

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE MEDICINA II

MARINA XAVIER REIS

**ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR
QUIMIOTERAPIA – UMA REVISÃO**

São Luis

2016

Marina Xavier Reis

**ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR
QUIMIOTERAPIA – UMA REVISÃO**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão, como
requisito para obtenção do grau Médica.

Orientador: Prof. Dr. João Batista Santos Garcia

São Luis

2016

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Reis, Marina Xavier.

ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA
POR QUIMIOTERAPIA UMA REVISÃO / Marina Xavier Reis. -
2016.

36 f.

Orientador(a): João Batista Santos Garcia.

Trabalho de conclusão de curso (Graduação) - Curso de
Medicina, Universidade Federal do Maranhão, São Luís,
2016.

1. Dor neuropática. 2. Escalas. 3. Neuropatia
periférica induzida por quimioterapia. I. Garcia, João
Batista Santos. II. Título.

Dedico este trabalho a todos os pacientes e familiares que vivem ou viveram as dores do câncer. E também a todos os profissionais que se esforçam para amenizar tais sofrimentos.

Marina Xavier Reis

**ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR
QUIMIOTERAPIA – UMA REVISÃO**

Artigo apresentado ao Curso de Medicina da
Universidade Federal do Maranhão, como
requisito para obtenção do grau de Médica.

Aprovado em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. João Batista Santos Garcia (Orientador)
Universidade Federal do Maranhão

Elizabeth Teixeira Noguera Servín
Universidade Federal do Maranhão

Erica Brandão de Moraes Vieira
Universidade Federal do Maranhão

Lyvia Maria Rodrigues de Sousa Gomes
Universidade Federal do Maranhão

Agradecimentos

Agradeço a minha família, pelo apoio e por sua capacidade de acreditar em mim. A minha mãe, Joseila Inácio Xavier, que não mediu esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida, seu cuidado e dedicação foi que deram, em alguns momentos, a esperança para seguir. Ao meu irmão, Rafael Xavier Reis, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinha nessa caminhada.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes. Em especial Irlane Pereira de Deus Neves e Rhaissa Santos Oliveira, que estiveram comigo desde o início do curso, obrigada pela amizade que tanto me fortaleceu e por fazerem parte dessa conquista. E também a Dalyane Cristina Martins Machado, amiga e companheira de trabalhos, hoje estamos colhendo os frutos do nosso empenho.

Ao meu orientador Prof. Dr. João Batista Santos Garcia que teve paciência na orientação deste trabalho, agradeço pela sensibilidade que o destaca como médico e educador. E também a Prof^a. Ma. Anamada Barros Carvalho pelos conselhos e incentivo. Obrigada pela presença marcante de ambos em minha vida acadêmica /profissional, terei sempre na figura dos senhores a inspiração da médica que pretendo ser.

Agradeço também a todos os meus professores que durante muito tempo me ensinaram e que contribuíram para minha formação.

A Universidade Federal do Maranhão, seu corpo docente, direção e administração pela oportunidade de fazer um curso que sempre desejei e pelo ambiente de ensino acolhedor.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigada.

SUMÁRIO

ARTIGO I: ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA – UMA REVISÃO

RESUMO.....	10
ABSTRACT.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	12
2. CONTEÚDO.....	14
2.1. DOR NEUROPÁTICA PÓS-QUIMIOTERAPIA.....	14
2.2. ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA.....	16
3. CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

Artigo I

**ESCALAS DE AVALIAÇÃO NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR
QUIMIOTERAPIA – UMA REVISÃO**

(Normalizado de acordo com a Revista Dor Pesquisa Clínica e Terapêutica)

ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR
QUIMIOTERAPIA – UMA REVISÃO

PERIPHERAL NEUROPATHY INDUCED BY CHEMOTHERAPY ASSESSMENT
SCALES – A REVIEW

Marina Xavier Reis¹

João Batista Santos Garcia³

¹ Universidade Federal do Maranhão, São Luís, MA, Brasil.

² Universidade Federal do Maranhão, Professor Adjunto, Doutor da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Cuidados Paliativos. São Luís, MA, Brasil.

