a esperança na luta contra a minha doença	0	1	2	3	4
G E 4	Sinto-me nervosa/a	0	1	2	3	4
G E 5	Estou preocupado/a com a idéia de morrer	0	1	2	3	4
G	Estou preocupado/a que meu estado venha a piorar	0	1	2	3	4

BEM-ESTAR FUNCIONAL

		Ne m um pou co	Um pouco	Mais ou men os	Muit o	Muit íssim o
G F 1	Sou capaz de trabalhar (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
G F 2	Sinto-me realizado/a com meu trabalho (inclusive em casa)	0	1	2	3	4
G F 3	Sou capaz de sentir prazer em viver	0	1	2	3	4
G F 4	Aceito a minha doença	0	1	2	3	4
G F 5	Durmo bem	0	1	2	3	4
G F 6	Gosto das coisas que normalmente faço para me divertir	0	1	2	3	4

G F 7	Estou satisfeito/a com a qualidade da minha vida neste momento	0	1	2	3	4
-------------	---	---	---	---	---	---

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

PREOCUPAÇÕES ADICIONAIS

		n u m u c o	p o u c o	m u i t o	m u i t o	m u i t i s s i m o
N T X 1	Sinto dormência ou formigamento nas mãos	0	1	2	3	4
N T X 2	Sinto dormência ou formigamento nos pés	0	1	2	3	4
N T X 3	Sinto desconforto nas mãos	0	1	2	3	4
N T X 4	Sinto desconforto nos pés	0	1	2	3	4
N T X 5	Sinto dores nas articulações ou câibras nos músculos	0	1	2	3	4
H I I 2	Sinto fraqueza generalizada	0	1	2	3	4
N T X 6	Tenho dificuldade em ouvir	0	1	2	3	4

N T X 7	Fico com um apito ou zumbido nos ouvidos	0	1	2	3	4
					
	Tenho dificuldades em abotoar os botões	0	1	2	3	4
					
N T X 8	Tenho dificuldade em sentir a forma de pequenos objetos quando estão nas minhas mãos	0	1	2	3	4
					
N T X 9	Tenho dificuldade em andar	0	1	2	3	4
					
A n 6	Tenho dificuldade em andar	0	1	2	3	4
					

ANEXO E - FANPIQ

Ferramenta de Avaliação de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (FANPIQ)

Para as páginas de 1 a 10, primeiro leia a pergunta no topo da página. Se você responder “sim”, então responda às outras questões na página. Se você responder “não”, passe para a próxima página. Se você apresentava o sintoma antes de iniciar a quimioterapia e não houve nenhuma alteração, responda não e passe para a próxima página.

Para as páginas 11 e 12, se você respondeu “sim” para qualquer uma das perguntas nas páginas anteriores, circule um número de 0 a 10 que corresponda ao quanto os sintomas relatados por você estão interferindo com a sua capacidade de realizar determinadas atividades. Se você normalmente “não” realiza as atividades da lista, por favor responda circulando 0. Se você respondeu “não” à primeira pergunta em todas as páginas anteriores, não precisa completar as páginas 11 e 12.

1 A. Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado dormência nas mãos? (circule uma alternativa)

a. Não (Passe para a próxima página)

b. Sim (Responda às questões abaixo)

1 B. Quais partes das mãos estão dormentes? (circule uma alternativa)

a. Somente as pontas dos dedos

c. As mãos inteiras

b. Pontas dos dedos e dedos

d. As mãos inteiras e partes dos braços

1 C. Na pior das situações, quão grave é a dormência nas mãos? (circule uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada grave

Mais ou menos grave

Extremamente grave

1 D. Na pior das situações, quão angustiante é a dormência nas mãos? (circule uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada angustiante Mais ou menos angustiante Extremamente angustiante

1 E. Com qual frequência ocorre a dormência nas mãos? (circule uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nunca Mensal Semanal Diariamente a cada hora sempre

