

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO PROFISSIONAL EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE

Carolina Quintana Castro

**NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR
QUIMIOTERAPIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Santa Maria, RS
2021

Carolina Quintana Castro

**NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação Profissional em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Rosmari Hörner

Santa Maria, RS
2021

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Castro, Carolina Quintana
Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia: uma
revisão integrativa da literatura / Carolina Quintana
Castro.- 2021.
48 p.; 30 cm

Orientador: Rosmari Horner
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa
Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2021

1. Neuropatia Periférica 2. Quimioterapia 3.
Neoplasias I. Horner, Rosmari II. Título.

Sistema de geração automática de ficha catalográfica da UFSM. Dados fornecidos pelo autor(a). Sob supervisão da Direção da Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central. Bibliotecária responsável Paula Schoenfeldt Patta CRB 10/1728.

© 2021

Todos os direitos autorais reservados a Carolina Quintana Castro. A reprodução de partes ou do todo deste trabalho só poderá ser feita mediante a citação da fonte. E-mail: carolquintcastro@gmail.com

Carolina Quintana Castro

**NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA: UMA
REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências da Saúde**.

Aprovado em 24 de agosto de 2021:

Rosmari Hörner

Rosmari Hörner, Dr^a. (UFSM)
(Presidente/Orientadora)

Aline Joana R. Wohlmuth Alves dos Santos

Aline Joana R. Wohlmuth Alves dos Santos, Dr^a. (UFPEL) - Parecer

Patrícia Bernardes Cavalheiro Bulawski

Patrícia Bernardes Cavalheiro Bulawski, Dr^a. (UFSM) - Parecer

Santa Maria, RS
2021

RESUMO

NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

AUTORA: Carolina Quintana Castro

ORIENTADORA: Rosmari Hörner

A quimioterapia antineoplásica representa a utilização de substâncias químicas isoladas ou combinadas no tratamento dos tumores malignos, sendo considerada uma das mais importantes formas de combater o câncer. A neuropatia periférica (NP) é uma condição clínica caracterizada pelo comprometimento de nervos sensitivos e/ou motores periféricos, que pode apresentar múltiplas causas. As principais doenças causadoras da NP são a lesão por esforço repetitivo, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico, reumatismo, psoríase, hipotireoidismo, hanseníase, envenenamento por metais pesados e ainda, é o efeito adverso de determinados medicamentos como alguns antimicrobianos, estatinas e especialmente as drogas antineoplásicas. A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é uma síndrome neurológica que acomete principalmente pacientes que realizam tratamento com antineoplásicos como taxanos (docetaxel, paclitaxel e cabazitaxel), derivados da platina (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina), bortezomibe e alcalóides da vinca (vimblastina, vincristina e vinorelbina). A NPIQ é a complicação neurológica mais frequente, secundária ao tratamento antineoplásico e afeta um terço dos pacientes, interferindo na funcionalidade e comprometendo a qualidade de vida. Essa NPIQ apresenta diferentes graus de toxicidade variando de acordo com o tipo de medicamento utilizado, tempo de administração e dose cumulativa. Foi realizada uma revisão integrativa sobre a neuropatia periférica induzida por quimioterapia utilizando artigos científicos publicados nas bases de dados *SciELO (Scientific Electronic Library on Line)*, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Medical Literature Analysis (PubMed/MEDLINE)* e Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS) de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: estudos que tratavam da NPIQ e seus efeitos nos pacientes oncológicos e possíveis estratégias e intervenções relacionadas à prevenção, minimização e tratamento das NPIQ, e que incluíssem no tratamento os quimioterápicos potencialmente neurotóxicos no formato de artigos científicos, nacionais e internacionais, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol e indexados nos bancos de dados nos últimos cinco anos, incluindo 2015 à 2020. A amostra final consistiu em 10 estudos publicados. Constatou-se um pequeno número de estudos que tratam sobre o tema, identificando-se a necessidade de realização de estudos desse tipo, devido a alta incidência da NPIQ, para que possam ser compartilhadas estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento, com consequente melhora da qualidade da assistência. Quanto mais práticas clínicas/resultados forem comentados, maior será a quantidade de estratégias para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Neoplasias; Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Quimioterapia.

CHEMOTHERAPY-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHIES: AN INTEGRATIVE REVIEW

AUTHOR: Carolina Quintana Castro

ADVISER: Dr^a. Rosmari Hörner

Antineoplastic chemotherapy represents the use of isolated or combined chemical substances in the treatment of malignant tumors, being considered one of the most important ways to fight cancer. Peripheral neuropathy (PN) is a clinical condition characterized by impairment of sensitive nerves and / or peripheral motors, which can have multiple causes. The main diseases that cause PN are repetitive strain injury, diabetes, systemic lupus erythematosus, rheumatism, psoriasis, hypothyroidism, leprosy, heavy metal poisoning and it is also the adverse effect of certain medications such as some antimicrobials, statins and especially drugs antineoplastic. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a neurological syndrome that mainly affects patients undergoing treatment with antineoplastic agents such as taxanes (docetaxel, paclitaxel and cabazitaxel), platinum derivatives (oxaliplatin, cisplatin and carboplatin), bortezomib and vinca alkaloids (vinblastine, vincristine and vinorelbine). CIPN is the most frequent neurological complication, secondary to antineoplastic treatment and affects one third of patients, interfering with functionality and compromising quality of life. This NPIQ has different degrees of toxicity, varying according to the type of medication used, time of administration and cumulative dose. An integrative review was carried out on chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its effects on cancer patients using scientific articles published, over the past five years, in the databases SciELO (Scientific Electronic Library on Line), LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Medical Literature Analysis (PubMed / MEDLINE) and Spanish Health Sciences Bibliographic Index (IBECS) according to the following eligibility criteria: studies dealing with NPIQ and its effects on cancer patients and possible prevention-related strategies and interventions, minimization and treatment of CIPNs, which included potentially neurotoxic chemotherapy in the treatment in scientific, national and international articles, published in Portuguese, English and Spanish and indexed in the databases in the last five years, including 2015 to the 2020. The final sample consisted of 10 studies published in the past 05 years. There was a small number of studies dealing with the topic, identifying the need to carry out studies of this type, due to the high incidence of NPIQ, so that prevention, diagnosis, and treatment strategies can be shared, with consequent improvement in quality. assistance. The more clinical practices / results are discussed, the greater the number of strategies to improve the quality of life of these patients.

Keywords: Neoplasms; Peripheral Nervous System Diseases; Drug Therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Escala Visual Analógica.....	19
Figura 2 – Monofilamentos de Semmes-Weinstein.....	21
Figura 3 – Imagem da <i>Homepage</i> da Revista Saúde (Santa Maria).....	23
Figura 4 – Artigo “Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia: uma revisão integrativa da literatura” publicado.....	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Antineoplásicos e respectivos mecanismos de efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso periférico.....	17
Quadro 2 – Gradiente de alterações sensitivas com os MSW.....	21
Quadro 3 – Caracterização dos artigos científicos selecionados nas bases de dados LILACS, SciELO, PubMed/MEDLINE e IBECs que contemplaram os descritores utilizados nessa revisão integrativa sobre neuropatia periférica induzida por quimioterapia e seus efeitos no paciente oncológico nos anos de 2015 a 2020.....	32
Quadro 4 – Delineamento e objetivos dos estudos e considerações finais.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA	Instituto Nacional de Câncer
NPIQ	Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia
EVN	Escala Visual Numérica
NP	Neuropatia Periférica
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
EM2	Opioide Endógeno de Endomorfina 2
IASP	International Association for the Study of Pain
LANSS	Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs
ENMG	Eletroneuromiografia
MSW	Monofilamentos de Semmes-Weinstein
QNIA	Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos
DNIQ	Dor Neuropática Induzida por Quimioterapia
DN	Dor Neuropática
EVA	Escala Visual Analógica
AVD	Atividade de Vida Diária
ASCO	American Society of Clinical Oncology
ECOG	Escala de Performance
CINQ	Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Quimioterápicos

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
1.1	JUSTIFICATIVA.....	13
1.2	OBJETIVOS.....	14
1.2.1	Objetivo Geral.....	14
1.2.2	Objetivos Específicos.....	14
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	14
2.1	NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA (NPIQ).....	14
2.1.1	Fisiopatologia da NPIQ.....	15
2.2	QUIMIOTERÁPICOS CAUSADORES DA NPIQ.....	15
2.2.1	Manifestações Clínicas da NPIQ.....	18
2.2.2	Dor Neuropática Induzida por Quimioterapia.....	18
2.2.3	Diagnóstico e Avaliação da NPIQ.....	20
2.2.4	Impacto da NPIQ na qualidade de vida.....	22
2.2.5	Tratamento da NPIQ.....	23
3	PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA.....	23
3.1	Artigo – Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia: uma revisão integrativa da literatura.....	24
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	55
5	CONCLUSÕES.....	61
	REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

Câncer, palavra que incorpora mais de 100 diferentes tipos de patologias malignas, é definido como o crescimento acelerado e desordenado de células, com potencial de invadir tecidos vizinhos ou órgãos à distância (metástase). Essas células dividem-se de forma muito rápida e tendem a ser incontroláveis e agressivas, determinando a formação de tumores que podem disseminar-se para outras áreas do corpo (INCA, 2020).

O câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, uma alteração no DNA da célula que faz com que ela passe a conduzir suas atividades de forma equivocada. Segundo avaliação realizada pelo INCA, no Brasil, os tipos de cânceres mais incidentes no ano de 2020 nos homens foram próstata (65.840), cólon e reto (20.540), traqueia, brônquios e pulmões (17.760) e estômago (1,1 milhão) e nas mulheres foram mama (66.280), cólon e reto (20.470), colo do útero (16.710) e traqueia, brônquios e pulmões (12.440). A principal causa de mortalidade no Brasil, em 2018, foram os cânceres de traqueia, brônquios e pulmões, seguidos dos cânceres de próstata e cólon e reto nos homens. Nas mulheres, a principal causa de óbito foram os cânceres de mama, seguidos dos cânceres de traqueia, brônquios e pulmões e cólon e reto (INCA, 2020).

O tratamento do câncer envolve diversas modalidades, tais como, cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia biológica, terapia hormonal e terapia-alvo molecular. A quimioterapia antineoplásica é a utilização de substâncias químicas, combinadas ou isoladas, para tratar os tumores malignos, sendo, portanto, uma das mais importantes formas de combater o câncer. Por se tratar de uma modalidade sistêmica, difere da cirurgia e da radioterapia, que são mais antigas e de atuação local. Essa abordagem sistêmica permitiu a cura de linfomas e leucemias, bem como, o tratamento antecipado de metástases não detectáveis (INSTITUTO ONCOGUIA, 2018).

Os agentes antineoplásicos interferem nos processos de crescimento e divisão das células. Em geral, não possuem especificidade, portanto, não destroem exclusivamente as células tumorais, sendo tóxicos aos tecidos normais. Como esses fármacos atacam os tecidos normais, surgem os efeitos desagradáveis da quimioterapia que acabam sendo extremamente temidos pelos pacientes que precisam ser submetidos a este tratamento (COSTA et al., 2015).

A neuropatia periférica (NP) é uma condição clínica caracterizada pelo comprometimento de nervos sensitivos e/ou motores periféricos, que pode apresentar múltiplas causas. As principais doenças causadoras da NP são a lesão por esforço repetitivo, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico, reumatismo, psoríase, hipotireoidismo, hanseníase,

envenenamento por metais pesados e ainda, é o efeito adverso de determinados medicamentos como alguns antimicrobianos, estatinas e especialmente as drogas antineoplásicas (HENRIQUE et al., 2019).

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é a complicação neurológica mais frequente secundária ao tratamento antineoplásico e afeta um terço dos pacientes, interferindo na funcionalidade e comprometendo a qualidade de vida (SIMÃO et al, 2015). Pode ser definida como degeneração ou disfunção dos nervos periféricos, no seu trajeto da medula espinhal até a periferia, podendo desenvolver alterações neurovegetativas, motoras ou sensitivas (SCISCI, 2016).

Pacientes que realizam o tratamento antineoplásico com taxanos (docetaxel, paclitaxel e cabazitaxel), derivados da platina (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina), bortezomibe e alcaloides da vinca (vimblastina, vincristina e vinorelbina) são frequentemente acometidos pela NPIQ, no entanto, pacientes que realizam tratamento com o 5-Fluorouracil (5-FU) também podem ser acometidos por essa neurotoxicidade. Ela é definida como neurotoxicidade central, com disfunção cerebelar aguda que pode ser acompanhada de fraqueza muscular e paralisia bilateral do nervo oculomotor (RONDINELLI, et al, 2016).

A alteração sensorial é a forma mais frequente e se caracteriza por parestesia (enfraquecimento da sensação dolorosa), disestesia (enfraquecimento na sensibilidade, principalmente no tato) e dor. Esses sintomas podem comprometer a capacidade física, cognitiva e psicológica dos pacientes, além de afetar suas atividades de vida diária. Além disso, a NPIQ compromete a adesão ao tratamento, sendo uma complicação que pode se manifestar anos ou meses após a interrupção do tratamento (KAMEO, SAWADA, SILVA, 2016).

Uma predisposição para o desenvolvimento de NPIQ vem sendo observada em nervos já danificados devido às doenças crônico-degenerativas, doenças autoimunes, doenças desmielinizantes, medicamentos neurotóxicos e uso ou abuso de álcool. (MERKIES, FABER, LAURIA, 2015).

Atualmente, os fármacos que são utilizados no tratamento clínico da NPIQ são gabapentina, pertencente à classe dos anticonvulsivantes, mas muito usada no tratamento da dor neuropática e pregabalina, pertencente à classe de analgésicos e anticonvulsivantes. Esses medicamentos têm como ação principal a modulação das transmissões nervosas dolorosas ao sistema nervoso central, diminuindo, dessa forma, a atividade excitatória responsável pela dor neuropática. São monoterapias de primeira linha para o alívio da dor em adultos com neuropatia periférica e dor neuropática associada com lesão da medula espinhal (HENRIQUE et al, 2019).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, publicou uma diretriz para o controle da dor persistente em crianças. Essa diretriz, que tem como título “Diretrizes da OMS para o gerenciamento farmacológico da dor persistente em crianças com problemas médicos”, salienta a não recomendação favorável ou contrária ao uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, anticonvulsivantes, cetamina e lidocaína para tratamento da dor neuropática em crianças. A recomendação é realizada pela falta de estudos com um bom nível de evidência em pediatria, ainda que a experiência clínica na prática diária sustente o uso desses fármacos (SERRANO et al, 2016).

1.1 JUSTIFICATIVA

Em março do ano de 2017, quando passei a atuar como residente de um Programa Multiprofissional Integrado em Gestão e Atenção Hospitalar com ênfase na Hemato-Oncologia, tomei conhecimento da NPIQ e seus efeitos na vida dos pacientes. A partir dos relatos dos pacientes e de alguns profissionais da equipe, a NPIQ despertou meu interesse e me instigou a buscar a literatura sobre o tema para compreender e, dentro da especificidade do meu núcleo, Farmácia, refletir de que forma posso contribuir para a melhora da qualidade de vida desses pacientes.

O Programa de Residência tinha como campo de atuação o Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) e os pacientes que eram submetidos ao tratamento antineoplásico com quimioterapia potencialmente neurotóxica relatavam não realizar nenhum tipo de tratamento para a NPIQ – esse relato era confirmado pelas prescrições dos pacientes, pois elas não possuíam nenhum medicamento indicado na literatura como possível terapia para tratar a neuropatia. Além disso, não é de meu conhecimento que exista algum estudo sobre esse tema nesse hospital.

Dessa forma, este trabalho busca responder a seguinte questão: O que é a neuropatia periférica induzida por quimioterapia, quais são os seus efeitos nos pacientes oncológicos e quais são as possíveis intervenções para prevenir, minimizar ou tratar a NP?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 **Objetivo Geral**

O objetivo desse estudo foi responder ao problema de pesquisa, de maneira a justificar o que é a neuropatia periférica induzida por quimioterapia, quais são os seus efeitos nos

pacientes oncológicos e quais são as possíveis intervenções para prevenir, minimizar ou tratar a NP.