Endereço para Correspondência: Marina Xavier Reis, Rua Osires, Galileu Residence, apartamento 502- Jardim Renascença, 65075-775 São Luís, MA, Brasil. E-mail: marixreis@hotmail.com

ESCALAS DE AVALIAÇÃO NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA – UMA REVISÃO

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A quimioterapia é o principal tratamento dos tumores malignos, aumentando a sobrevivência dos pacientes com câncer. Uma das suas principais complicações é o desenvolvimento da neuropatia periférica induzida por quimioterápico (NPIQ), de difícil diagnóstico e tratamento. O objetivo desse estudo foi revisar na literatura as principais escalas de avaliação dessa doença e quais delas já foram validadas para o português do Brasil.

CONTEÚDO: Foi realizada uma busca de títulos, resumos e artigos nas bases de dados Pubmed/Medline, LILACS, Scielo e Biblioteca Cochrane. A data inicial não foi limitada e a data final foi 20 de agosto de 2016. Os resultados refletem a escassez de instrumentos de avaliação específicos para a NPIQ e poucos enfatizam as limitações nas atividades de vida diárias decorrentes dessa doença.

CONCLUSÃO: Apesar da limitação de instrumentos para avaliar a NPIQ decorrente do tratamento antineoplásico, existem ferramentas disponíveis na literatura, de fácil aplicação e auxiliam o diagnóstico.

Palavras-chave: neuropatia periférica induzida por quimioterapia, dor neuropática, escalas

PERIPHERAL NEUROPATHY INDUCED BY CHEMOTHERAPY ASSESSMENT SCALES – A REVIEW

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Chemotherapy is the main treatment of malignant tumors, enhancing the survival of cancer patients. One of its main complications is the development of peripheral neuropathy induced by chemotherapy (CIPN), difficult to diagnosis and treat. The aim of this study was to review the literature of the main rating scales of this disease and which of them have been validated for the Portuguese of Brazil.

CONTENTS: Titles, summaries and articles was searched in the following databases: PubMed / Medline, LILACS, Scielo and Cochrane Library. Starting date was not limited and the final date was August 20, 2016. The results reflect the lack of specific evaluation tools for CIPN and few emphasize the limitations in daily life activities resulting from this disease.

CONCLUSION: Despite the limitation of tools to evaluate the CIPN resulting from antineoplastic treatment, there are tools available in the literature, easy to apply and an aid to diagnosis.

Keywords: chemotherapy-induced peripheral neuropathy, neuropathic pain, scales

1. INTRODUÇÃO

O tratamento do câncer envolve a cirurgia, a radioterapia, a quimioterapia, além de terapias alvo-moleculares e hormonioterapia. Avanços no desenvolvimento e na administração da terapêutica antineoplásica, com destaque para a terapia adjuvante, tem permitido o prolongamento da vida dos pacientes com câncer. Entretanto, o custo desse progresso tem sido o aumento da incidência de sintomas relacionados à toxicidade do tratamento afetando, dentre outros, o sistema nervoso, especialmente o sistema nervoso periférico.¹

A neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ) é um comum e sério problema que afeta muitos pacientes oncológicos após receber a quimioterapia. A NPIQ é um vasto conjunto de sintomas subjetivos associados a distribuição anatômica e comprometimento funcional - em que a dor é o fator principal para caracterizá-la - que são relatados pelos pacientes aos médicos. Além de comprometer a qualidade de vida do paciente, pode resultar na redução da dose do quimioterápico, adiamento do tratamento ou descontinuação do mesmo. Apesar da importância da avaliação e acompanhamento clínico da NPIQ, não há ainda concordância sobre a melhor maneira de se avaliar essas alterações, assim como não há um protocolo estabelecido para esta avaliação.^{2,3,4}

Atualmente, não existem terapêuticas preventivas disponíveis, sendo as estratégias baseadas apenas no alívio dos sintomas e na melhora da dor.⁵