1 F. Quando a dormência nas mãos é mais grave? (circule todas as alternativas que se aplicam)

- a. Pela manhã
- b. À tarde
- c. Ao anoitecer
- d. À noite
- e. Após a quimioterapia, por ____ dias
- f. Não se aplica

2 A. Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado dormência nos pés? (circule uma alternativa)

- a. Não (passe para próxima página)
- b. Sim (responda às questões abaixo)

2 B. Quais partes dos pés estão dormentes? (circule uma alternativa)

- a. Somente os dedos dos pés
- b. Dedos e parte de cima dos pés
- c. Dedos, parte de cima e solas dos pés
- d. todo o pé
- e. todo o pé/partes da perna

2 C. Na pior das situações, quão grave é a dormência nos pés? (circule uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada grave Mais ou menos grave Extremamente grave

2 D. Na pior das situações, quão angustiante é a dormência nos pés? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada angustiante			Mais ou menos angustiante				Extremamente angustiante			

2 E. Com qual frequência ocorre a dormência nos pés (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca	Mensal	Semanal	Diariamente	a cada hora	sempre					

2 F. Quando a dormência nos pés é mais grave? (circule todas as alternativas que se aplicam)

- | | |
|-----------------|--|
| a. Pela manhã | d. À noite |
| b. À tarde | e. Após a quimioterapia, por ____ dias |
| c. Ao anoitecer | f. Não se aplica |

3 A. Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado formigamento nas mãos? (circule uma alternativa)

- a. Não (passe para próxima página)
b. Sim (responda às questões abaixo)

3 B. Quais as partes das mãos que estão formigando? (circule uma alternativa)

- | | |
|--------------------------------|---|
| a. Somente as pontas dos dedos | c. As mãos inteiras |
| b. Pontas dos dedos e dedos | e. As mãos inteiras e partes dos braços |

3 C. Na pior das situações, quão grave é o formigamento nas mãos? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada grave			Mais ou menos grave				Extremamente grave			

3 D. Na pior das situações, quão angustiante é o formigamento nas mãos? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada angustiante			Mais ou menos angustiante				Extremamente angustiante			

3 E. Com qual frequência ocorre o formigamento nas mãos? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca		Mensal		Semanal		Diariamente		a cada hora		sempre

3 F. Quando o formigamento nas mãos é mais grave? (circule todas as alternativas que se aplicarem)

- | | |
|-----------------|--|
| a. Pela manhã | d. À noite |
| b. À tarde | e. Após a quimioterapia, por ____ dias |
| c. Ao anoitecer | f. Não se aplica |

4 A. Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado formigamento nos pés? (circule uma alternativa)

- a. Não (Passe para a próxima página)
b. Sim (Responda as questões abaixo)

4 B. Quais partes dos pés estão formigando? (circule uma alternativa)

- | | |
|----------------------------------|------------------------------|
| a. Somente os dedos dos pés | dos pés |
| b. Dedos e parte de cima dos pés | d. todo o pé |
| c. Dedos, parte de cima e solas | e. todo o pé/partes da perna |

4 C. Na pior das situações, quão grave é o formigamento nos pés? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada grave			Mais ou menos grave				Extremamente grave			

4 D. Na pior das situações, quão angustiante é o formigamento nos pés? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada angustiante			Mais ou menos angustiante				Extremamente angustiante			

4 E. Com qual frequência ocorre o formigamento nos pés? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca	Mensal	Semanal	Diariamente	a cada hora	sempre					

4 F. Quando o formigamento nos pés é mais grave? (circule todas as alternativas que se aplicam)

- | | |
|-----------------|--|
| a. Pela manhã | d. À noite |
| b. À tarde | e. Após a quimioterapia, por ____ dias |
| c. Ao anoitecer | f. Não se aplica |

5 A. Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado sensibilidade ao frio? (circule uma alternativa)

- a. Não (Passe para a próxima página)
b. Sim (Responda as questões abaixo)