1.2.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar estudos que demonstrem quais são os efeitos da NPIQ nos pacientes oncológicos;
- b) Analisar estudos que descrevam quais são as possíveis intervenções para prevenir, minimizar ou tratar a NPIQ.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA (NPIQ)

A NPIQ é definida como uma lesão inflamatória ou degenerativa dos nervos periféricos, que afeta fibras nervosas motoras e sensitivas, após o início do tratamento com quimioterápicos potencialmente neurotóxicos. Atinge, geralmente, os membros inferiores e superiores de maneira simultânea (FERREIRA, 2018) e vem sendo descrita como uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica, bilateral, geralmente distal, de caráter agudo e crônico que envolve principalmente, mas não somente, fibras finas (SIMÃO, 2015).

A NPIQ é a complicação neurológica mais frequente secundária ao tratamento antineoplásico e afeta um terço dos pacientes, interferindo na funcionalidade e comprometendo a qualidade de vida (SIMÃO et al, 2015). Pode ser definida como degeneração ou disfunção dos nervos periféricos, no seu trajeto da medula espinhal até a periferia, podendo desenvolver alterações neurovegetativas, motoras ou sensitivas (SCISCI, 2016).

A alteração sensorial é a forma mais frequente e se caracteriza por parestesia (enfraquecimento da sensação dolorosa), disestesia (enfraquecimento na sensibilidade, principalmente no tato) e dor. Esses sintomas podem comprometer a capacidade física, cognitiva e psicológica dos pacientes, além de afetar suas atividades de vida diária. Além disso, a NPIQ compromete a adesão ao tratamento, sendo uma complicação que pode se manifestar anos ou meses após a interrupção do tratamento (KAMEO, SAWADA, SILVA, 2016).

Uma predisposição para desenvolvimento de neuropatia induzida por quimioterápicos vem sendo observada em nervos já danificados devido às doenças crônico-degenerativas,

doenças autoimunes, doenças desmielinizantes, medicamentos neurotóxicos e uso/abuso de álcool (MERKIES, FABER, LAURIA, 2015).

2.1.1 Fisiopatologia da NPIQ

A NPIQ é caracterizada como simétrica e bilateral. Essa neuropatia é mais sensitiva do que motora, depende do tipo de quimioterápico, das doses, do tempo de terapia e os sintomas são progressivos. Os quimioterápicos afetam diferentes componentes do sistema nervoso (QUADRO 1), desde as células sensoriais do gânglio da raiz dorsal até o axônio distal. O gânglio da raiz dorsal está mais susceptível à neurotoxicidade, pois é menos protegido pela barreira nervo-hematológica. Isso justifica o fato de a neuropatia ser mais sensitiva do que motora nos pacientes acometidos por ela (CAPONERO; MONTARROYOS; TAHAMTANI, 2016).

2.2 QUIMIOTERÁPICOS CAUSADORES DA NPIQ

Os compostos de coordenação da platina (cisplatina, carboplatina e oxaliplatina) foram identificados como agentes antiproliferativos potentes por Rosenberg e colaboradores (BRITO, 2014). A cisplatina e a carboplatina são utilizados no tratamento de vários tipos de cânceres, como ovário, pulmão, cabeça e pescoço, testículo e bexiga. A cisplatina demonstrou eficácia contra sarcomas e linfomas. A oxaliplatina é amplamente utilizada no câncer colorretal e mostra-se efetiva contra o câncer ovariano e pulmonar (ALDOSSARY, 2019).

Os taxanos foram originalmente isolados da casca da árvore *Taxus brevifolia*, na região oeste dos Estados Unidos, e têm sido utilizados para o tratamento de vários tipos de cânceres, como câncer de mama metastático, câncer de ovário avançado, câncer de pulmão de células não pequenas e sarcoma de Kaposi (ZANG et al, 2014).

Os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina e vinorelbina) foram encontrados na planta *Catharanthus roseus*. A vincristina é utilizada em terapias combinadas para leucemias infantis e linfomas. A vinorelbina é usada no câncer de mama e de pulmão. A vimblastina é utilizada em tumores de células germinativas, tumores cerebrais e linfomas (MARQUES; LOPES, 2015).

O bortezomibe é usado no tratamento do mieloma múltiplo recém-diagnosticado ou recorrente e linfoma de células do manto (CAPONERO; MONTARROYOS; TAHAMTANI, 2016).

Os derivados da platina – grupo composto pela oxaliplatina, cisplatina e carboplatina – podem reduzir o transporte axonal e induzir a apoptose de neurônios sensoriais. As fibras grandes mielinizadas são frequentemente as mais afetadas, acarretando diminuição da propriocepção e dos reflexos tendinosos. Ademais, estudos experimentais mostram acúmulo de derivados da platina nos corpos celulares dos gânglios da raiz dorsal, resultando na redução do metabolismo celular e no transporte axonal. Com o aumento do estresse oxidativo, lesões mitocondriais parecem acontecer, induzindo a ocorrência de neuropatia crônica (SIMÃO et al, 2015).

Os taxanos provocam a união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina, estabilizando-os e não permitindo sua despolimerização. Tal mecanismo interfere na reorganização dinâmica fisiológica da rede de microtúbulos que é essencial para funções vitais celulares. A fisiopatologia da neuropatia periférica induzida por taxanos parece não estar relacionada somente com esse mecanismo de ação, mas também com estresse oxidativo. Esse estresse oxidativo gera apoptose inicial das terminações nervosas (SIMÃO et al, 2015).

Os alcaloides da vinca impedem a polimerização dos microtúbulos e, conseqüentemente, induzem ao aumento da despolimerização deles, interrompendo o ciclo mitótico e desencadeando a apoptose celular. O citoesqueleto neuronal é acometido, com conseqüente alteração axonal e comprometimento do transporte axonal. Existem outros mecanismos envolvidos, como, por exemplo, a redução da expressão espinal do opioide endógeno de endomorfina 2 (EM2), o que favoreceria o mecanismo de alodínea e sensibilização central (FERREIRA, 2018).

O bortezomibe inibe a atividade do fator nuclear kappaB (NF-KB), sinalizando e desencadeando a apoptose e a inibição da angiogênese. Outro mecanismo de ação relacionado com a neuropatia é a liberação transitória de cálcio dentro da célula, com conseqüente influxo mitocondrial e apoptose. A homeostase do cálcio sendo suspensa pode gerar despolarização e descargas espontâneas, gerando dor e disestesias (CANTA; POZZI; CAROZZI, 2015) (QUADRO 1).

Quadro 1. Antineoplásicos e respectivos mecanismos de efeitos tóxicos sobre o sistema nervoso periférico.

QUIMIOTERÁPICO	POSSÍVEIS MECANISMOS DE DESENCADEAMENTO DA NPIQ
----------------	---

Carboplatina Cisplatina Oxaliplatina	<p>Redução do transporte axonal;</p> <p>Danos mitocondriais;</p> <p>Alterações em canais iônicos;</p> <p>Indução de apoptose de neurônios sensoriais;</p> <p>Estresse oxidativo;</p> <p>Alterações na sinalização de Ca²⁺;</p> <p>Alterações nos Potenciais transitórios de Canais (TRP);</p> <p>Indução de apoptose em células endoteliais.</p>
Paclitaxel Docetaxel	<p>Estabilização de microtúbulos a partir de dímeros de tubulina com alteração da morfologia de neurônios;</p> <p>Indução de estresse oxidativo;</p> <p>Inibição de transporte de proteínas e outros componentes ao longo do axônio até sua sinapse distal;</p> <p>Danos mitocondriais;</p> <p>Mecanismos inflamatórios;</p> <p>Alterações na sinalização de Ca²⁺;</p> <p>Alterações na regulação de canais iônicos;</p> <p>Alterações nos Potenciais Transitórios de Canais (TRP);</p> <p>Indução de apoptose em células endoteliais.</p>
Vincristina Vimblastina Vinorelbina	<p>Bloqueiam a polimerização de microtúbulos;</p> <p>Afetam o citoesqueleto neuronal;</p> <p>Reduzem a expressão espinal de endomorfina 2;</p> <p>Alteram a homeostase do cálcio.</p>
Bortezomibe	Inibidor de proteossoma.

Fonte: (SIMÃO, 2015, p. 35)

2.2.1 Manifestações Clínicas da NPIQ

Independentemente da quimioterapia utilizada, os sintomas acometem os membros inferiores, superiores e a região orofacial. A NPIQ pode se manifestar de maneira aguda ou crônica, sendo comum os sintomas agudos progredirem para um quadro crônico, que muitas vezes persiste após o término ou a suspensão do tratamento. Alguns estudos mostram que até

40% dos pacientes tratados com quimioterapias potencialmente neurotóxicas apresentam quadros algícos crônicos, que podem se agravar após o fim do tratamento. O quadro crônico é caracterizado por dor causada por alterações patológicas ou disfunções funcionais nervosas que permanecem por, no mínimo, três meses ou após a melhora somática do tecido nervoso (SOUZA, 2020).

Os sintomas sensitivos são definidos como parestesias e disestesias em ambos os lados do corpo, sendo descritas, em até 90% dos casos, como dormência e formigamento (COSTA et al., 2015). Os pacientes, habitualmente, referem os sintomas de formigamento, dormência, câibras, sensação de queimação/ardência nos dedos ou mãos, que acabam dificultando atividades do dia a dia como abotoar uma blusa, segurar uma caneta ou abrir uma porta. Os sintomas motores, frequentemente, se apresentam como fraqueza distal atingindo os membros inferiores, gerando como consequência dificuldades de caminhar, subir escadas ou manter o equilíbrio (MOLS et al., 2014).

De acordo com a International Association for the Study of Pain (IASP), a dor neuropática é definida como: “a dor causada por uma lesão ou doença do sistema somatossensorial”. Essa dor é o resultado dos sintomas negativos, como perda parcial ou completa de sensibilidade, combinados com os sintomas positivos, que incluem disestesia, parestesia e dor. A NPIQ pode ser conhecida como preditiva da dor neuropática, pois os pacientes com NPIQ têm três vezes mais chances de desenvolver dor neuropática depois do fim do tratamento (SIMÃO et al, 2015).

2.2.2 Dor Neuropática Induzida por Quimioterapia

A Dor Neuropática Induzida por Quimioterapia (DNIQ) é um efeito adverso dos medicamentos quimioterápicos que pode reduzir a dose da quimioterapia, retardar ciclos de tratamento ou, ainda, gerar a suspensão do mesmo (SCISCI, 2016).

Sabe-se que a dor é um sintoma subjetivo que pode ser determinada por meio da intensidade, qualidade, localização e duração. Como o diagnóstico da dor neuropática (DN) pode depender de exames complementares e ser demorado, existem instrumentos para a investigação dos casos de DN que facilitam a identificação dos pacientes com maior probabilidade a desenvolverem esse tipo de dor (ECKELI; TEIXEIRA; GOUVÊA, 2016).

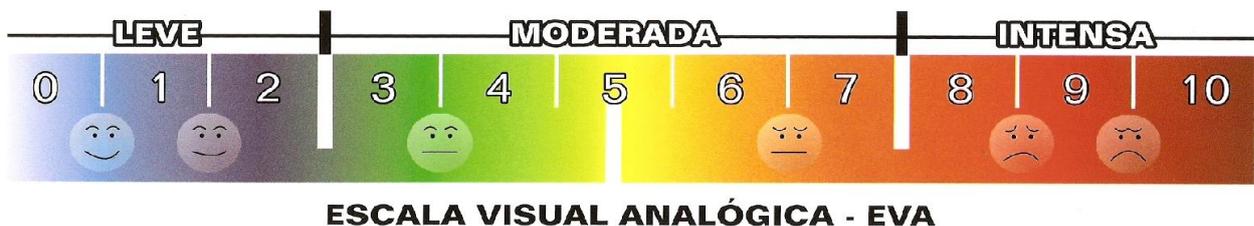
The Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) tem como objetivo distinguir a dor neuropática da dor não neuropática. Essa escala fundamenta-se na análise da descrição da sensibilidade e no exame dos déficits sensitivos. Para realizar a

avaliação, cinco grupos de sintomas são analisados, dentre os quais se verifica a sensação de queimação no local da dor, se há disestesia, alodínea, dor paroxística e alterações autonômicas (ECKELI; TEIXEIRA; GOUVÊA, 2016).

O escore varia de zero a vinte e quatro. Escores iguais ou maiores que 12 indicam que mecanismos neuropáticos teriam relações com a dor do paciente e escores inferiores a 12 indicariam improvável envolvimento de mecanismos neuropáticos na dor desse paciente. A escala de dor LANSS é bastante utilizada e foi validada em muitos países. No Brasil, foi validada em 2011 após ser estudada em uma amostra de 90 pacientes ambulatoriais com dor crônica no sul do Brasil. Essa versão do LANSS é considerada um instrumento confiável para avaliar a dor, distinguindo dor neuropática da dor não neuropática (ECKELI; TEIXEIRA; GOUVÊA, 2016).

A Escala Visual Analógica (EVA) (FIGURA 1) é um instrumento unidimensional que serve para avaliar a intensidade da dor.

Figura 1 – Escala Visual Analógica (EVA).



Fonte: (Sesab)

É uma linha com as extremidades numeradas de 0 a 10. Na extremidade da linha onde está o zero é marcada “nenhuma dor” e na extremidade da linha onde está o 10 é marcada a “pior dor imaginável”. Solicita-se ao paciente que ele avalie e marque na linha a dor presente naquele momento. O paciente será avaliado quanto a dor, principalmente nas extremidades (braços e pernas), uma vez que a dor neuropática atinge principalmente essas partes do corpo. Muito embora, atualmente, existem grandes avanços tecnológicos, a EVA ainda é o melhor parâmetro de avaliação da intensidade da dor (MARTINEZ; GRASSI; MARQUES, 2011).

2.2.3 Diagnóstico e Avaliação da NPIQ

O diagnóstico da NPIQ é geralmente estabelecido através da anamnese e do exame físico, uma vez que o quadro clínico é característico e existe uma correlação direta com a administração do tratamento quimioterápico. Uma avaliação prévia dos pacientes se faz

necessária para identificar se existem outras causas de neuropatia pré-existentes, como, por exemplo, a neuropatia diabética (CAPONERO; MONTARROYOS; TAHAMTANI, 2016).

Considera-se padrão ouro para a avaliação da NPIQ a eletroneuromiografia (ENMG). A ENMG é conceituada como um método capaz de detectar alterações da condução nervosa, especialmente de fibras mielínicas, definindo o comprometimento neuropático. No entanto, a ENMG convencional não consegue detectar a neuropatia das fibras finas, dessa forma, pode acabar não identificando casos de NPIQ restritos a elas. Outros fatores limitantes que também podem ser citados são o alto custo do exame, o fato de ser desconfortável, bem como precisar de um especialista em neurofisiologia clínica (SIMÃO et al., 2015).

No Brasil, para avaliação da NPIQ, tem sido utilizado os Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW) e o questionário de neurotoxicidade induzida por antineoplásicos (QNIA). Um estudo transversal, aplicou QNIA e MSW em 87 participantes que faziam tratamento com quimioterapia potencialmente neurotóxica. O resultado foi comparado com 30 controles saudáveis e apresentou diferenças significativas entre os grupos para todos os itens avaliados, assim como boa concordância entre os instrumentos (SIMÃO, 2014).

O QNIA é composto por 29 itens que avaliam 20 sintomas divididos em 3 subescalas: sintomas de neuropatia aguda e crônica em membros inferiores – MMII (9 itens); sintomas de neuropatia aguda e crônica em membros superiores – MMSS (10 itens) e sintomas orofaciais de neuropatia aguda e crônica (10 itens). O instrumento foi projetado para ser preenchido por enfermeiro que, através de entrevista, coleta os dados relacionados aos sintomas de neurotoxicidade vivenciados pelo paciente após o ciclo de quimioterapia (SIMÃO, 2014).