Para esta neuropatia, os maiores propósitos de um instrumento de avaliação são: (a) diagnosticar a NPIQ e identificar se há coexistência de outra neuropatia, (b) determinar a intensidade dos sintomas do paciente e o grau de comprometimento funcional, e (c) ter uma forma confiável para medir a resposta do paciente ao tratamento de intervenção.²

Profissionais de saúde tendem a subestimar e não relatar a gravidade e frequência da NPIQ. Portanto, melhores instrumentos são necessários para o tratamento clínico e para a prevenção da neuropatia tóxica e essas ferramentas precisam estar totalmente dentro das propriedades psicométricas de validação.⁵

Esta revisão foi baseada em buscas realizadas nos bancos de dados Pubmed/Medline, LILACS, Scielo e Biblioteca Cochrane. A data inicial não foi limitada e a data final foi 20 de agosto de 2016. Os seguintes descritores foram aplicados: dor neuropática, neuropatia periférica induzida por quimioterápicos, avaliação de dor neuropática, escalas de dor. Para seleção de fontes foram consideradas como critérios de inclusão as bibliografias que abordassem a neuropatia periférica induzida por quimioterapia e conseqüentemente a temática da avaliação através de escalas. O objetivo desse estudo foi revisar na literatura as principais escalas de avaliação dessa doença e quais delas já foram validadas para o português do Brasil.

2. CONTEÚDO

2.1. DOR NEUROPÁTICA PÓS-QUIMIOTERAPIA

A dor é bastante prevalente em pacientes com câncer, sendo relatada por 40 a 70% destes. A maioria das dores em pacientes com câncer resulta de uma das três causas principais: diretamente relacionada ao tumor, indiretamente relacionada ao tumor e relacionada à terapia antitumoral.^{6,7}

Podemos classificar a dor com base em suas características em nociceptiva, neuropática e mista. O termo dor nociceptiva é aplicado quando a dor é decorrente de um dano tecidual, associada a lesão visceral e/ou somática identificável.⁷ A dor neuropática, segundo a nova definição do Comitê de Avaliação do Grupo Especial de Interesse em Dor Neuropática (NeuPSIG) da IASP, é decorrente da consequência direta de uma lesão ou doença afetando o sistema somatossensitivo.^{8,9,10}

Neuropatia relacionada ao câncer pode ser resultado de uma lesão de nervo decorrente de um tumor ou do próprio tratamento. A dor neuropática é uma síndrome comum em pessoas tratadas com câncer, podendo ocorrer mudanças no sistema nervoso periférico, central^{11,12} e autonômico e cada uma pode contribuir para o desenvolvimento da sua cronicidade^{2,13,14,15}.

A dor neuropática provoca sofrimento e incapacidade para muitos pacientes, prejudicando o humor, a qualidade de vida, as atividades de vida diária e seu desempenho no trabalho sendo um importante problema de saúde pública. Sua prevalência varia em torno de 3,3% a 8,2% na população geral.^{8,9,16}, com relatos mais recentes entre 7% a 8%^{17,18} mas sua exata prevalência é incerta, principalmente na população oncológica.^{2,13} Apresenta-se clinicamente com a percepção de sensações anormais, como queimação, agulhadas, choques e picadas, o que se considera sinais

positivos, e a perda da sensibilidade dolorosa, térmica e mecânica em determinadas áreas, o que se considera sinais negativos, além da freqüente ocorrência de parestesia, alodinia e hiperalgesia.¹⁹

A incidência de dor neuropática pós-quimioterapia pode ser variável, mas frequentemente acometem em torno de 30 a 40% dos pacientes recebendo quimioterapia¹², com estimativas mais recentes apontando uma variabilidade mais abrangente de aproximadamente 10 a 100%.¹⁰ Dentre os fatores que podem ter influenciado essa variabilidade destaca-se a técnica de diagnóstico ou os critérios de avaliação da NIPQ.^{20,21}

Dependendo do quimioterápico, a neuropatia pode se apresentar clinicamente com sintomas sensitivos, motores ou ambos. A forma clínica mais comum de apresentação é o comprometimento sensitivo e motor das extremidades, causando parestesias, dormência, dor, fraqueza muscular e disfunção motora periférica.^{1,2,4}