5 B. Qual(is) parte(s) do seu corpo é (são) sensível(eis) ao frio? (circule todas as alternativas que se aplicam)

- | | |
|-----------|-------------|
| a. Mãos | f. Abdômen |
| b. Braços | g. Garganta |
| c. Pés | h. Queixo |
| d. Pernas | i. Boca |
| e. Costas | |

5 C. Na pior das situações, quão grave é a sensibilidade ao frio? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada grave			Mais ou menos grave				Extremamente grave			

5 D. Na pior das situações, quão angustiante é a sensibilidade ao frio? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada angustiante			Mais ou menos angustiante				Extremamente angustiante			

5 E. Com qual frequência ocorre a sensibilidade ao frio? (circule apenas uma)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca	Mensal	Semanal	Diariamente	a cada hora	sempre					

5 F. Quando a sensibilidade ao frio é mais grave? (circule todas as alternativas que se aplicam)

- | | |
|-----------------|--|
| a. Pela manhã | d. À noite |
| b. À tarde | e. Após a quimioterapia, por ____ dias |
| c. Ao anoitecer | f. Não se aplica |

6 A. Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado neuralgia (p. ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)? (circule uma alternativa)

- a. Não (Passe para a próxima página)
b. Sim (Responda as questões abaixo)

6 B. Qual(is) parte(s) do corpo tem apresentado neuralgia (p. ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)? (circule todas que se aplicam)

- | | |
|-----------|----------------|
| a. Mãos | e. Queixo |
| b. Braços | f. Pescoço |
| c. Pés | g. Outro _____ |
| d. Pernas | |

6 C. Na pior das situações, quão grave é a neuralgia (p. ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada grave			Mais ou menos grave					Extremamente grave		

6 D. Na pior das situações, quão angustiante é a neuralgia (p. ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada angustiante			Mais ou menos angustiante					Extremamente angustiante		

6 E. Com que frequência ocorre a neuralgia (p. ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca	Mensal	Semanal	Diariamente	a cada hora	sempre					

6 F. Circule as palavras que descrevem sua neuralgia (p. ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos). (circule todas que se aplicam)

- | | |
|--------------------|---------------------------|
| a. Cortante | e. Pontada |
| b. Aguda | f. Formigamento/ Agulhada |
| c. Queimação | g. Outras: _____ |
| d. Choque elétrico | |

6 G. Quando a neuralgia é mais grave? (circule todas as alternativas que se aplicam)

- | | |
|-----------------|--|
| a. Pela manhã | d. À noite |
| b. À tarde | e. Após a quimioterapia, por ____ dias |
| c. Ao anoitecer | f. Não se aplica |

7 A. Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado dores musculares ou articulares (nas juntas)? (circule uma alternativa)

- a. Não (Passe para a próxima página)
b. Sim (Responda as questões abaixo)

7 B. Qual(is) parte(s) do corpo ficam doloridas? (circule todas que se aplicam)

- | | |
|--------------------------|-----------|
| a. Músculos | e. Pés |
| b. Articulações (juntas) | f. Pernas |
| c. Mãos | g. Costas |
| d. Braços | |

7 C. Na pior das situações, quão grave é a sensação dolorida? (circule uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada grave

Mais ou menos grave

Extremamente grave

7 D. Na pior das situações, quão angustiante é a sensação dolorida? (circule uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada angustiante

Mais ou menos angustiante

Extremamente angustiante

7 E. Com qual frequência ocorre a sensação dolorida (circule apenas uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca		Mensal		Semanal		Diariamente		a cada hora		sempre

7 F. Quando a sensação dolorida é mais grave? (marque todas as alternativas que se aplicam)

- | | |
|-----------------|------------------------------|
| a. Pela manhã | e. Após a quimioterapia, por |
| b. À tarde | _____ dias |
| c. Ao anoitecer | f. Não se aplica |
| d. À noite | |

8 A. Desde o início da quimioterapia, seus braços/mãos ou pernas/pés tem apresentado fraqueza?

- a. Não (Passe para a próxima página)
b. Sim (Responda as questões abaixo)