Se os sintomas estiverem presentes, sua frequência é então medida em uma escala graduada de 1 a 5, assim como a intensidade com que eles afetam as atividades de vida diária (AVD) do paciente. Os resultados obtidos no QNIA são classificados em graus de 0 a 4, sendo: Valor 0 – ausência de sintoma ou sem parestesias; Grau 1 – sintomas de curta duração e que não interferem nas AVD; Grau 2 – parestesias leves que interferem em algumas funções, mas não nas atividades básicas de vida diária; Grau 3 – dor ou comprometimento funcional que interferem nas AVD e Grau 4 – sintomas persistentes e incapacitantes. Para obtenção de tais graus, o autor sugere utilizar a maior resposta relativa ao impacto dos sintomas de NPIQ na funcionalidade, considerando as seguintes pontuações: respostas 1 e 2=grau 1; respostas 3=grau 2; respostas 4=grau 3; respostas 5=grau 4 (SIMÃO, 2014).

O kit de MSW (FIGURA 2) avalia o limiar do estímulo necessário para a percepção do toque leve e da pressão profunda, além da capacidade de localização e discriminação,

auxiliando na detecção e monitoramento da evolução das lesões nervosas periféricas (SIMÃO, 2014)

Figura 2 – Monofilamentos de Semmes-Weinstein



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

Fonte (ORSINI E TEIXEIRA JÚNIOR, 2008, p. 11).

Cada cor corresponde a um limiar de sensibilidade e possui um código: cor verde (0,05g), cor azul (0,2g), cor violeta (2,0g), cor vermelho-escuro (4,0g), cor laranja (10,0g), cor vermelho magenta (300 g), cuja classificação é demonstrada na figura. Simão (2015) propôs em um estudo realizado com MSW, um gradiente de alterações sensitivas para sensibilidade cutânea na NPIQ. A escala varia do grau 0-4, sendo 0 considerado normal, sem perda sensitiva (QUADRO 2).

Quadro 2 – Gradiente de alterações sensitivas com os MSW.

Interpretação	Gradiente de alteração sensitiva	Monofilamento percebido
Sensibilidade normal	Grau 0	Verde (0,05g) nas mãos. Azul (0,2g) nos pés.
Sensibilidade protetora diminuída	Grau 1	Azul (0,2g) e violeta (2g) nas mãos. Violeta (2g) nos pés.

Perda da sensibilidade protetora	Grau 2	Vermelho (4g) ou laranja (10g) em mãos ou pés.
Sensação de pressão profunda presente	Grau 3	Vermelho-magenta (300g) e mãos ou pés.
Perda da sensação de pressão profunda	Grau 4	Ausência de percepção ao Monofilamento vermelho-magenta (300g)

Fonte: (SIMÃO, 2015, p. 59)

2.2.4 Impacto da NPIQ na qualidade de vida

A NPIQ impacta na qualidade de vida, nas atividades de vida diária, na funcionalidade e no comportamento das pessoas com câncer. Alguns pacientes relatam sentimento de frustração, angústia e desânimo, pois a NPIQ compromete o papel social, altera as habilidades funcionais e faz com que os pacientes precisem se afastar ou desistir de determinadas atividades. Um estudo transversal avaliou 706 pacientes para determinar a influência da NPIQ no desenvolvimento de transtornos mentais e do sono após a 4ª semana de tratamento. A conclusão foi que quanto maior o grau da NPIQ, maior era a frequência de ansiedade, depressão e distúrbios no sono. Esses quadros pioravam na presença da dor neuropática (HONG; TIAN; WU, 2014).

Outro estudo que avaliou 240 mulheres com câncer de mama que desenvolveram NPIQ, mostrou relatos constantes de dificuldades para dirigir, perceber diferenças de textura e temperatura, andar de salto alto, abotoar uma blusa, pentear os cabelos e cozinhar. A NPIQ altera a mobilidade e o equilíbrio até 2,5 anos após o término do tratamento e está relacionada ao declínio clínico de idosos. Os pacientes que estão em tratamento quimioterápico com antineoplásicos potencialmente neurotóxicos apresentam maior risco de quedas, que aumenta a cada ciclo, principalmente os que tratam com paclitaxel comparados aos derivados da platina (SIMÃO et al, 2015).

2.2.5 Tratamento da NPIQ

De acordo com a American Society of Clinical Oncology (ASCO), a duloxetina apresentou os melhores dados disponíveis para o tratamento da NPIQ. Pacientes que foram tratados com duloxetina tiveram uma diminuição significativamente maior na dor quando comparados com pacientes que receberam placebo (CAPONERO; MONTARROYOS; TAHAMTANI, 2016).

Uma revisão sistemática e metanálise, que considerou custos e eventos adversos, apresentou resultados favoráveis para o uso dos antidepressivos tricíclicos (amitriptilina e nortriptilina), inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, gabapentina e pregabalina como primeira linha para o tratamento da dor neuropática. Uma segunda recomendação, mais fraca, é o tratamento como segunda linha com adesivos de lidocaína ou concentrações altas de capsaicina e tramadol sistêmico (CAPONERO; MONTARROYOS; TAHAMTANI, 2016). A gabapentina (fármaco anticonvulsivante) e a pregabalina (analgésico e anticonvulsivante) são fármacos possuem como mecanismo de ação principal a modulação das transmissões nervosas dolorosas ao sistema nervoso central, reduzindo a atividade excitatória responsável pela dor neuropática. Podem ser utilizados como monoterapia de primeira linha para o alívio da dor em adultos com neuropatia periférica e dor neuropática associada com lesão da medula espinal (CAPONERO; MONTARROYOS; TAHAMTANI, 2016).

As intervenções não-farmacológicas, como acupuntura ou eletro acupuntura, assim como de produtos naturais da medicina complementar, não apresentam evidências suficientes para recomendação clínica no tratamento da dor neuropática induzida por quimioterapia (BEIJERS; MOLS; VREUGDENHIL, 2014).

3 PUBLICAÇÃO CIENTÍFICA

3.1 ARTIGO

O artigo foi publicado no periódico “Revista Saúde (Santa Maria)” (Figura 3), classificado de acordo com o Qualis Capes como periódico B3. DOI: 10.5902/2236583464519, conforme Figura 3.

Figura 3 – Imagem da *Homepage* da Revista Saúde (Santa Maria)

ISSN 2236-5834 DOI 10592/2236-5834



Fonte: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/index>

Figura 4 – Artigo “Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia: uma revisão integrativa da literatura” publicado

DOI: 10.5902/2236583465380

Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia: uma revisão integrativa da literatura**Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: an integrative literature review**

Carolina Quintana Castro, Caroline Cirolini Oliveira, Rosmari Hömer

Como citar este artigo:
RICO, LUCAS; CORREA, LUCIANE; REBELATO, MARCIA T. R.; CETOLIN, SÍLEI F.; BELTRAME, VILMA; Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia: uma revisão integrativa da literatura. Revista Saúde (Sta. Maria). 2021, 47 (1).

Autor correspondente:
Nome: Carolina Quintana Castro
Telefone: (55) 999102561
E-mail: coekquincastro@ufsm.br
Formação Profissional: Farmácia em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) que fica na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil. Especialista em Atenção Hospitalar em Geriatria e Hematologia na UNINTER e Especialista em Ciências da Saúde pela UFSM.

Filiação Institucional: Universidade Federal de Santa Maria
Endereço para correspondência:
Rua: Avenida Itália n.º 1000
Bairro: Camobi
Cidade: Santa Maria
Estado: Rio Grande do Sul
CEP: 97105-900

Data de Submissão:
21/04/2021

Data de aceite:
11/06/2021

Confito de Interesse: Não há conflito de interesse

**RESUMO**

A quimioterapia antineoplásica representa a utilização de substâncias químicas isoladas ou combinadas no tratamento dos tumores malignos, sendo considerada uma das mais importantes formas de combater o câncer. A neuropatia periférica (NP) é uma condição clínica caracterizada pelo comprometimento de nervos sensitivos e/ou motores periféricos, que pode apresentar múltiplas causas. A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é uma síndrome neurológica que acomete principalmente pacientes que realizam tratamento com antineoplásicos como taxanos (docetaxel, paclitaxel e cabazitaxel), derivados de platina (oxaliplatin, cisplatina e carboplatina), bortezomibe e alcalóides de vinca (vinblastina, vincristina e vinorelbina). Foi realizada uma revisão integrativa sobre a neuropatia periférica induzida por quimioterapia utilizando artigos científicos publicados nas bases de dados SCIELO (Scientific Electronic Library on Line), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Medical Literature Analysis (PubMed/MEDLINE) e Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS) de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: estudos que tratavam da NPIQ e seus efeitos nos pacientes oncológicos e possíveis estratégias e intervenções relacionadas à prevenção, minimização e tratamento das NPIQ, e que incluíam no tratamento os quimioterápicos potencialmente neurotóxicos no formato de artigos científicos, nacionais e internacionais, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol e indexados nos bancos de dados nos últimos cinco anos, incluindo 2015 à 2020. A amostra final consistiu em 10 estudos publicados nos últimos 05 anos. Constatou-se um pequeno número de estudos que tratam sobre o tema, identificando-se a necessidade de realização de estudos desse tipo, devido à alta incidência da NPIQ, para que possam ser compartilhadas estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento com consequente melhora da qualidade da assistência. Quanto mais práticas clínicas/resultados forem comentados, maior será a quantidade de estratégias para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Antineoplásicos; Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Quimioterapia.

ABSTRACT

Antineoplastic chemotherapy represents the use of isolated or combined chemical substances in the treatment of malignant tumors, being considered one of the most important ways to fight cancer. Peripheral neuropathy (PN) is a clinical condition characterized by impairment of sensitive nerves and / or peripheral motors, which can have multiple causes. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a neurological syndrome that mainly affects patients undergoing treatment with antineoplastic agents such as taxanes (docetaxel, paclitaxel and cabazitaxel), platinum derivatives (oxaliplatin, cisplatin and carboplatin), bortezomib and vinca alkaloids (vinblastine, vincristine and vinorelbine). An integrative review was carried out on chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its effects on cancer patients using scientific articles published in the databases SCIELO (Scientific Electronic Library on Line), LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Medical Literature Analysis (PubMed / MEDLINE) and Spanish Health Sciences Bibliographic Index (IBECS) according to the following eligibility criteria: studies dealing with NPIQ and its effects on cancer patients and possible prevention-related strategies and interventions, minimization and treatment of CIPNs, which included potentially neurotoxic chemotherapy in the treatment in scientific, national and international articles, published in Portuguese, English and Spanish and indexed in the databases in the last five years, including 2015 to the 2020. The final sample consisted of 10 studies published in the past 05 years. There was a small number of studies dealing with the topic, identifying the need to carry out studies of this type, due to the high incidence of NPIQ, so that prevention, diagnosis, and treatment strategies can be shared, with consequent improvement in quality assistance. The more clinical practices / results are discussed, the greater the number of strategies to improve the quality of life of these patients.

KEYWORDS: Neoplasms; Peripheral Nervous System Diseases; Drug Therapy.

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: an integrative literature review

RESUMO

A quimioterapia antineoplásica representa a utilização de substâncias químicas isoladas ou combinadas no tratamento dos tumores malignos, sendo considerada uma das mais importantes formas de combater o câncer. A neuropatia periférica (NP) é uma condição clínica caracterizada pelo comprometimento de nervos sensitivos e/ou motores periféricos, que pode apresentar múltiplas causas. A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é uma síndrome neurológica que acomete principalmente pacientes que realizam tratamento com antineoplásicos como taxanos (docetaxel, paclitaxel e cabazitaxel), derivados da platina (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina), bortezomibe e alcalóides da vinca (vimblastina, vincristina e vinorelbina). Foi realizada uma revisão integrativa sobre a neuropatia periférica induzida por quimioterapia utilizando artigos científicos publicados nas bases de dados *SciELO* (*Scientific Electronic Library on Line*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Medical Literature Analysis* (PubMed/MEDLINE) e Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS) de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: estudos que tratavam da NPIQ e seus efeitos nos pacientes oncológicos e possíveis estratégias e intervenções relacionadas à prevenção, minimização e tratamento das NPIQ, e que incluíam no tratamento os quimioterápicos potencialmente neurotóxicos no formato de artigos científicos, nacionais e internacionais, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol e indexados nos bancos de dados nos últimos cinco anos, incluindo 2015 à 2020. A amostra final consistiu em 10 estudos publicados nos últimos 05 anos. Constatou-se um pequeno número de estudos que tratam sobre o tema, identificando-se a necessidade de realização de estudos desse tipo, devido à alta incidência da NPIQ, para que possam ser compartilhadas estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento com consequente melhora da qualidade da assistência. Quanto mais práticas clínicas/resultados forem comentados, maior será a quantidade de estratégias para melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Palavras-chave: Antineoplásicos; Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Quimioterapia.

ABSTRACT

Antineoplastic chemotherapy represents the use of isolated or combined chemical substances in the treatment of malignant tumors, being considered one of the most important ways to fight cancer. Peripheral neuropathy (PN) is a clinical condition characterized by impairment of sensitive nerves and / or peripheral motors, which can have multiple causes. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a neurological syndrome that mainly affects patients undergoing treatment with antineoplastic agents such as taxanes (docetaxel, paclitaxel and cabazitaxel), platinum derivatives (oxaliplatin, cisplatin and carboplatin), bortezomib and vinca alkaloids (vinblastine, vincristine and vinorelbine). An integrative review was carried out on chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its effects on cancer patients using scientific articles published in the databases SciELO (Scientific Electronic Library on Line), LILACS (Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences), Medical Literature Analysis (PubMed / MEDLINE) and Spanish Health Sciences Bibliographic Index (IBECS) according to the following eligibility criteria: studies dealing with NPIQ and its effects on cancer patients and possible prevention-related strategies and interventions, minimization and treatment of CIPNs, which included potentially neurotoxic chemotherapy in the treatment in scientific, national and international articles, published in Portuguese, English and Spanish and indexed in the databases in the last five years, including 2015 to the 2020. The final sample consisted of 10 studies published in the past 05 years. There was a small number of studies dealing with the topic, identifying the need to carry out studies of this type, due to the high incidence of NPIQ, so that prevention, diagnosis, and treatment strategies can be shared, with consequent improvement in quality. assistance. The more clinical practices / results are discussed, the greater the number of strategies to improve the quality of life of these patients.

Keywords: Neoplasms; Peripheral Nervous System Diseases; Drug Therapy.

INTRODUÇÃO

Câncer, palavra que incorpora mais de 100 diferentes tipos de patologias malignas, é definido como o crescimento acelerado e desordenado de células, com potencial de invadir

tecidos vizinhos ou órgãos à distância (metástase). Essas células dividem-se de forma muito rápida e tendem a ser incontroláveis e agressivas, determinando a formação de tumores que podem disseminar-se para outras áreas do corpo (INCA, 2020).

O câncer surge a partir de uma mutação genética, ou seja, uma alteração no DNA da célula que faz com que ela passe a conduzir suas atividades de forma equivocada. Segundo avaliação realizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), no Brasil, os tipos de cânceres mais incidentes no ano de 2020 nos homens foram próstata (65.840), cólon e reto (20.540), traqueia, brônquios e pulmões (17.760) e estômago (1,1 milhão) e nas mulheres foram mama (66.280), cólon e reto (20.470), colo do útero (16.710) e traqueia, brônquios e pulmões (12.440). A principal causa de mortalidade no Brasil, em 2018, foram os cânceres de traqueia, brônquios e pulmões, seguidos dos cânceres de próstata e cólon e reto nos homens. Nas mulheres, a principal causa de óbito foram os cânceres de mama, seguidos dos cânceres de traqueia, brônquios e pulmões e cólon e reto (INCA, 2020).

O tratamento do câncer envolve diversas modalidades, tais como, a cirurgia, radioterapia, quimioterapia, terapia biológica, terapia hormonal e terapia-alvo molecular. A quimioterapia antineoplásica é a utilização de substâncias químicas, combinadas ou isoladas, para tratar os tumores malignos, sendo, portanto, uma das mais importantes formas de combater o câncer. Por se tratar de uma modalidade sistêmica, difere da cirurgia e da radioterapia, que são mais antigas e de atuação local. Essa abordagem sistêmica permitiu a cura de linfomas e leucemias, bem como, o tratamento antecipado de metástases não detectáveis (INSTITUTO ONCOGUIA 2018).