A NPIQ tem significativo impacto na qualidade de vida, interferindo diretamente nas atividades de vida diária (AVD), na funcionalidade e no comportamento das pessoas com câncer.^{22,23}

Quanto pior a gravidade da NPIQ, maior a frequência de ansiedade, depressão e distúrbios do sono, quadros agravados na presença de dor neuropática. Comprometimento cognitivo, não aderência ao tratamento e perda da capacidade de auto-cuidado são descritos.^{24,25}

Um importante dificultador da detecção e da abordagem adequada da NIPQ é o fato de os sintomas associados à toxicidade serem subestimados pelos pacientes, dado o receio de eventual suspensão do tratamento ou da redução de dose

com conseqüente diminuição do seu benefício no controle do câncer. Os profissionais de saúde também podem subestimar a gravidade desses sintomas se não houver um método confiável de mensuração, já que a graduação de algumas ferramentas é feita em termos genéricos e subjetivos como “leve”, “moderado” e “intenso”, sem levar em conta o comprometimento das atividades da vida diária, quando já estão associados a déficits permanentes.^{15,16,26,27,28}

2.2. ESCALAS DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA

I. Escalas do Critério Comum de Toxicidade:

Essas escalas de critérios são utilizadas por médicos e pesquisadores para avaliar como a doença está progredindo, se a mesma afeta na performance de atividades de vida diária do paciente e auxilia também a determinar um tratamento apropriado, tal como o seu prognóstico.

a. Escala da Organização Mundial de Saúde:

Essa escala foi desenvolvida em 1979 com a iniciativa da Organização Mundial de Saúde (OMS), a fim de padronizar as informações fornecidas pelos pacientes, características tumorais, dados radiológicos e laboratoriais, resposta tumoral e a toxicidade relacionada ao tratamento.²⁹

A neuropatia é avaliada na sessão direcionada aos efeitos tóxicos agudos e subagudos da terapia, sendo subdividida em 4 itens: estado de consciência (alerta a coma), sintomas periféricos (nenhum, parestesia e/ou mudanças nos reflexos tendinosos e extensão da perda motora), constipação e dor.²⁹

Estas recomendações já ganharam aceitação internacional, mas sua utilidade na avaliação da NPIQ não foi difundida.⁵

b. *The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Criteria* / Escala da Cooperativa do Grupo Oncológico do Oriente:

Em 1974, a Cooperativa do Grupo Oncológico do Oriente desenvolveu um critério de toxicidade padronizado que tem sido usado com algumas modificações em estudos e publicações do grupo desde então. A escala foi baseada em outros critérios já existentes, na tentativa de ser reproduzido e adaptável a grande variedade de ensaios clínicos envolvendo tumores sólidos conduzidos pela cooperativa.³⁰

Consiste em uma escala largamente utilizada para avaliar funcionalmente um paciente com câncer. É mais simples e mais precisa para uso, mas tem um vocabulário limitado. A sessão da neuropatia periférica da ECOG inclui mais parâmetros do que a escala da OMS tais como sintomas autonômicos (disfunção vesical) e introduziu um importante conceito de perda sensitiva incapacitante.⁵ Outros critérios adicionados foram os efeitos tardios da radioterapia ou combinação de outras modalidades terapêuticas, certos procedimentos cirúrgicos com complicações locais ou pós-operatórias . Essa escala já foi validada para o Brasil.^{5,27,30}

O mesmo grupo também desenvolveu uma escala de performance que avalia como a doença afeta as habilidades de vida diária do paciente. Tem um escore que varia de zero a cinco pontos, permitindo classificar o paciente com o índice 0 (totalmente ativo, capaz de continuar todo o desempenho de pré-doença, sem restrição), 1 (restritos para atividade física extenuante, porém capazes de realizar um trabalho de natureza leve ou sedentária), 2 (completamente capaz para o autocuidado, mas incapaz de realizar quaisquer atividades de trabalho; fora do leito

por mais de 50% do tempo), 3 (capacidade de autocuidado limitada, restrito ao leito ou à cadeira mais de 50% do tempo de vigília), 4 (completamente limitado, não pode exercer qualquer autocuidado; restrito ao leito ou à cadeira) e 5 (morte).³⁰

c. *National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria (NCI-CTC)* / Critério Comum de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer :

Essa escala foi elaborada em 1982 por um Grupo de Oncologistas do Norte dos Estados Unidos e do Canadá que concordaram em estabelecer um conjunto de definições para classificar e graduar a toxicidade do tratamento antineoplásico denominado Critérios Comuns de Toxicidade (CTC). A versão original do CTC continha 49 termos de efeitos adversos agrupados em 18 categorias, cada uma com critérios para graduar a gravidade desses eventos, que variam de 0 (sem efeitos adversos) a 5 (morte relacionada a efeito adverso). Com os anos, os usuários do instrumento notaram a omissão de diversos efeitos, sendo necessário acrescentar mais à lista original, o que resultou em diversas versões independentes criadas por diferentes grupos, gerando confusão e inconsistência. Para complementar a escala, aumentar a acurácia e precisão do CTC, foi criado um comitê com o intuito de revisá-lo e expandí-lo de acordo com as necessidades da época. Nestas escalas, os parâmetros sensitivos e motores foram incluídos, com particular relevância para a interferência na função.^{5,14,31}

Em 1988, o NCI revisou e expandiu o CTC incluindo mais de 260 eventos adversos individuais a respeito de 24 diferentes órgãos ou sistemas fisiológicos. Novamente em 2003 foram acrescentados efeitos cirúrgicos e critérios pediátricos, mais uma mínima mudança foi adaptada para a avaliação da NPIQ.⁵ Essa escala também já foi validada para o português do Brasil.²⁷

d. Escala Ajani:

Baseada nos critérios da OMS, que na época não tiveram uma aceitação uniforme, essa escala foi desenvolvida em 1990 por membros do Grupo de Quimioterapia e do Departamento de Especialidades Médicas e Neuro-Oncologia do Centro Oncológico de Houston.^{2,32} A escala Ajani faz uma lista de reações de toxicidade de acordo com cada órgão e sistema, muito semelhante às outras escalas de Critério Comum de Toxicidade. Mas diferente da escala da OMS que não atribui importância clínica de acordo com o nível de toxicidade, a Ajani reforça que cada grau representa um variação específica da morbidade, aspecto que serve de parâmetro para futuras terapias. A escala é classificada em cinco categorias do grau 0, designando ausência de toxicidade ao grau 5, designando morte por disfunção específica de um órgão ou sistema.³²

Para a avaliação da NPIQ, os sintomas sensitivos e motores foram considerados, além da presença de anormalidades funcionais com ênfase na habilidade para deambular.^{5,32}

Em relação à comparação entre as diferentes escalas do CTC, foram realizados dois estudos comparando as escalas do CTC, concluindo que as mesmas são rápidas e fáceis de serem utilizadas, embora a discordância entre os observadores seja frequente. São muito mais úteis para rastreamento e escolha de quais pacientes necessitam de um exame neurológico do que para uma verdadeira avaliação da extensão e gravidade da NPIQ.^{5,14,31}

II. Escalas de Avaliação Funcional

Várias outras escalas clínicas e questionários estão sendo desenvolvidos com o objetivo de melhorar a avaliação da NPIQ. Essas ferramentas são frequentemente

adaptadas para uma classe específica de fármacos e a qualidade da informação neurológica obtida para uso dessas escalas é muito melhor do que aquelas do CTC, porque enfatiza os sinais e sintomas decorrentes do prejuízo causado por esses compostos. O aumento dos sobreviventes de câncer a longo prazo declara a necessidade da avaliação da qualidade de vida e das limitações funcionais desses pacientes em suas atividades diárias em virtude da gravidade da NPIQ. A utilidade dessas escalas consiste em poder combinar diferentes instrumentos para detectar, graduar e definir a NPIQ associada ao tipo de prejuízo sensitivo. Entretanto, ainda não estão amplamente validadas.⁵ São as seguintes:

a. *Peripheral Neuropathy Scale (PNS) / Escala de Neuropatia Periférica:*

Em 1988, Ostchega et al, desenvolveram um instrumento de auto-relato para descrever os efeitos da NIPQ nas funções diárias, a escala de Neuropatia periférica. A PNS consiste em cinco itens avaliando a presença de parestesia, dor, rigidez muscular e sensação de aperto em mãos e pés, mais três itens direcionados à capacidade funcional. A PNS foi a primeira escala a mensurar a NIPQ, mas tinha muitos problemas que limitavam o seu uso em pesquisas, como expressões que causavam confusão nos pacientes. Além de não incluir sintomas motores, como fraqueza e dor muscular, na avaliação.^{33,34}

Dezesseis anos depois, *Almadrones et al.*(2004) revisaram o PNS e adaptaram-na a outra escala existente, a escala de performance do Grupo de Ginecologia Oncológica, para avaliar a capacidade funcional e a neuropatia periférica em uma população de pacientes com câncer de ovário^{34,35}. A escala neurológica original foi expandida para 11 itens, que avaliam mais profundamente os aspectos

físicos relacionados a NIPQ. O instrumento revisado é melhor designado, mas continua não abrangendo os sintomas neuropáticos de maneira adequada.¹⁵

b. *Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) / Avaliação Funcional da Terapia Oncológica/ Grupo de Oncologia Ginecológica – Neurotoxicidade:*

O instrumento de avaliação funcional de terapia oncológica (FACT) é um conjunto de questões que mede a qualidade de vida de pacientes com câncer e outras doenças crônicas. O instrumento contém mais de 400 itens, sendo que a maioria dos pacientes responde no máximo 50. Em 1998, para determinar o impacto da neurotoxicidade na vida dos pacientes oncológicos, o Grupo de Oncologia Ginecológica (GOG) formulou uma versão, a FACT/GOG-ntx^{35,36}. Este instrumento consiste em um questionário de 38 itens auto-relatados pelos pacientes com dois componentes: 27 itens relacionados à qualidade de vida, o FACT-General (FACT-G), e 11 itens a respeito dos sintomas de neurotoxicidade e sobre o que os pacientes pensam estar especificamente associados a NPIQ, e quais os prejuízos em suas atividades realizadas diariamente³⁶. Esta não é especificamente uma escala funcional, já que os itens envolvem prejuízos e sintomas percebidos pelos pacientes. Esta versão serviu de base para outras escalas que direcionam para uma doença ou quimioterápico específicos.²

c. *Functional Assessment of Cancer Therapy–Taxane (FACT-Taxane)-Avaliação Funcional da Terapia Oncológica –Taxol:*

O FACT-taxane é um instrumento de auto relato desenvolvido para medir a qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes recebendo quimioterapia

contendo taxol. O FACT-taxane consiste na combinação do FACT-General (FACT-G) e a subescala de Taxol.³⁵

O FACT-G tem como base a avaliação funcional da terapia de doenças crônicas, e compreende aspectos que verificam o bem-estar físico, social, emocional e funcional. Enquanto que a subescala Taxol é a junção da FACT/GOG-Ntx e mais cinco itens adicionais, que avaliam sintomas como artralgia, mialgia e descoloração da pele.^{36,37}

Apresenta as mesmas limitações que a FACT/GOG-Ntx, com itens funcionais, limitações nas atividades de vida diária e itens específicos aos sintomas de neurotoxicidade.^{37,38}

d. Questionários de Neuropatia Associado a Oxaliplatina:

O quimioterápico oxaliplatina possui uma distinção em relação aos outros agentes neurotóxicos, por causar não somente neuropatia periférica por dose cumulativa, mas também alodínia térmica reversível. Por este motivo, foi desenvolvido por Leonard et al. um questionário específico para o fármaco (Oxaliplatin Scale) , que é preenchido através de uma entrevista direta com o paciente sobre os sintomas que eles sentem nos membros superiores e inferiores, e na região orofacial.^{39,40} Caso fosse positivo, os pacientes avaliavam a gravidade do sintoma e seu efeito nas atividades da vida diária. Outro questionário também foi desenvolvido e utilizado para avaliar a NPIQ associada a oxaliplatina, entretanto a interpretação dos resultados obtidos com esta escala é complicada pela co-existência de itens descrevendo a duração dos sintomas (com alguma discriminação descritiva entre toxicidade aguda e crônica) e seu impacto nas atividades funcionais.⁵

e. *Scale for chemotherapy-induced long-term neurotoxicity (SCIN)/ Escala para Neurotoxicidade a Longo Prazo Induzida por Quimioterapia:*