8 B. Qual(is) parte(s) do corpo tem apresentado fraqueza? (circule todas que se aplicam)

- | | |
|-----------|-----------|
| a. Mãos | c. Pés |
| b. Braços | d. Pernas |

8 C. Na pior das situações, quão grave é a fraqueza? (circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada grave			Mais ou menos grave				Extremamente grave			

8 D. Na pior das situações, quão angustiante é a fraqueza?(circule uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nada angustiante			Mais ou menos angustiante				Extremamente angustiante			

8 E. Com qual frequência sente fraqueza nos braços/mãos ou pernas/pés (Circule apenas uma alternativa)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Nunca		Mensal		Semanal		Diariamente		a cada hora		sempre

8 F. Quando a fraqueza é mais grave? (circule todas as alternativas que se aplicam)

- | | |
|-----------------|------------------------------|
| a. Pela manhã | e. Após a quimioterapia, por |
| b. À tarde | ____ dias |
| c. Ao anoitecer | f. Não se aplica |
| d. À noite | |

9 A. Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado problemas de equilíbrio (tontura)? (Circule uma alternativa)

- a. Não (Passe para a próxima página)
b. Sim (Responda as questões abaixo)

9 B. Na pior das situações, quão grave é o problema de equilíbrio (tontura)? (Circule uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada grave

Mais ou menos grave

Extremamente grave

9 C. Na pior das situações, quão angustiante é o problema de equilíbrio (tontura)? (Circule uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nada angustiante

Mais ou menos angustiante

Extremamente angustiante

9 D. Com qual frequência ocorre o problema de equilíbrio (tontura)? (Circule apenas uma alternativa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nunca

Mensal

Semanal

Diariamente

a cada hora

sempre

9 E. Quando seu problema de equilíbrio é mais grave? (marque todas as alternativas que se aplicam)

- | | |
|------------------------------|------------------|
| a. Pela manhã | f. Não se aplica |
| b. À tarde | |
| c. Ao anoitecer | |
| d. À noite | |
| e. Após a quimioterapia, por | |
| ____ dias | |

Se você respondeu “sim” para algum dos sintomas anteriores, o quanto os sintomas interferem para:

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
10 A. Vestir-se (abotoar, fechar zíper, etc)	Não interfere em nada			Interfere mais ou menos				Interfere totalmente			

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
10 B. Andar	Não interfere em nada			Interfere mais ou menos				Interfere totalmente			

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
10 C. Pegar objetos	Não interfere em nada			Interfere mais ou menos				Interfere totalmente			

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
10 D. Segurar objetos	Não interfere em nada			Interfere mais ou menos				Interfere totalmente			

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
10 E. Dirigir	Não interfere em nada			Interfere mais ou menos				Interfere totalmente			

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
10 F. Trabalhar	Não interfere em nada			Interfere mais ou menos				Interfere totalmente			

	<u>0</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	<u>8</u>	<u>9</u>	<u>10</u>
--	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------

10 G. Participar de atividades de lazer

Não interfere em nada Interfere mais ou menos Interfere totalmente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10 H. Exercitar-se

Não interfere em nada Interfere mais ou menos Interfere totalmente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10 I. Atividade sexual

Não interfere em nada Interfere mais ou menos Interfere totalmente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10 J. Dormir

Não interfere em nada Interfere mais ou menos Interfere totalmente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10 K. Relacionar-se com outras pessoas

Não interfere em nada Interfere mais ou menos Interfere totalmente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10 L. Escrever

Não interfere em nada Interfere mais ou menos Interfere totalmente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10 M. Realizar tarefas domésticas

Não interfere em nada Interfere mais ou menos Interfere totalmente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

10 N. Aproveitar a vida

Não interfere em nada Interfere mais ou menos Interfere totalmente

Você teve algum ferimento (mesmo que pequeno) por causa dos sintomas que você respondeu nesta pesquisa (dormência, fraqueza, problemas de equilíbrio / tontura, etc)? (circule e descreva caso positivo)_____