Os agentes antineoplásicos interferem nos processos de crescimento e divisão das células. Em geral, não possuem especificidade, portanto, não destroem exclusivamente as células tumorais, sendo tóxicos aos tecidos normais. Como esses fármacos atacam os tecidos normais, surgem os efeitos desagradáveis da quimioterapia que acabam sendo extremamente temidos pelos pacientes que precisam ser submetidos a este tratamento (COSTA et al., 2015).

A neuropatia periférica (NP) é uma condição clínica caracterizada pelo comprometimento de nervos sensitivos e/ou motores periféricos, que pode apresentar múltiplas causas. As principais doenças causadoras da NP são a lesão por esforço repetitivo, diabetes, lúpus eritematoso sistêmico, reumatismo, psoríase, hipotireoidismo, hanseníase, envenenamento por metais pesados e ainda, é o efeito adverso de determinados medicamentos como alguns antimicrobianos, estatinas e especialmente as drogas antineoplásicas (HENRIQUE et al., 2019).

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é a complicação neurológica mais frequente secundária ao tratamento antineoplásico e afeta um terço dos pacientes, interferindo na funcionalidade e comprometendo a qualidade de vida (SIMÃO et al, 2015). Pode ser definida como degeneração ou disfunção dos nervos periféricos, no seu trajeto da medula espinhal até a periferia, podendo desenvolver alterações neurovegetativas, motoras ou sensitivas (SCISCI, 2016).

Pacientes que realizam o tratamento antineoplásico com taxanos (docetaxel, paclitaxel e cabazitaxel), derivados da platina (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina), bortezomibe e alcaloides da vinca (vimblastina, vincristina e vinorelbina) são frequentemente acometidos pela NPIQ, no entanto, pacientes que realizam tratamento com o 5-Fluorouracil (5-FU) também podem ser acometidos por essa neurotoxicidade. Ela é definida como neurotoxicidade central, com disfunção cerebelar aguda que pode ser acompanhada de fraqueza muscular, paralisia bilateral do nervo oculomotor e esses sintomas são normalmente reversíveis após a interrupção do tratamento (RONDINELLI, et al, 2016).

A alteração sensorial é a forma mais frequente e se caracteriza por parestesia (enfraquecimento da sensação dolorosa), disestesia (enfraquecimento na sensibilidade, principalmente no tato) e dor. Esses sintomas podem comprometer a capacidade física, cognitiva e psicológica dos pacientes, além de afetar suas atividades de vida diária. Além disso, a NPIQ compromete a adesão ao tratamento, sendo uma complicação que pode se manifestar anos ou meses após a interrupção do tratamento (KAMEO, SAWADA, SILVA, 2016).

Uma predisposição para o desenvolvimento de NPIQ vem sendo observada em nervos já danificados devido às doenças crônico-degenerativas, doenças autoimunes, doenças desmielinizantes, medicamentos neurotóxicos e uso ou abuso de álcool. (MERKIES, FABER, LAURIA, 2015). Atualmente, os fármacos que são utilizados no tratamento clínico da NPIQ são gabapentina, pertencente à classe dos anticonvulsivantes, mas muito usada no tratamento da dor neuropática e pregabalina, pertencente à classe de analgésicos e anticonvulsivantes. Esses medicamentos têm como ação principal a modulação das transmissões nervosas dolorosas ao sistema nervoso central, diminuindo, dessa forma, a atividade excitatória responsável pela dor neuropática. São monoterapias de primeira linha para o alívio da dor em adultos com neuropatia periférica e dor neuropática associada com lesão da medula espinhal (HENRIQUE et al, 2019).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2012, publicou uma diretriz para o controle da dor persistente em crianças. Essa diretriz, que tem como título “Diretrizes da OMS para o gerenciamento farmacológico da dor persistente em crianças com problemas médicos”,

salienta a não recomendação favorável ou contrária ao uso de antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, anticonvulsivantes, cetamina e lidocaína para tratamento da dor neuropática em crianças. A recomendação é realizada pela falta de estudos com um bom nível de evidência em pediatria, ainda que a experiência clínica na prática diária sustente o uso desses fármacos (SERRANO et al, 2016).

Diante do exposto, esse estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a neuropatia periférica induzida por quimioterapia nos anos de 2015 a 2020 em artigos científicos publicados nas bases de dados *SciELO (Scientific Electronic Library on Line)*, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *PubMed* e IBECS.

METODOLOGIA

Para o presente estudo foi utilizado o método de revisão integrativa da literatura, utilizando estudos nacionais e internacionais. A revisão integrativa envolve a análise das pesquisas do autor que se propõe a efetuar-la e como resultado fornece fundamentação científica para que sejam tomadas decisões gerando melhora dos resultados obtidos na prática clínica, com expectativa de ampliar o conhecimento a respeito do assunto escolhido, além de auxiliar no preenchimento de lacunas identificadas nos estudos anteriores (COSTA et al, 2015).

A revisão integrativa foi definida por Broome, em 2006, como um método específico, que resume o que existe disponível na literatura empírica ou teórica, para fornecer uma compreensão mais abrangente sobre um assunto particular. Esse método de pesquisa tem por objetivo efetuar uma análise sobre o conhecimento já construído em pesquisas anteriores sobre um determinado tema. Efetuando uma revisão integrativa elaboramos uma síntese dos vários estudos já publicados, geramos novos conhecimentos, pautados nos resultados que analisamos e são apresentados pelas pesquisas anteriores.

A revisão integrativa apresenta passos definidos para o seu desenvolvimento, os quais são:

1º) identificação do problema/delimitação da questão norteadora: “o que é a neuropatia periférica induzida por quimioterapia, quais seus efeitos no paciente oncológico e quais são as possíveis intervenções para prevenir, minimizar ou tratar a NPIQ?”; justificativa para a revisão;

2º) busca na literatura científica com base nos critérios pré-definidos de inclusão e exclusão; essa busca contemplou diferentes quimioterápicos que podem desencadear neuropatia periférica;

3º) coleta dos dados;

4º) análise crítica e avaliação dos estudos incluídos;

5º) discussão dos resultados;

6º) apresentação da revisão de literatura.

Foram utilizados os seguintes **critérios de inclusão** para selecionar os textos: estudos que tratam sobre o que é a NPIQ, quais são os seus efeitos nos pacientes oncológicos, quais as possíveis estratégias e intervenções relacionadas à prevenção, minimização e tratamento das NPIQ e que incluíam no tratamento os quimioterápicos potencialmente neurotóxicos no formato de artigos científicos, nacionais e internacionais, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol e indexados nos bancos de dados nos últimos cinco anos, incluindo 2015 a 2020. Foram excluídos do estudo os artigos que não preenchiam os critérios de inclusão. Limitações do estudo: foram incluídos apenas os artigos disponíveis *on-line* gratuitamente.

A pesquisa foi realizada em dezembro/2020 e foram utilizados os descritores “Antineoplásicos”, “Doenças do Sistema Nervoso Periférico” e “Quimioterapia”, em inglês “Antineoplastics”, “Peripheral Nervous System Diseases” e “Chemotherapy”, e em espanhol “Antineoplásicos”, “Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico” e “Quimioterapia”.

As buscas foram feitas nas seguintes bases de dados: *SciELO (Scientific Electronic Library on Line)*, LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Medical Literature Analysis (PubMed/MEDLINE)* e Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS).

Após as buscas nas bases de dados, 37 artigos foram pré-selecionados; quando aplicados os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10. Na base de dados *SciELO*, doze (32,4%) estudos foram encontrados; no entanto, descartaram-se seis, pois eles encontravam-se a mais de cinco anos indexados nessa base de dados e um pois o texto era muito semelhante a outro artigo lido primeiro. Quinze (40,5%) estudos foram encontrados na base de dados LILACS, porém, descartaram-se dez por estarem repetidos na base de dados *SciELO* – primeira base de dados pesquisada – e três por estarem indexados a mais de cinco anos. Sete (18,9%) estudos foram encontrados nas bases de dados PubMed/MEDLINE e três (8,10%) no IBECS, porém, cinco foram descartados da base PubMed/MEDLINE e dois do IBECS por estarem indexados a mais de cinco anos nessas bases de dados.

A amostra final foi composta por 10 estudos relacionados à NPIQ que abordaram todas as questões necessárias para responder à pergunta norteadora do trabalho em questão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final foi composta por 10 estudos relacionados à NPIQ que abordaram todas as questões necessárias para responder à pergunta norteadora do trabalho em questão.

A caracterização dos estudos utilizados nesta revisão integrativa é apresentada no Quadro 3.

Quadro 3 – Caracterização dos artigos científicos selecionados nas bases de dados LILACS, *SciELO*, PubMed/MEDLINE e IBECs que contemplaram os descritores utilizados nessa revisão integrativa sobre NPIQ e seus efeitos no paciente oncológico nos anos de 2015 a 2020.

	Base de dados	Título do Trabalho	Autor (es)	Periódico (volume; número e página)	Ano
ESTUDO 1	<i>SciELO</i>	5-Fluorouracil induced late peripheral neuropathy. Case report.	Marina Flaksman Curi Rondinelli; Ismar Lima Cavalcanti; Odiléa Rangel Gonçalves; Nubia Verçosa.	Revista Dor, São Paulo, 18 (2), 178 – 80.	2017
ESTUDO 2	<i>SciELO</i>	Acupuntura em adultos com Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia: uma revisão sistemática.	Amanda Fonseca Baviera; Karin Olson; Juliana Maria de Paula; Bruna Francielle Toneti; Namie Okino Sawada.	Revista Latino-Americana de Enfermagem, v.27, e3126.	2019
ESTUDO 3	<i>SciELO</i>	Neuropatia periférica em pessoas com mieloma múltiplo.	Maysa Mayran Chaves Moreira; Andrea Bezerra Rodrigues; Patrícia Peres de Oliveira; Maria Isis Freire de Aguiar; Gilmar Holanda da Cunha;	Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, 31 (4), 439 – 45.	2018

			Roberta Marjorie Cunha Pinto; Deborah Francielle Fonseca.		
ESTUDO 4	<i>SciELO</i>	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice.	Delma Aurélia da Silva Simão; Munir Murad; Carolina Martins; Viviane Cristina Fernandes; Karine Marley Captein; Antonio Lúcio Teixeira.	Revista Dor, São Paulo, 16 (3), 215 – 20.	2015
ESTUDO 5	<i>SciELO</i>	Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura.	Talita Cassanta Costa; Miriam Lopes; Anna Cláudia Yokoyama dos Anjos; Marcia Maria Fontão Zago.	Revista de Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, 49 (2), 335 – 345.	2015
ESTUDO 6	LILACS	Evolução Clínica e Preditores da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia.	Delma Aurélia da Silva Simão; Mery Natali Silva Abreu; Rodrigo Santiago Gomez; Leonardo Dornas de Oliveira; Raissa Silva Souza; Tércia Moreira Ribeiro da Silva; Antonio Lúcio Teixeira.	Revista Brasileira de Cancerologia, 65 (2), e04392	2019
ESTUDO 7	LILACS	Obesidade como fator de risco para neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento com Paclitaxel.	Luca Bacellar Fernandes Adan; Xaari Wani Medina; Marta Imamura; Christina May Moran de Brito;	Revista Acta Fisiátrica, 26 (3), 139 – 143.	2019

			Linamara Rizzo Battistella; Rebeca Boltes Cecatto.		
ESTUDO 8	PubMed MEDLINE	Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib.	S. Expósito Vizcaíno; J. Casanova-Mollà; L. Escoda; S. Galán; J. Miró.	Sociedade Española de Neurología, 33 (1), 28 – 34.	2018
ESTUDO 9	PubMed MEDLINE	Prevalencia de neuropatía periférica asociada a quimioterapia en cuatro centros oncológicos de Colombia.	J. W. Martínez; J. C. Sánchez-Naranjo; P. A. Londoño-De los Ríos; C. A. Isaza-Mejía; J. D. Sosa-Urrea; M. A. Martínez Muñoz; J. J. López-Osorio; D. S. Marín-Medina; M. E. Machado-Duque; J. E. Machado-Alba.	Revista de Neurología, 69 (3), 94 – 98.	2019
ESTUDO 10	IBECS	Prevalencia y etiopatogenia del dolor oncológico neuropático en el anciano	Luis Cabezón-Gutiérrez; Sara Custodio-Cabello; Parham Khosravi-Shahi	Revista Española de Geriatria y Gerontología, 51 (3), 159 – 163.	2016

No Quadro 4, são apresentadas informações sobre delineamento de pesquisa, objetivos e considerações finais incluídos nesta revisão.

Quadro 4 – Delineamento e objetivos dos estudos e considerações finais.

	Delineamento da Pesquisa	Objetivos	Considerações Finais
ESTUDO 1 – SciELO	Relato de caso.	Relatar um caso de neuropatia periférica tardia induzida por 5-Fluorouracil atendido na Clínica de Dor com tratamento padrão para dor neuropática.	Apesar da neurotoxicidade do 5-FU ser classicamente associada a um acometimento do sistema nervoso central, os profissionais envolvidos na terapia do paciente oncológico devem estar atentos também para uma

			possível ligação entre o 5-FU e um quadro de doença desmielinizante periférica.
ESTUDO 2 – SciELO	Revisão sistemática: foram pré-selecionados 607 artigos. Após todos os artigos duplicados serem excluídos, todos os títulos e resumos foram revisados e cinco artigos – quatro estudos de coorte e um estudo quasi-experimental – foram selecionados para serem incluídos no estudo.	Analisar e sintetizar o conhecimento sobre efeito da acupuntura nos sintomas da neuropatia periférica induzida por quimioterapia em adultos com câncer.	A acupuntura parece ser uma intervenção eficaz para o tratamento de alguns adultos com NPIQ e não está associada a nenhum evento adverso. Mais estudos experimentais, com amostras maiores e mais homogêneas, e tratamento durante um período mais longo são urgentemente necessários. Além disso, é importante desenvolver novas abordagens de mensuração para a avaliação dos sintomas de NPIQ e incluir a qualidade de vida como medida de desfecho.
ESTUDO 3 – SciELO	Estudo quantitativo, do tipo documental, realizado em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no Ceará e em um hospital de grande porte habilitado como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) em Minas Gerais.	Investigar a prevalência e incidência de neuropatia periférica relacionada ao tratamento com antineoplásicos de pessoas com mieloma múltiplo bem como a associação entre os esquemas quimioterápicos e a neuropatia periférica após o tratamento.	Espera-se que os resultados obtidos auxiliem na organização de um registro de dados sobre NP em pacientes com câncer, com o objetivo principal de determinar alvos de intervenção, tornando o cuidado mais eficiente e integral.
ESTUDO 4 – SciELO	Revisão narrativa de literatura.	Realizar uma revisão narrativa de literatura sobre a fisiopatologia, manifestações clínicas, impacto, avaliação, diagnóstico, tratamento e prevenção da neuropatia periférica induzida por quimioterapia.	Reconhece-se que a neuropatia periférica induzida por quimioterapia é uma síndrome frequente e que interfere negativamente no tratamento e na qualidade de vida do paciente com câncer. Fármacos diferentes estão associados a graus variáveis de risco, o que mostra sua complexidade neurobiológica. As estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento precisam evoluir sobremaneira no sentido de minimizar a sua ocorrência e a gravidade.
ESTUDO 5 – SciELO	Revisão integrativa, por meio dos estudos da literatura nacional e	Revisar e sintetizar o conhecimento sobre as neuropatias periféricas	Consideramos primordial o desenvolvimento de novas pesquisas que objetivam

	internacional: com as buscas nas bases de dados, foram pré-selecionados 76 estudos; após realizar leitura de todos os títulos e, posteriormente, a leitura dos resumos, foram selecionados 15.	induzidas por quimioterápicos (NPIQ), utilizados no tratamento antineoplásico, buscando subsídios para melhoria da assistência ao paciente oncológico.	desenvolver estratégias para prevenção, redução da ocorrência e tratamento da NPIQ. Espera-se que futuras pesquisas possam preencher lacunas identificadas em relação a esta complicação, contribuindo de forma significativa para melhorar a assistência ao paciente oncológico.
ESTUDO 6 - LILACS	Estudo de coorte prospectivo com pacientes com diagnóstico de câncer de mama, ovário ou intestino em tratamento quimioterápico com paclitaxel, docetaxel ou oxaliplatina, realizado em uma unidade de assistência de alta complexidade em oncologia de um hospital universitário público localizado em Minas Gerais.	Avaliar a evolução clínica dos pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico e identificar possíveis preditores clínicos e sociodemográficos para o desenvolvimento da NPIQ.	A baixa escolaridade pode comprometer a capacidade do paciente em relatar os sintomas da NPIQ. Este estudo chama a atenção para a necessidade de utilização de instrumentos específicos para detecção precoce da NPIQ.
ESTUDO 7 - LILACS	Estudo observacional, retrospectivo, que avaliou os prontuários médicos de portadores de câncer de mama em tratamento adjuvante com uso do Paclitaxel no primeiro semestre de 2019, coletando dados referentes a CIPN, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC).	Avaliar a ocorrência de NPIQ entre os pacientes portadores de câncer de mama submetidos ao uso do Paclitaxel (taxol) adjuvante e sua relação com obesidade.	Estudo sugere que a obesidade em pacientes oncológicos pode ser um fator de risco para o surgimento da NPIQ, o que reforça a importância de medidas para perda ponderal de peso e do uso de intervenções precoces da equipe de reabilitação, visando diminuir a prevalência da NPIQ, bem como os impactos funcionais da neuropatia periférica nestes pacientes.
ESTUDO 8 – PUBMED/MEDLINE	Foram convidados para participar do estudo pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo e indicação de bortezomibe endovenoso atendidos no Hospital Universitário Joan XXII de Tarragona.	Identificar e descrever a dor neuropática em um grupo de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo tratados com bortezomibe e avaliar o impacto da dor nas atividades de vida diária.	Uma avaliação adequada e uma detecção precoce da dor neuropática são essenciais para minimizar o impacto dela na qualidade de vida dos pacientes.
ESTUDO 9 – PUBMED/MEDLINE	Estudo transversal, descritivo, retrospectivo com todos os pacientes de qualquer sexo e idade	Determinar a prevalência de neuropatia periférica induzida por	É necessário estabelecer métodos diagnósticos eficazes e incorporar escalas validadas na avaliação de

	que iniciaram ciclos de terapia medicamentosa contra qualquer câncer, entre 01° de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2016 com os medicamentos paclitaxel, docetaxel, bortezomibe, oxaliplatina e ixabepilona em um dos quatro centros clínicos de oncologistas do oeste.	quimioterapia na população colombiana.	rotina dos pacientes que recebam esses medicamentos.
ESTUDO 10 – IBECS	Revisão não-sistemática da literatura sobre a prevalência e a etiopatogenia da dor oncológica neuropática em idosos através de pesquisas nas bases de dados Medline, Cochrane e data-base.	Conhecer a prevalência e a etiopatogenia da dor oncológica neuropática em pacientes idosos.	A dor neuropática oncológica tem alta prevalência e causa grande sofrimento, bem como necessidade de analgésicos. A causa principal é o tumor (65%) e os tratamentos recebidos (20%). Limitações de ferramentas de diagnóstico e a ausência de uma etiologia clara de dor neuropática oncológica causam tratamentos inadequados e limitam a possibilidade de estabelecer uma prevalência correta. Nessa revisão, os números variam de 14-39%, sendo dor neuropática pura em 4-32% dos casos. Quando se trata da população idosa, o único estudo que contribuiu nessa revisão foi o que estimou uma prevalência de 27%.

DISCUSSÃO

O primeiro estudo, realizado por Rondinelli et. al., foi feito por médicos, em um Hospital Universitário e relata o caso de uma paciente do sexo feminino, com 62 anos, submetida ao tratamento com 5-Fluorouracil – protocolo 2520mg/semana – para tratamento do câncer de reto. Três meses após o término da quimioterapia, a paciente queixava-se de dor em queimação, intensa e contínua, nos membros inferiores e superiores, associada a parestesia e alodinia. Os sintomas pioravam com o estresse emocional.

Foi encaminhada ao ambulatório da Clínica da Dor dois anos após o início dos sintomas. A intensidade da dor foi medida pela Escala Visual Numérica (EVN) e o resultado foi 10, ou

seja, escore máximo. Foram descartadas outras causas de neuropatia periférica, como, por exemplo, Diabetes *Mellitus*, deficiência de vitamina b12, doenças autoimunes, infecções e traumas. Iniciou-se tratamento com gabapentina – 300mg a cada 08 horas – além de orientação para a realização de atividades físicas regulares. Em menos de 6 meses, a paciente relatou melhora da dor com redução de valores de 10 para 2.

A *International Association for the Study of Pain* (IASP) conceitua a dor neuropática (DN) como sendo "dor iniciada ou causada por uma lesão ou disfunção primária do sistema nervoso (central, periférico ou autônomo)" (SERRANO et al, 2016). A dor envolve aspectos físicos, sensoriais e emocionais, dentro do modelo biopsicossocial (SIMONS, 2016).

A DN é caracterizada por sintomas que incluem dormência, queimação, formigamento, ardor, calor, compressão, aperto, dor, choque elétrico, descarga elétrica, e sensação de frio doloroso (SERRANO et al, 2016). A paciente do estudo realizado por Rondinelli et. al. relatou sintomas que caracterizam dor neuropática.

A neuropatia periférica é frequentemente relatada como efeito adverso do tratamento sistêmico do 5-FU em associação com compostos de coordenação da platina. Além do mais, a neurotoxicidade causada pelo 5-FU é relatada como quadros neuropáticos centrais e reversíveis após o fim ou interrupção do tratamento (RONDINELLI et al, 2016).

Em um ensaio clínico realizado por Argyriou et. al., 150 pacientes foram comparados quanto ao aparecimento dos sintomas de neurotoxicidade. Esses pacientes eram tratados com os protocolos FOLFOX – oxaliplatina em associação com 5-FU – ou XELOX – oxaliplatina em associação com capecitabina. O resultado desse estudo não demonstrou diferenças significativas na incidência de neurotoxicidade aguda entre os grupos (84,4% nos pacientes que fizeram o protocolo FOLFOX e 79,5% nos pacientes que fizeram o protocolo XELOX). No entanto, houve diferença significativa na neurotoxicidade crônica: os pacientes que fizeram o protocolo FOLFOX tiveram incidência aumentada de neurotoxicidade crônica – 83,1% – em comparação com os pacientes que fizeram o protocolo XELOX – 60,3%.

Esses resultados sugerem que o 5-FU está envolvido no desenvolvimento de neurotoxicidade periférica induzida por quimioterapia corroborando com o relato de caso do estudo de Rondinelli et. al.

A gabapentina é um dos medicamentos utilizados no tratamento da NPIQ, assim como as drogas anticonvulsivantes. A gabapentina e a pregabalina possuem melhor tolerabilidade, contudo podem causar tontura, sedação e edema periférico (KAMEO, SAWADA, SILVA, 2016). A paciente do estudo realizado por Rondinelli et. al. foi tratada com a gabapentina e apresentou respostas satisfatórias à administração desse medicamento.

O segundo estudo, realizado por Baviera et. al., foi feito por enfermeiras e foram incluídos um estudo quasi-experimental e quatro estudos de coorte. Os autores de todos os estudos demonstraram que a acupuntura, pelo menos para alguns participantes, esteve relacionada a uma melhora dos sintomas de NPIQ e que nenhum participante do estudo apresentou efeitos adversos.

No entanto, alguns pontos dificultaram a comparação entre os estudos, são eles: uso de diferentes quimioterápicos (oxaliplatina, cisplatina, vincristina e bortezomibe) – esses quimioterápicos afetam o sistema nervoso de formas diferentes, isso pode explicar parte da variabilidade dos achados do estudo; protocolo de acupuntura – alguns autores utilizaram o mesmo protocolo de acupuntura para todos os pacientes, outros optaram por adaptar o protocolo aos problemas específicos de cada paciente; uso de medicamentos para amenizar os sintomas da NPIQ – na maioria dos estudos, alguns pacientes faziam uso de medicamentos, como pregabalina e carbamazepina, para tratar os sintomas da NPIQ concomitantemente ao recebimento da acupuntura. Esse uso de medicamentos não foi controlado na análise, dessa forma, é difícil identificar se a acupuntura realmente estaria sendo a responsável por amenizar os sintomas da neuropatia; tempo do protocolo – o tempo de protocolo de acupuntura variou entre os estudos e por último, a variação dos pontos em que as agulhas foram aplicadas – nenhum dos autores utilizou exatamente os mesmos pontos de acupuntura.

Existem algumas intervenções não farmacológicas sendo utilizadas no manejo dos sintomas da NPIQ, como a acupuntura. A acupuntura é uma terapia complementar originada dentro da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), na qual agulhas são inseridas na pele do paciente em diversos pontos do corpo. Os mecanismos de ação da acupuntura ainda não são totalmente claros, porém, hipóteses indicam que a acupuntura gera aumento do fluxo sanguíneo dos capilares onde a agulha é colocada, estimula áreas específicas do cérebro, diminui a inflamação e ocasiona a liberação de peptídeos opioides locais (BAO et. al, 2018).

O terceiro estudo, realizado por Moreira et. al., foi feito por profissionais da enfermagem e avaliou 100 prontuários de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo, atendidos em uma das instituições cenário do estudo, de janeiro de 2013 a janeiro de 2016. Nesse período se iniciou, em todos os pacientes com câncer e fatores de risco para neuropatia, a aplicação de um formulário, semelhante em ambas as instituições, além do exame neurológico e itens para a avaliação dos sinais e sintomas de dor neuropática e/ou neuropatia periférica sensorial ou motora.

A média de idade dos participantes foi de 62,7 anos e 64% eram do sexo masculino. O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de origem hematopoiética, sendo mais comum em

homens e idosos (MONTEROSSO et. al, 2018). A maioria era casada ou vivia em união consensual (84%). Em relação à procedência, 89% dos indivíduos residiam na zona urbana e quanto à religiosidade, 98% dos pacientes afirmaram praticar algum tipo de religião. A escolaridade média dos participantes foi de 5,8 anos e quanto à situação profissional, 52% dos pacientes eram aposentados. Esses resultados foram ao encontro de outros estudos realizados (MONTEROSSO et. al, 2018).

Com relação à presença de comorbidades, 72% dos pacientes apresentavam algum tipo de doença crônica como, por exemplo, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes *Mellitus*. Nos Estados Unidos, uma pesquisa foi realizada com 2587 pacientes com mieloma múltiplo avançado. O objetivo era analisar os riscos de efeitos adversos associados a terapias para o tratamento do mieloma múltiplo em idosos. Os pacientes com HAS, neuropatia periférica, eventos tromboembólicos e doença cardiovascular apresentaram risco significativamente maior de desenvolver alguma toxicidade entre seis e doze meses após o início do tratamento (CHEN et. al, 2018). Esses dados vão ao encontro dos resultados desse trabalho, uma vez que a prevalência de neuropatia periférica antes do início do tratamento (20%) e a incidência durante e após a finalização dele praticamente triplicou.

Com relação à queixa principal dos pacientes, destaca-se a dor óssea (76%), seguida por fratura patológica (12%) e astenia (12%). O estadiamento dos pacientes, conforme o sistema de estadiamento internacional (ISS), foi de 36% no estágio I, 34% no estágio II e 30% no estágio III, no momento do diagnóstico. Quanto aos tipos de tratamentos realizados, constatou-se que a maioria (56%) foi submetida à tele terapia concomitantemente à quimioterapia.

No que se refere à graduação das alterações da neuropatia sensorial e motora, 45% dos indivíduos tinham grau 1 (eram assintomáticos ou perderam reflexos profundos ou tinham parestesia que não interferia com a função), 30% apresentavam grau 2 (já com alguma limitação das atividades de vida diária), 15% grau 3 (sintomas graves limitando o autocuidado e impossibilitando o indivíduo de realizar atividades de vida diária) e 10% grau 4 (com necessidade de intervenção urgente). Nos prontuários dos pacientes constavam os seguintes sintomas de neuropatia: parestesia, disestesias, dormência, formigamento, dor neuropática e perda de equilíbrio.

Percebe-se que os sintomas de toxicidade, geralmente, são subestimados pelos pacientes e pelos próprios profissionais de saúde, por isso é tão importante ter um método confiável de mensuração como os Monofilamentos de Semmes-Weinstein, além de instrumentos que auxiliem na avaliação da neuropatia periférica como o Questionário de Neurotoxicidade

Induzida por Antineoplásicos (QNI), validado no Brasil, composto de perguntas direcionadas aos pacientes sobre a presença de sintomas típicos de neurotoxicidade.

A presença de neuropatia periférica foi de 20% antes do tratamento, 68% durante e 56% ao finalizar. A neuropatia periférica é uma das complicações mais comuns dos pacientes com mieloma múltiplo em tratamento, podendo ser caracterizada como um aspecto da própria doença em pacientes recém diagnosticados – 1% a 20% – ou como um efeito adverso do tratamento – 37% a 83% (MOREIRA et. al, 2018).

O esquema quimioterápico VDC – bortezomibe associado com dexametasona e ciclofosfamida – foi o mais prevalente (60%); seguido do MPT – melfalano em associação com prednisona e talidomida (20%); CTD – ciclofosfamida em associação com talidomida e dexametasona (12%) e VMP – bortezomibe associado com melfalano e prednisona (8%).

No presente estudo, diferença estatística significativa não foi encontrada entre os esquemas quimioterápicos e a neuropatia periférica após o tratamento. Uma pesquisa que avaliou a neuropatia induzida por bortezomibe identificou incidência de neuropatia periférica em 55% dos pacientes após o término do tratamento (CHEN et. al, 2018).

Drogas neurotóxicas como bortezomibe, ciclofosfamida e talidomida, são utilizadas, na maior parte das vezes, para tratar o mieloma múltiplo. Embora não tenha sido encontrada associação entre o uso dessas drogas e o desenvolvimento da neuropatia periférica, 68% dos participantes fizeram uso de bortezomibe, que pode induzir a neuropatia periférica através da inibição de proteossoma sendo o cordão posterior da medula espinhal o alvo primário, que levaria a uma degradação secundária do nervo periférico (CHEN et. al, 2018).

O quarto estudo, realizado por Simão et. al., foi feito por médicos e enfermeiras e diante da relevância clínica da neuropatia periférica, apresenta uma revisão narrativa da literatura sobre fisiopatologia, manifestações clínicas, impacto, avaliação, diagnóstico, tratamento e prevenção da NPIQ.

Fisiopatologia: definida, geralmente, como uma axoniopatia simétrica e bilateral, em que os corpos celulares dos gânglios da raiz dorsal estariam envolvidos. Derivados da platina – oxaliplatina, cisplatina e carboplatina – podem diminuir o transporte axonal induzindo a apoptose de neurônios sensoriais. Grandes fibras mielinizadas são, de forma geral, as mais afetadas, levando à diminuição da propriocepção e dos reflexos tendinosos.

A oxaliplatina pode causar dois tipos de neuropatia: aguda/reversível e crônica. A neuropatia aguda parece estar relacionada com a liberação do oxalato, capaz de quelar o cálcio extracelular, interferindo na despolarização dos neurônios sensoriais levando a hiperexcitabilidade da membrana. A neuropatia crônica apresenta diversas hipóteses para seu

desenvolvimento, incluindo a de que constantes episódios de neuropatia aguda podem levar a lesões neurais crônicas. Além disso, estudos experimentais demonstram acúmulo de compostos de platina nos corpos celulares dos gânglios da raiz dorsal, resultando em diminuição do metabolismo celular e do transporte axonal.

Os taxanos – paclitaxel, docetaxel e cabazitaxel – são responsáveis pela união dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina, estabilizando-os e evitando sua despolimerização. Isso interfere na reorganização dinâmica fisiológica da rede de microtúbulos que é essencial para funções vitais celulares. A fisiopatologia da indução de neuropatia periférica parece estar relacionada também ao estresse oxidativo induzido por esses fármacos, com apoptose das terminações nervosas, seguida por efeitos nas células de Schwann. O bortezomibe, um inibidor de proteossoma, reduz as fibras mielinizadas e não mielinizadas.

Manifestações clínicas: a ocorrência e a gravidade da NPIQ estão relacionadas com a dose, número de ciclos de tratamento e com a administração antecipada ou concomitante de agentes antineoplásicos neurotóxicos. A presença de alcoolismo e outras doenças, como, por exemplo, diabetes, estão associadas ao maior risco de desenvolvimento de neuropatia periférica e predispõe ao aparecimento desses sintomas mais frequentes e intensos, mesmo com o emprego de doses baixas de antineoplásicos.

A manifestação dos sintomas ocorre, de forma geral, entre o primeiro e o terceiro ciclo, com pico de gravidade no terceiro mês de tratamento. Após o término do tratamento, os sintomas podem não passar, inclusive, podem piorar. Os sintomas acometem os membros inferiores, superiores e região orofacial e os sintomas sensitivos são mais comuns que os motores ou autonômicos. A NPIQ pode ser considerada preditora da dor neuropática, uma vez que pacientes com NPIQ têm três vezes mais propensão de desenvolver dor neuropática após o término do tratamento.

Os sintomas da NPIQ podem evoluir a tal ponto que a pessoa não consiga conviver com eles, sendo necessário reduzir a dose do antineoplásico ou mesmo a suspender o tratamento. Muitos pacientes evitam relatar os sintomas, atrasando o diagnóstico de NPIQ pelos profissionais de saúde.

Impacto: A NPIQ pode interferir nas atividades de vida diária (AVD), na funcionalidade e no comportamento das pessoas com câncer. Um estudo feito com 240 mulheres com câncer de mama e que faziam tratamento com quimioterápicos neurotóxicos, demonstrou relatos frequentes de dificuldades para dirigir, perceber diferenças de textura e temperatura, andar de saltos altos, abotoar uma blusa, pentear os cabelos ou mesmo cozinhar. Outro estudo avaliou 706 pacientes quanto à influência da NPIQ no desenvolvimento de transtornos mentais e do

sono após a quarta semana de tratamento. Quanto maior a gravidade da NPIQ, maior a frequência de ansiedade, depressão e distúrbios do sono. Esses quadros são agravados na presença da dor neuropática.

Diagnóstico e avaliação da NPIQ: o padrão ouro para avaliação da NPIQ é a eletroneuromiografia (ENMG) – método capaz de detectar alterações da condução nervosa, especialmente de fibras mielínicas, definindo o comprometimento neuropático. Porém, a ENMG convencional não detecta neuropatia de fibras finas, podendo não identificar casos de NPIQ restritas a essas. Além disso, esse exame é considerado desconfortável, de alto custo e realizado por especialista em neurofisiologia clínica.

No Brasil, pesquisadores têm estudado o uso dos Monofilamentos de Semmes-Weinstein (MSW) e do Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos (QNIA) na avaliação da NPIQ. QNIA e MSW, através de um estudo transversal, foram aplicados em 87 pessoas em tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico e em 30 controles saudáveis. Houve diferenças significativas entre os grupos para todos os itens avaliados, assim como boa concordância entre os instrumentos.

Tratamento e prevenção: foi avaliado em metanálise, qual era o papel da infusão de cálcio e magnésio na prevenção de NPIQ em pacientes com câncer colorretal em tratamento com oxaliplatina. No estudo, 892 pacientes receberam infusões de cálcio e magnésio e 368 pacientes formavam o grupo controle. A incidência de neurotoxicidade aguda, toxicidade cumulativa e toxicidade tardia grau 3 foi menor no grupo que recebeu cálcio e magnésio. A diferença entre o número de ciclos de oxaliplatina entre os grupos também foi significativa, indicando melhor tolerância ao tratamento pelo grupo experimental.

Não foram encontradas diferenças quanto à sobrevida livre de progressão, à sobrevida global ou à taxa de resposta, mostrando que a administração de cálcio e magnésio não diminuíram a eficácia da quimioterapia. No entanto, outro estudo realizado contraria esses resultados. Não foi demonstrado benefício na administração desses íons, sendo que a neurotoxicidade cumulativa, a neurotoxicidade aguda e as taxas de descontinuação de quimioterapia foram semelhantes entre os grupos.

Em um pequeno estudo controlado, foi realizada a avaliação de venlafaxina na prevenção de NPIQ: um grupo de pacientes recebeu 50mg de venlafaxina 1h antes da infusão de oxaliplatina, seguidos de 37,5mg duas vezes ao dia do 2º ao 11º dia. Foi constatado alívio dos sintomas agudos no grupo experimental (31%) comparados com o grupo que recebeu placebo (5%). Após três meses do tratamento, menos pacientes apresentavam sintomas de neurotoxicidade no grupo venlafaxina (6 versus 39%).

Em um estudo duplo-cego, avaliou-se a eficácia da duloxetina em 231 pacientes com NPIQ induzida por taxanos ou oxaliplatina. Os participantes recebiam uma capsula – 30mg – ao dia durante uma semana e em seguida duas capsulas – 60mg – por dia durante quatro semanas. Os pacientes que faziam tratamento com oxaliplatina tiveram maior benefício quando comparados aos tratados com taxanos. A duloxetina também foi associada à melhora funcional e da qualidade de vida.

Do ponto de vista farmacológico, ainda não existem evidências consistentes sobre a eficácia de estratégias de prevenção da NPIQ. Para o tratamento dos sintomas relacionados à NPIQ, a melhor evidência disponível é a duloxetina. Para o tratamento da dor neuropática, antidepressivos tricíclicos (nortriptilina, amitriptilina) e gabapentina podem ser considerados no contexto da NPIQ.

O quinto estudo, realizado por Costa et. al., foi feito por enfermeiras e incluiu 15 artigos que abordaram os aspectos relacionados às formas de prevenção, manejo, tratamento, intervenções e minimização da NPIQ. Dos 15 estudos selecionados, 14 foram realizados por médicos, da área de Oncologia, e apenas um foi realizado por enfermeiros. Esse dado vai de encontro ao trabalho em questão, uma vez que a maior parte dos artigos incluídos nessa revisão integrativa foram realizados por profissionais da enfermagem.

Cinco publicações ocorreram no Japão, quatro nos Estados Unidos e seis em outros países. Onze estudos foram realizados em instituições de ensino, três em hospitais escolas e um estudo não relatou a instituição onde a pesquisa foi feita. Houve grande variação quanto ao número de participantes nos estudos, de 35 a 300 indivíduos. Doze estudos foram compostos por indivíduos de ambos os sexos, dois com participantes do sexo feminino, relacionados aos cânceres de ovário e mama, e um estudo foi realizado com participantes do sexo masculino.

Dentre os estudos selecionados, as pesquisas realizaram delineamento exploratório, randomizado, comparativo e de coorte. Quanto aos tipos de cânceres, 03 estudos tratavam do câncer colorretal/gástrico, 02 do câncer de pulmão, 02 do câncer de mama, 01 do câncer de ovário, 01 dos tumores sólidos e 07 não especificaram o tipo de câncer envolvido.

Além do tipo de câncer, foram identificados os esquemas quimioterápicos e dos 15 estudos, 11 incluíram o paclitaxel. Esse medicamento foi utilizado como monoterapia em um estudo e a oxaliplatina foi utilizada de forma isolada em três estudos. Cinco estudos utilizaram a associação de carboplatina e paclitaxel, correspondendo ao esquema utilizado com maior frequência. A associação de paclitaxel e oxaliplatina ocorreu em dois estudos e a associação de cisplatina com oxaliplatina, paclitaxel com cisplatina e oxaliplatina e cisplatina com paclitaxel aconteceu em apenas um estudo cada.

Dentre os fatores relacionados à NPIQ, foram identificados: idade avançada – um estudo associou a idade avançada como fator que propiciou o desenvolvimento da NPIQ em pacientes acima de 65 anos e outro estudo associou o aumento do risco de queda com o desenvolvimento de NPIQ em pacientes com idade avançada. Ambos não confirmaram as hipóteses estabelecidas para o estudo; sintomas relacionados à NPIQ – quatro estudos foram descreveram os sintomas associados à NPIQ e o prejuízo no cotidiano dos pacientes em tratamento. Nessas análises dois ou mais quimioterápicos para o tratamento foram utilizados, estando o paclitaxel presente em todos os estudos; quimioterápicos – os quimioterápicos foram selecionados pela grande quantidade de artigos que os envolviam (paclitaxel; oxaliplatina; carboplatina e cisplatina). A neurotoxicidade desses quimioterápicos é alta, fazendo com que os sintomas permaneçam de seis meses a um ano; dose cumulativa – quatro estudos investigaram a dose cumulativa dos quimioterápicos no organismo como agravo da NPIQ. Esses estudos retratam que a toxicidade, em longo prazo, é causada pela dose cumulativa no organismo do paciente, gerando todo processo de lesão nervosa periférica; número de ciclos – foram apresentados quatro ciclos quimioterápicos e o que pôde ser observado é que quanto maior o número de ciclos, maior o grau da neuropatia periférica. O risco de queda foi associado ao número de ciclos e ao quimioterápico utilizado em apenas um estudo; necessidade de interrupção do tratamento – dois estudos apontam que é preciso redução de 25% a 50% da dose do quimioterápico, e dependendo da gravidade dos sintomas pode existir a necessidade de interromper o tratamento; e intervenções – oito estudos realizaram intervenções: um estudo utilizou o Fator Inibidor de Leucemia Humana Recombinante (rhuLIF) com o objetivo de prevenir ou melhorar a NPIQ e outro estudo utilizou a vitamina E para tentar minimizar os efeitos da NPIQ; ambos os resultados dos estudos não foram significativos para a prevenir ou mesmo tratar a NPIQ. Um estudo comparou a eficácia da acupuntura e da cobamamina e conseguiu resultados significativos apenas para a acupuntura. Um estudo avaliou o tratamento com Goshajinkigan (medicina tradicional japonesa) e obteve melhora significativa no grau da NPIQ. Um estudo utilizou o cálcio e magnésio antes e após o uso de oxaliplatina e outro estudo administrou 600mg de ALA via oral em pacientes fazendo tratamento com cisplatina e oxaliplatina, ambos não obtiveram melhora na NPIQ. Um estudo utilizou glutatona 15 minutos antes das sessões de quimioterapia e outro estudo propôs o uso de cetamina 2% + creme amitriptilina 4% para redução das NPIQ, ambos os estudos não alcançaram resultados favoráveis.

O sexto estudo, realizado por Simão et. al., foi feito por profissionais médicos e da enfermagem e incluiu 40 indivíduos que foram avaliados em três momentos: primeiro momento – antes de iniciar o tratamento antineoplásico; segundo momento – entre as semanas nove e

doze nos protocolos que aconteciam a cada 21 dias. No caso de pacientes com câncer de mama que faziam uso do protocolo com doxorubicina e ciclofosfamida (quatro ciclos a cada 21 dias) seguido de 12 sessões semanais com paclitaxel, o seguimento momento foi feito entre as semanas seis e nove do tratamento com paclitaxel; terceiro momento – até 60 dias após término do tratamento ou, em caso de tratamento paliativo, entre as semanas 21 e 24.

Além disso, foram avaliados os perfis sociodemográfico e clínico, mensurada a capacidade funcional, por meio da escala de *performance* ECOG, avaliados os sintomas de ansiedade e depressão, através da escala hospitalar de ansiedade e depressão, avaliada a dor, utilizando o questionário de dor McGill e houve avaliação da NPIQ por meio das seguintes estratégias: autorrelato de sintomas; exame clínico neurológico e utilização do questionário de neurotoxicidade induzida por antineoplásicos (CINQ).

A idade dos participantes do estudo variou de 32 a 80 anos. Houve predomínio do sexo feminino (83,6%), casados (45,5%), com até três filhos (67,3%) e a escolaridade foi baixa, uma vez que a maioria dos participantes não chegaram a completar o ensino médio (72,7%). A maioria se autodenominava católica (50,9%) e houve predomínio daqueles que nunca fumaram (49,1%) e nunca beberam (45,5%).

Quanto ao perfil clínico, a maioria iria iniciar tratamento adjuvante, com paclitaxel (63,6%), sendo o câncer de mama predominante na população (60,4%). A presença de comorbidades foi identificada em 41 (74,1%) pacientes, com predomínio da HAS e índice zero de capacidade funcional ECOG, em que o sujeito é completamente ativo (67,5%). Transtornos de depressão ou ansiedade foram considerados pouco prováveis para a maioria da população. Em relação a diferentes tipos de dor, 60% dos participantes relataram algum tipo de dor, exceto dor neuropática, sete dias antes da primeira avaliação.

Os resultados do exame clínico neurológico não apontaram alterações clínicas significativas ao longo do tempo. Todavia, através do autorrelato, verificou-se que, tanto na segunda quanto na terceira avaliação, 75% da população informou apresentar sintomas de NPIQ. O CINQ evidenciou que 36 pacientes (90%) apresentaram algum grau de NPIQ na segunda avaliação, enquanto 82,5% ainda persistiam com algum grau na terceira avaliação, independentemente do tipo de quimioterápico.

Embora três (7,5%) pacientes tenham melhorado do quadro de NPIQ após o término do tratamento, percebeu-se que, nos demais, houve aumento nos escores dos sintomas para membros inferiores e superiores do CINQ, o que demonstra que mesmo após a interrupção do tratamento, pode ocorrer aumento na intensidade e na frequência dos sintomas em membros inferiores e superiores com consequente e progressivo impacto nas atividades de vida diária.

Ao longo do tratamento, também foi identificado aumento significativo da presença de dor neuropática (42%). Não houve relação entre NPIQ com diferentes características do protocolo adotado, tais como tipo de droga neurotóxica, intervalo entre os ciclos, dose e número de ciclos.

Essa pesquisa demonstra que a NPIQ é um problema incidente em pacientes que realizam tratamento quimioterápico com taxanos e oxaliplatina tanto durante quanto após o tratamento. A maior incidência de sintomas de NPIQ ocorreram na segunda avaliação, ou seja, na semana nove a doze do tratamento, ratificando estudos que mostraram que o pico dos sintomas de neuropatia ocorre entre o primeiro e o terceiro ciclo de tratamento (SIMÃO et. al, 2015).

Nesse trabalho, não houve associação entre diferentes características do protocolo adotado, tais como tipo de droga neurotóxica, intervalo entre os ciclos, dose e número de ciclos, preditores frequentemente citados por diferentes autores (PACHMAN et al, 2016). A escolaridade foi a única preditora de sintomas autorrelatados de NPIQ, uma vez que quanto menor a escolaridade, menor a chance de o paciente relatar espontaneamente sintomas de NPIQ. Desta forma, esse estudo reitera a necessidade de intervenções mais claras e objetivas, utilizando instrumentos que detectem os sintomas da NPIQ, precocemente, em grupos populacionais com baixa escolaridade, prevenindo assim danos neurais graves decorrentes da terapia antineoplásica.

O sétimo estudo, realizado por Adan et. al., foi feito por médicos e avaliou 70 prontuários de pacientes. Dentre os 70 participantes, 69 eram mulheres (98,6%) e 01 era homem (1,4%). Com relação aos dados antropométricos, 31 pacientes (44,3%) estavam com IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m²: sobrepeso; 11 (15,7%) estavam com IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m²: obesidade grau I; 6 (8,6%) apresentaram IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m²: obesidade grau II e 1 (1,4%) apresentou IMC maior do que 40,0 kg/m²: obesidade grau III, durante o tratamento antineoplásico.

Em relação ao tratamento antineoplásico, 45 pacientes (64,3%) receberam tratamento com doxorrubicina e ciclofosfamida, a cada 21 dias por 4 ciclos, mais paclitaxel, após os quatro ciclos, por 12 semanas e 25 pacientes (35,7%) receberam tratamento com doxorrubicina e ciclofosfamida, a cada 21 dias por 4 ciclos, mais paclitaxel, após os quatro ciclos, por 12 semanas e trastuzumabe semanal por 1 ano. Um paciente realizou apenas um ciclo de quimioterapia (1,43%), 42 realizaram dois ciclos (60%), 4 realizaram três ciclos (5,71%) e 23 realizaram quatro ciclos de tratamento (32,86%).

A neuropatia periférica estava presente em 40 pacientes (57,14%), com gravidade grau I em 43,9%, grau II em 36,6% e grau III em 19,5% dos casos. Além disso, 36 diagnósticos de

neuropatia foram realizados no final do primeiro (18) e segundo ciclo (18), correspondendo a 51,42% dos pacientes analisados. A média do IMC nos pacientes que não tiveram neuropatia foi de 25,05 e, nos pacientes que apresentaram neuropatia, foi de 29,10. Dos 22 pacientes que apresentaram um valor de IMC abaixo de 25, ou seja, normal, oito deles (36,36%) apresentaram neuropatia. Já em relação aos pacientes portadores de IMC acima de 25, ou seja, sobrepeso ou obesidade grau I, II ou III (48), a neuropatia ocorreu em 32 deles (66,66%).

A análise estatística mostrou uma correlação positiva entre: presença de neuropatia e valores do IMC, gravidade da neuropatia com o aumento do IMC e presença de neuropatia periférica com o número de ciclos de quimioterapia. Foi encontrada correlação negativa entre a dose de agente quimioterápico e a ocorrência de neuropatia periférica.

Greenlee et al., em 2017, fizeram um estudo prospectivo com uma coorte extensa de mulheres, com diagnóstico recente de câncer de mama invasivo e que receberam tratamento antineoplásico com paclitaxel. Esse estudo identificou que o estilo de vida está intimamente relacionado com o desenvolvimento e persistência dos sintomas da NPIQ. Além disso, pacientes obesos duplicaram o risco de desenvolver NPIQ, quando comparados com pacientes não obesos.

O oitavo estudo, realizado por Vizcaíno et. al., foi feito por profissionais médicos e incluiu 22 adultos diagnosticados com mieloma múltiplo e tratados com bortezomibe no Hospital Universitário Joan XXII. Esse estudo avaliou: informações sociodemográficas, grau de neuropatia (de acordo com os graus de toxicidade da OMS), presença de dor neuropática (escala de Leeds Assesment of Neuropathic Symptoms and Signs – LANSS), caracterização dos sintomas e exame clínico da dor neuropática (Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire – DN4); impacto de dor nas atividades de vida diária (Brief Pain Inventory); incapacidade relacionada à dor (Oswestry Discapacity Index) e ao final do tratamento foram realizadas perguntas sobre quais sintomas eram considerados efeitos adversos pelos pacientes.

A idade média dos participantes do estudo foi 63,8 anos, 50% (11) eram mulheres e 50% (11) eram homens. Dos 22 pacientes incluídos no estudo, metade desenvolveu neuropatia periférica em grau significativo, dos quais: 9 (41%) completaram todo o estudo e 02 foram a óbito antes da conclusão dele. Durante o estudo, 04 pacientes utilizaram talidomida: em um dos casos, o bortezomibe foi substituído pela talidomida em consequência do aparecimento de neuropatia periférica e dor neuropática significativas e nos outros três casos, a combinação do bortezomibe com a talidomida foi realizada desde o início do tratamento, em doses baixas.

Todos os pacientes com NPIQ apresentaram um grau equivalente no estadiamento do mieloma múltiplo, assim como no comprometimento ósseo (presença/ausência de fraturas

patológicas). Onze participantes preencheram os requisitos da OMS para neuropatia periférica e todos apresentaram os sintomas após o 2º ciclo de bortezomibe. Quanto a classificação do grau de neuropatia, 36% dos participantes apresentaram grau 02 e o local de dor mais comum foram os dedos e a planta dos pés (100% dos casos relataram dor nesse local) e, em menor extensão, extremidades superiores, principalmente mãos. Em 03 participantes, nenhum grau significativo de neuropatia foi identificado mesmo após a conclusão de todo o tratamento.

Com relação ao impacto nas atividades de vida diária, o parâmetro mais afetado foi a capacidade de aproveitar a vida, enquanto a deambulação foi o menos afetado e foi observado que quanto maior a neuropatia, maior a incapacidade (30% de incapacidade na neuropatia grau 1 e 67% na neuropatia grau 3). Além do mais, foi observado impacto nas atividades de vida diária mesmo quando a intensidade e o grau de neuropatia eram baixos. É necessário que se faça uma avaliação adequada das diferentes áreas afetadas, como sono, atividade física ou estado emocional permitindo minimizar as repercussões na qualidade de vida do paciente.

A neuropatia periférica e a fadiga foram os principais efeitos colaterais relatados pelos participantes do estudo (78% e 67% respectivamente).

O nono estudo, realizado por Martínez et. al., foi feito por profissionais da área médica e avaliou todos os pacientes que iniciaram tratamento antineoplásico entre 01º de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2016 em um dos cenários do estudo. Todos os pacientes foram avaliados por um farmacêutico que perguntava a respeito da presença de sintomas de neuropatia periférica antes da quimioterapia. Em seguida, essa avaliação era realizada pelo oncologista em conjunto com o farmacêutico. A equipe de pesquisa revisou todos os prontuários médicos, bem como, os relatórios de efeitos adversos antes do início do tratamento quimioterápico, no segundo ciclo e nos ciclos seguintes até o final do tratamento.

As variáveis sociodemográficas, clínicas/farmacológicas e de neurotoxicidade foram buscadas nos prontuários clínicos dos pacientes por estudantes de medicina treinados especificamente para essa tarefa.

Foram incluídos 1551 pacientes entre as quatro cidades cenários do estudo. A média de idade foi de 57 anos e houve predominância do sexo feminino (70,5%). O predomínio do sexo feminino, porque esses medicamentos são amplamente utilizados no tratamento dos cânceres de mama e ovário. A oxaliplatina obteve proporções semelhantes de neuropatia periférica entre os sexos, já que esse medicamento é usado para tratar os cânceres de cólon, reto e estômago. Os principais diagnósticos encontrados foram câncer de mama (33,6%), cólon (11,1%) e estômago (7,7%) e no início da terapia, 279 pacientes tinham câncer em estágio IV.

Para tratar as neoplasias do estudo, o medicamento mais prescrito foi paclitaxel (50,8%), seguido de oxaliplatina (25,6%), docetaxel (18,1%), bortezomibe (6,4%) e ixabepilona (1,3%). A prevalência de neuropatia foi 95,2% para o uso de ixabepilona, 54,5% para oxaliplatina, 50,5% para o docetaxel, 48,9% para o paclitaxel e 43,7% para bortezomibe.

A principal limitação do estudo é pelo fato da avaliação de neuropatia periférica ser avaliada com base em relatos de sintomas e não pela aplicação de escalas padronizadas e validadas, isso pode gerar um diagnóstico subestimado, já que a queixa do paciente não é descrita em todos os casos.

O décimo estudo, realizado por Gutiérrez, Custodio-Cabello e Khosravi-Shani, foi feito por médicos e trata sobre a prevalência e a etiopatogenia da dor neuropática em idosos.

Classificação: a dor neuropática pode ser classificada em três tipos: dor neuropática que envolve o sistema nervoso simpático – afeta o sistema nervoso periférico, mas com alteração autonômica; dor neuropática periférica – afeta o sistema nervoso periférico, porém, não afeta o sistema autônomo e dor neuropática central – afeta o sistema nervoso central.

Patogenia: o agente etiológico pode causar uma lesão primária no nervo ou alterar sua função. Existe a hipótese de que a atividade do nervo ectópico surge depois de um dano no tecido ou após um dano no nervo periférico no gânglio da raiz dorsal ou na lâmina dorsal da medula espinhal. A consequência desse dano é o aumento da sensibilidade, seguida por alguns dias de atividade nervosa espontânea. Esses focos ectópicos na transmissão nervosa podem causar dor espontânea ou paroxismos e evidências sugerem que esses focos se dão devido ao aumento do número dos canais de sódio, resultando em atividade disfuncional do canal.

Esses canais são do tipo tetrodotoxina insensível e são encontrados apenas no tecido neural. Essa hipótese é sustentada pela eficácia dos anestésicos locais e alguns anticonvulsivantes, uma vez que eles bloqueiam os canais de sódio. Alguns trabalhos demonstram que os canais de cálcio dependentes de voltagem também podem ser importantes na modulação da transmissão da dor neuropática.

Sintomatologia/diagnóstico: a dor neuropática é caracterizada pelos pacientes como uma sensação de queimação/esfaqueamento e, de forma geral, é mais intensa à noite. Essa dor tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, já que pode comprometer o desempenho de atividades básicas da rotina, como se vestir e pentear o cabelo. Em pacientes idosos com câncer, o diagnóstico se torna mais difícil, pela dificuldade de comunicação médico-paciente, deficiência cognitiva, crença de que a dor é consequência da idade e medo da dor ser vista como sinal de fraqueza.

Etiologia: as principais causas da dor neuropática em pacientes idosos são: infecciosas – causadas por herpes zoster, principalmente; metabólicas – diabetes mellitus; tóxicas/farmacológicas – quimioterapia e radioterapia; compressivas – metástases vertebrais/hérnia de disco ou traumáticas – pós cirúrgica/amputação. O uso de quimioterapias potencialmente neurotóxicas são a segunda maior causa de dor neuropática em idosos.

Epidemiologia: é difícil estimar a prevalência da dor neuropática, já que a maioria dos estudos que avaliam dor crônica não diferenciam a dor neuropática da dor nociceptiva e aqueles que o fazem, não especificam se a dor neuropática é pura ou mista (associada a dor nociceptiva). Ainda mais difícil é tentar obter informações de estudos que abordam especificamente dor neuropática em idosos, mais precisamente, dor neuropática em idosos com câncer. Nessa revisão, o único estudo que avalia idosos, demonstrou uma prevalência de dor neuropática de 27%. Quando se trata da população como um todo, os números variam de 14-39%, sendo dor neuropática pura em 4-32%.

CONCLUSÃO

A neuropatia periférica é um efeito adverso grave e significativo dos tratamentos quimioterápicos, uma vez que interfere negativamente na qualidade de vida dos pacientes com câncer que já sofrem com as consequências da própria doença. A partir dessa revisão, percebeu-se que o número de estudos que tratam sobre o tema é baixo, porém, ainda assim, a pesquisa contemplou os objetivos propostos e conseguiu responder à questão norteadora. Contudo, identificou-se que é primordial o desenvolvimento de novos estudos, uma vez que ainda não se tem, em todos os ambientes de administração de quimioterapia, profissionais totalmente capacitados e que têm em suas rotinas a aplicação dos instrumentos necessários para diagnosticar a neuropatia periférica. Estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento precisam ser mais amplamente discutidas para que a qualidade da assistência seja melhorada.

REFERÊNCIAS:

ALDOSSARY, S. A. **Revisão sobre farmacologia da cisplatina: uso clínico, toxicidade e mecanismo de resistência da cisplatina.** Biomed Pharmacol Journal. v. 12, n. 1, 2019.

BEIJERS, A. J.; MOLS, F.; VREUGDENHIL, G. **A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration.** Support Care Cancer, v. 22, n. 7, p. 1999-2007, 2014.

BROOME, M. E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: RODGERS, B. L.; CASTRO, A. A. **Revisão sistemática e meta-análise.** 2006. Disponível em: <www.metodologia.org/meta1.PDF>. Acesso em: 01 jan. 2021.

BOTELHO, LLR; CUNHA, CCA; MACEDO, M. **O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais.** Gestão e Sociedade, v. 5, n. 11, pág. 121-136, 2011.

BRITO, F. R. **Neurotoxicidade relacionada ao uso da oxaliplatina.** 2014. 35 f. Monografia (Programa de Aprimoramento Profissional) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2014.

CAPONERO, R.; MONTARROYOS, E. S.; TAHAMTANI, S. M. M. **Post-Chemotherapy neurophaty.** Revista da Dor, São Paulo. v. 17, Suppl. 1, p. 56-58, 2016.

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

CHEN, Y. et. al. **Risk of adverse events associated with front-line anti-myeloma treatment in Medicare patients with multiple myeloma.** Annals of Hematology. v. 97, n. 5, p. 851–63, 2018.

COSTA, T. C. et al. **Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura.** Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo. v. 49, n. 2, p. 335-345, 2015.

FERREIRA, L. C. **Neuropatia periférica induzida por quimioterapia e sua associação com quedas e síndrome das pernas inquietas.** 2018. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2018.

HENRIQUE G. C. F. et al. **Intervenções não farmacológicas no tratamento da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia.** Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 1, Suppl. 28, p. 1-8, 2019.

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. v. 21, n. 4, p. 174-80, 2014.

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

INSTITUTO ONCOGUIA. **Tratamentos do Câncer.** [s. l.], 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=oncoguia_search&utm_term=cancer_tratamentos&gclid=CjwKCAjw6qqDBhB-EiwACBs6xwryADBjpWPftC4qJ5hzFsBlgYpdN1G0W-6LPbRhV2IdO8rRGsin2RoCXisQAvD_BwE>. Acesso em: 20 dez. 2020.

KAMEO, S. Y.; SAWADA, N. O.; SILVA, G. M. **Prevalência de Neuropatia Periférica pós-quimioterapia em pacientes atendidos em um serviço de oncologia: uma análise retrospectiva.** Revista Saúde.com, Bahia. v. 12, n. 2, p. 566-574, 2016.

MARQUES, J. P.; LOPES, G. C. **Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas.** Revista Uningá. Maringá. v. 24, n. 1, p. 56-61, 2015.

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

MOLS, F. et. al. **Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review.** Supportive Care In Cancer, v. 22, n. 8, p. 2261- 2269, 2014.

MONTEROSSO, L. et. al. **Living with multiple myeloma: a focus group study of unmet needs and preferences for survivorship care.** Journal of Patient Experience. v. 5, n.1m p. 6–15, 2018.

MOREIRA M.M. et. al. **Neuropatia periférica em pessoas com mieloma múltiplo.** Acta Paulista de Enfermagem. v. 31, n. 4, p. 439-45, 2018.

PACHMAN D. R. et al. **Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy.** Support Care Cancer. v. 24, n. 12, p. 5059-6, 2016.

RONDINELLI, M. F. C. et al. **5-Fluorouracil induced late peripheral neuropathy. Case report.** Revista da Dor, São Paulo. v. 18, n. 2, p. 178-80, 2017.

SCISCI, N. **Prevalência e características da dor neuropática e neuropatia periférica em doentes submetidos à oxaliplatina para tratamento do câncer colorretal.** 2016. 169p. Dissertação (Mestrado em Ciências – Programa de Neurologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

SERRANO, S. C. et al. **Peculiaridades da dor neuropática na criança.** Revista da Dor, São Paulo. v. 17, supl. 1, 2016.

SIMÃO, D. A. S. et al. **Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice.** Revista da Dor, v. 16, n. 3, p. 215-20, 2015.

SOUZA, F. S. **Prevalência e manifestações clínicas de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em pacientes submetidos ao tratamento oncológico em um hospital escola de Florianópolis.** 2020. 86 p. Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

ZHANG, D. et al. **Paclitaxel: novos usos para um medicamento antigo.** Drug Design, Development and Therapy. v. 8, p. 279-284, 2014.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra final foi composta por 10 estudos relacionados à NPIQ que abordaram todas as questões necessárias para responder à pergunta norteadora do trabalho em questão.

A caracterização dos estudos utilizados nesta revisão integrativa é apresentada no Quadro 3.

O HUSM é um hospital de referência no tratamento do câncer, sendo habilitado como UNACON (Unidade de Alta Complexidade em Oncologia). Durante a residência, foi possível perceber que os pacientes tratados com quimioterapias potencialmente neurotóxicas não faziam nenhum tipo de tratamento para amenizar a NPIQ – por vezes, não tinham sequer conhecimento desse efeito, apenas sofriam com suas consequências. O sofrimento dos pacientes era visível e as complicações extremamente limitantes. A partir dessa percepção, escolhi esse tema de dissertação para compreender melhor a NPIQ e identificar, através de uma revisão integrativa, de qual forma uma equipe multidisciplinar pode contribuir com esses pacientes que já sofrem com os efeitos do próprio câncer.

Quadro 3 – Caracterização dos artigos científicos selecionados nas bases de dados LILACS, SciELO, PubMed/MEDLINE e IBECs que contemplaram os descritores utilizados nessa revisão integrativa sobre NPIQ e seus efeitos no paciente oncológico nos anos de 2015 a 2020.

	Base de dados	Título do Trabalho	Autor (es)	Periódico (volume; número e página)	Ano
ESTUDO 1	<i>SciELO</i>	5-Fluorouracil induced late peripheral neuropathy. Case report.	Marina Flaksman Curi Rondinelli; Ismar Lima Cavalcanti; Odiléa Rangel Gonçalves; Nubia Verçosa.	Revista Dor, São Paulo, 18 (2), 178 – 80.	2017
ESTUDO 2	<i>SciELO</i>	Acupuntura em adultos com Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia: uma revisão sistemática.	Amanda Fonseca Baviera; Karin Olson; Juliana Maria de Paula; Bruna Francielle Toneti; Namie Okino Sawada.	Revista Latino-Americana de Enfermagem, v.27, e3126.	2019
ESTUDO 3	<i>SciELO</i>	Neuropatia periférica em pessoas com mieloma múltiplo.	Maysa Mayran Chaves Moreira;	Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, 31 (4), 439 – 45.	2018

			Andrea Bezerra Rodrigues; Patrícia Peres de Oliveira; Maria Isis Freire de Aguiar; Gilmara Holanda da Cunha; Roberta Marjorie Cunha Pinto; Deborah Francielle Fonseca.		
ESTUDO 4	<i>SciELO</i>	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice.	Delma Aurélia da Silva Simão; Munir Murad; Carolina Martins; Viviane Cristina Fernandes; Karine Marley Captein; Antonio Lúcio Teixeira.	Revista Dor, São Paulo, 16 (3), 215 – 20.	2015
ESTUDO 5	<i>SciELO</i>	Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura.	Talita Cassanta Costa; Miriam Lopes; Anna Cláudia Yokoyama dos Anjos; Marcia Maria Fontão Zago.	Revista de Escola de Enfermagem da USP, São Paulo, 49 (2), 335 – 345.	2015
ESTUDO 6	LILACS	Evolução Clínica e Preditores da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia.	Delma Aurélia da Silva Simão; Mery Natali Silva Abreu; Rodrigo Santiago Gomez; Leonardo Dornas de Oliveira; Raissa Silva Souza;	Revista Brasileira de Cancerologia, 65 (2), e04392	2019

			Tércia Moreira Ribeiro da Silva; Antonio Lúcio Teixeira.		
ESTUDO 7	LILACS	Obesidade como fator de risco para neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento com Paclitaxel.	Luca Bacellar Fernandes Adan; Xaari Wani Medina; Marta Imamura; Christina May Moran de Brito; Linamara Rizzo Battistella; Rebeca Boltes Cecatto.	Revista Acta Fisiátrica, 26 (3), 139 – 143.	2019
ESTUDO 8	PubMed MEDLINE	Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib.	S. Expósito Vizcaíno; J. Casanova-Mollà; L. Escoda; S. Galán; J. Miró.	Sociedade Española de Neurologia, 33 (1), 28 – 34.	2018
ESTUDO 9	PubMed MEDLINE	Prevalencia de neuropatía periférica asociada a quimioterapia en cuatro centros oncológicos de Colombia.	J. W. Martínez; J. C. Sánchez-Naranjo; P. A. Londoño-De los Ríos; C. A. Isaza-Mejía; J. D. Sosa-Urrea; M. A. Martínez Muñoz; J. J. López-Osorio; D. S. Marín-Medina; M. E. Machado-Duque; J. E. Machado-Alba.	Revista de Neurología, 69 (3), 94 – 98.	2019
ESTUDO 10	IBECS	Prevalencia y etiopatogenia del dolor oncológico neuropático en el anciano	Luis Cabezón-Gutiérrez; Sara Custodio-Cabello; Parham Khosravi-Shahi	Revista Española de Geriatria y Gerontología, 51 (3), 159 – 163.	2016

No Quadro 4, são apresentadas informações sobre delineamento de pesquisa, objetivos e considerações finais incluídos nesta revisão.

Quadro 4 – Delineamento e objetivos dos estudos e considerações finais.

	Delineamento da Pesquisa	Objetivos	Considerações Finais
ESTUDO 1 – SciELO	Relato de caso.	Relatar um caso de neuropatia periférica tardia induzida por 5-Fluorouracil atendido na Clínica de Dor com tratamento padrão para dor neuropática.	Apesar da neurotoxicidade do 5-FU ser classicamente associada a um acometimento do sistema nervoso central, os profissionais envolvidos na terapia do paciente oncológico devem estar atentos também para uma possível ligação entre o 5-FU e um quadro de doença desmielinizante periférica.
ESTUDO 2 – SciELO	Revisão sistemática: foram pré-selecionados 607 artigos. Após todos os artigos duplicados serem excluídos, todos os títulos e resumos foram revisados e cinco artigos – quatro estudos de coorte e um estudo quasi-experimental – foram selecionados para serem incluídos no estudo.	Analisar e sintetizar o conhecimento sobre efeito da acupuntura nos sintomas da neuropatia periférica induzida por quimioterapia em adultos com câncer.	A acupuntura parece ser uma intervenção eficaz para o tratamento de alguns adultos com NPIQ e não está associada a nenhum evento adverso. Mais estudos experimentais, com amostras maiores e mais homogêneas, e tratamento durante um período mais longo são urgentemente necessários. Além disso, é importante desenvolver novas abordagens de mensuração para a avaliação dos sintomas de NPIQ e incluir a qualidade de vida como medida de desfecho.
ESTUDO 3 – SciELO	Estudo quantitativo, do tipo documental, realizado em um Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) no Ceará e em um hospital de grande porte habilitado como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) em Minas Gerais.	Investigar a prevalência e incidência de neuropatia periférica relacionada ao tratamento com antineoplásicos de pessoas com mieloma múltiplo bem como a associação entre os esquemas quimioterápicos e a neuropatia periférica após o tratamento.	Espera-se que os resultados obtidos auxiliem na organização de um registro de dados sobre NP em pacientes com câncer, com o objetivo principal de determinar alvos de intervenção, tornando o cuidado mais eficiente e integral.
ESTUDO 4 – SciELO	Revisão narrativa de literatura.	Realizar uma revisão narrativa de literatura sobre a fisiopatologia, manifestações clínicas, impacto, avaliação, diagnóstico, tratamento e prevenção da neuropatia	Reconhece-se que a neuropatia periférica induzida por quimioterapia é uma síndrome frequente e que interfere negativamente no tratamento e na qualidade de vida do paciente com câncer. Fármacos diferentes estão associados a graus

		periférica induzida por quimioterapia.	variáveis de risco, o que mostra sua complexidade neurobiológica. As estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento precisam evoluir sobremaneira no sentido de minimizar a sua ocorrência e a gravidade.
ESTUDO 5 – SciELO	Revisão integrativa, por meio dos estudos da literatura nacional e internacional: com as buscas nas bases de dados, foram pré-selecionados 76 estudos; após realizar leitura de todos os títulos e, posteriormente, a leitura dos resumos, foram selecionados 15.	Revisar e sintetizar o conhecimento sobre as neuropatias periféricas induzidas por quimioterápicos (NPIQ), utilizados no tratamento antineoplásico, buscando subsídios para melhoria da assistência ao paciente oncológico.	Consideramos primordial o desenvolvimento de novas pesquisas que objetivam desenvolver estratégias para prevenção, redução da ocorrência e tratamento da NPIQ. Espera-se que futuras pesquisas possam preencher lacunas identificadas em relação a esta complicação, contribuindo de forma significativa para melhorar a assistência ao paciente oncológico.
ESTUDO 6 - LILACS	Estudo de coorte prospectivo com pacientes com diagnóstico de câncer de mama, ovário ou intestino em tratamento quimioterápico com paclitaxel, docetaxel ou oxaliplatina, realizado em uma unidade de assistência de alta complexidade em oncologia de um hospital universitário público localizado em Minas Gerais.	Avaliar a evolução clínica dos pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico e identificar possíveis preditores clínicos e sociodemográficos para o desenvolvimento da NPIQ.	A baixa escolaridade pode comprometer a capacidade do paciente em relatar os sintomas da NPIQ. Este estudo chama a atenção para a necessidade de utilização de instrumentos específicos para detecção precoce da NPIQ.
ESTUDO 7 - LILACS	Estudo observacional, retrospectivo, que avaliou os prontuários médicos de portadores de câncer de mama em tratamento adjuvante com uso do Paclitaxel no primeiro semestre de 2019, coletando dados referentes a CIPN, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC).	Avaliar a ocorrência de NPIQ entre os pacientes portadores de câncer de mama submetidos ao uso do Paclitaxel (taxol) adjuvante e sua relação com obesidade.	Estudo sugere que a obesidade em pacientes oncológicos pode ser um fator de risco para o surgimento da NPIQ, o que reforça a importância de medidas para perda ponderal de peso e do uso de intervenções precoces da equipe de reabilitação, visando diminuir a prevalência da NPIQ, bem como os impactos funcionais da neuropatia periférica nestes pacientes.

ESTUDO 8 – PUBMED/MEDLINE	Foram convidados para participar do estudo pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo e indicação de bortezomibe endovenoso atendidos no Hospital Universitário Joan XXII de Tarragona.	Identificar e descrever a dor neuropática em um grupo de pacientes com diagnóstico de mieloma múltiplo tratados com bortezomibe e avaliar o impacto da dor nas atividades de vida diária.	Uma avaliação adequada e uma detecção precoce da dor neuropática são essenciais para minimizar o impacto dela na qualidade de vida dos pacientes.
ESTUDO 9 – PUBMED/MEDLINE	Estudo transversal, descritivo, retrospectivo com todos os pacientes de qualquer sexo e idade que iniciaram ciclos de terapia medicamentosa contra qualquer câncer, entre 01° de janeiro de 2015 e 31 de dezembro de 2016 com os medicamentos paclitaxel, docetaxel, bortezomibe, oxaliplatina e ixabepilona em um dos quatro centros clínicos de oncologistas do oeste.	Determinar a prevalência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia na população colombiana.	É necessário estabelecer métodos diagnósticos eficazes e incorporar escalas validadas na avaliação de rotina dos pacientes que recebem esses medicamentos.
ESTUDO 10 – IBECs	Revisão não-sistemática da literatura sobre a prevalência e a etiopatogenia da dor oncológica neuropática em idosos através de pesquisas nas bases de dados Medline, Cochrane e data-base.	Conhecer a prevalência e a etiopatogenia da dor oncológica neuropática em pacientes idosos.	A dor neuropática oncológica tem alta prevalência e causa grande sofrimento, bem como necessidade de analgésicos. A causa principal é o tumor (65%) e os tratamentos recebidos (20%). Limitações de ferramentas de diagnóstico e a ausência de uma etiologia clara de dor neuropática oncológica causam tratamentos inadequados e limitam a possibilidade de estabelecer uma prevalência correta. Nessa revisão, os números variam de 14-39%, sendo dor neuropática pura em 4-32% dos casos. Quando se trata da população idosa, o único estudo que contribuiu nessa revisão foi o que estimou uma prevalência de 27%.

5 CONCLUSÕES

A neuropatia periférica é um efeito adverso grave e significativo dos tratamentos quimioterápicos, uma vez que interfere negativamente na qualidade de vida dos pacientes com câncer que já sofrem com as consequências da própria doença. A partir dessa revisão, percebeu-se que o número de estudos que tratam sobre o tema é baixo, porém, ainda assim, a pesquisa contemplou os objetivos propostos e conseguiu responder à questão norteadora.

REFERÊNCIAS:

ALDOSSARY, S. A. **Revisão sobre farmacologia da cisplatina: uso clínico, toxicidade e mecanismo de resistência da cisplatina.** Biomed Pharmacol Journal. v. 12, n. 1, 2019.

BEIJERS, A. J.; MOLS, F.; VREUGDENHIL, G. **A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration.** Support Care Cancer, v. 22, n. 7, p. 1999-2007, 2014.

BROOME, M. E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: RODGERS, B. L.; CASTRO, A. A. **Revisão sistemática e meta-análise.** 2006. Disponível em: <www.metodologia.org/meta1.PDF>. Acesso em: 01 jan. 2021.

BOTELHO, LLR; CUNHA, CCA; MACEDO, M. **O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais.** Gestão e Sociedade, v. 5, n. 11, pág. 121-136, 2011.

BRITO, F. R. **Neurotoxicidade relacionada ao uso da oxaliplatina.** 2014. 35 f. Monografia (Programa de Aprimoramento Profissional) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2014.

CAPONERO, R.; MONTARROYOS, E. S.; TAHAMTANI, S. M. M. **Post-Chemotherapy neurophaty.** Revista da Dor, São Paulo. v. 17, Suppl. 1, p. 56-58, 2016.

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

CHEN, Y. et al. **Risk of adverse events associated with front-line anti-myeloma treatment in Medicare patients with multiple myeloma.** *Annals of Hematology.* v. 97, n. 5, p. 851–63, 2018.

COSTA, T. C. et al. **Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura.** *Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo.* v. 49, n. 2, p. 335-345, 2015.

FERREIRA, L. C. **Neuropatia periférica induzida por quimioterapia e sua associação com quedas e síndrome das pernas inquietas.** 2018. 78 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, 2018.

HENRIQUE G. C. F. et al. **Intervenções não farmacológicas no tratamento da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia.** *Revista Eletrônica Acervo Saúde,* v. 1, Supl. 28, p. 1-8, 2019.

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.* v. 21, n. 4, p. 174-80, 2014.

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

INSTITUTO ONCOGUIA. **Tratamentos do Câncer.** [s. l.], 2018. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50/?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=oncoguia_search&utm_term=cancer_tratamentos&gclid=CjwKCAjw6qqDBhB-EiwACBs6xwryADBjpWPftC4qJ5hzFsBlgYpdN1G0W-6LPbRhV2IdO8rRGsin2RoCXisQAvD_BwE>. Acesso em: 20 dez. 2020.

KAMEO, S. Y.; SAWADA, N. O.; SILVA, G. M. **Prevalência de Neuropatia Periférica pós-quimioterapia em pacientes atendidos em um serviço de oncologia: uma análise retrospectiva.** *Revista Saúde.com, Bahia.* v. 12, n. 2, p. 566-574, 2016.

MARQUES, J. P.; LOPES, G. C. **Alcaloides como agentes antitumorais: considerações químicas e biológicas.** Revista Uningá. Maringá. v. 24, n. 1, p. 56-61, 2015.

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

MOLS, F. et. al. **Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review.** Supportive Care In Cancer, v. 22, n. 8, p. 2261- 2269, 2014.

MONTEROSSO, L. et. al. **Living with multiple myeloma: a focus group study of unmet needs and preferences for survivorship care.** Journal of Patient Experience. v. 5, n.1m p. 6–15, 2018.

MOREIRA M.M. et. al. **Neuropatia periférica em pessoas com mieloma múltiplo.** Acta Paulista de Enfermagem. v. 31, n. 4, p. 439-45, 2018.

PACHMAN D. R. et al. **Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy.** Support Care Cancer. v. 24, n. 12, p. 5059-6, 2016.

RONDINELLI, M. F. C. et al. **5-Fluorouracil induced late peripheral neuropathy. Case report.** Revista da Dor, São Paulo. v. 18, n. 2, p. 178-80, 2017.

SCISCI, N. **Prevalência e características da dor neuropática e neuropatia periférica em doentes submetidos à oxaliplatina para tratamento do câncer colorretal.** 2016. 169p. Dissertação (Mestrado em Ciências – Programa de Neurologia) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

SERRANO, S. C. et al. **Peculiaridades da dor neuropática na criança.** Revista da Dor, São Paulo. v. 17, supl. 1, 2016.

SIMÃO, D. A. S. et al. **Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice.** Revista da Dor, v. 16, n. 3, p. 215-20, 2015.

SOUZA, F. S. Prevalência e manifestações clínicas de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em pacientes submetidos ao tratamento oncológico em um hospital escola de Florianópolis. 2020. 86 p. Dissertação (Mestrado Profissional) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2020.

ZHANG, D. et al. Paclitaxel: novos usos para um medicamento antigo. Drug Design, Development and Therapy. v. 8, p. 279-284, 2014.