Esta escala é um auto-relato breve baseado em três subescalas (neuropatia, fenômeno de *Raynaud* e ototoxicidade com dois itens em cada) propostas como uma escala única refletindo uma neurotoxicidade global. A ototoxicidade é uma forma de neurotoxicidade específica da cisplatina e compreende uma perda da capacidade auditiva a frequências altas (4000-8000Hz) e zumbidos. O SCIN apresenta duas perguntas para avaliar os sintomas de parestesia e dor em extremidades (superiores e inferiores). O fenômeno de *Raynaud* é avaliado através do questionamento se o paciente sofre de dormência ou alteração térmica (frio) nas extremidades. E finalmente, para determinar se há comprometimento auditivo, pergunta-se ao paciente se ele percebeu perda de audição e/ou zumbidos nos ouvidos. Para cada quesito, o entrevistado pode responder 0 (não), 1 (pouco), 2 (moderado) ou 3 (muito). O escore é considerado elevado quando a soma dá maior ou igual à 4.⁴¹

A avaliação da NPIQ usando esta escala é limitada para a ocorrência de dor e formigamento e sua utilidade é questionável como um método de avaliação isolado.⁵

f. *Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)/ Questionário de Neurotoxicidade do Paciente:*

O PNQ é um simples questionário de auto-relato que foi desenhado e desenvolvido pela *BioNumerik Pharmaceuticals, Inc (Frederick Hausheer and Elmer Berghorn)* após uma extensa discussão com estudiosos, médicos e enfermeiros

familiarizados com a NPIQ , a fim de determinar a incidência do prejuízo funcional da NPIQ clinicamente significativa em estudos científicos conduzidos com o intuito de avaliar a eficácia de agentes quimioterápicos. É um questionário para os fármacos taxóis, cisplatina e carboplatina e apresenta uma versão modificada para a oxaliplatina. Além disso, acreditava-se que existia uma avaliação e uma notificação incompleta da NPIQ, por não existirem instrumentos exequíveis na avaliação do prejuízo funcional das atividades de vida diária em pacientes com risco de desenvolver a NPIQ .¹⁴

Este questionário compreende dois itens para identificar a incidência e gravidade dos distúrbios sensitivos e motores. As respostas subjetivas de cada item são graduadas de A (sem neuropatia) a E (neuropatia grave) pelo paciente. Existe uma demarcação específica entre os graus C e D correspondendo a ausência (grau C) e a presença de sintomas (grau maior ou igual a D) que interferem com as atividades da vida diária. Pacientes com sintomas com grau maior ou igual a D são questionados a identificar quais atividades estão afetadas como resultado da terapia.^{2,5,14,15,26,42,43}

O PNQ apresenta perguntas específicas a fim de obter uma informação diretamente do paciente a respeito da incidência e gravidade da NPIQ, usando um ponto de corte entre aquilo que especificamente interfere ou não nas atividades da vida diária.¹⁴

Essa escala está em processo de validação para o português do Brasil pela Equipe de Dor da Universidade Federal do Maranhão.

III. Escalas compostas

As escalas compostas têm sido recentemente propostas para melhorar a acurácia, confiabilidade e efetividade da avaliação da NPIQ . No entanto, apesar de várias vantagens teóricas oferecendo uma avaliação neurológica mais específica, tais instrumentos gastam muito tempo para serem realizados e alguns são de difícil compreensão, segundo pacientes e médicos.⁵

a. **Total Neuropathy Scale (TNS)/ Escore de Neuropatia Total:**

A despeito das limitações mencionadas a respeito das escalas compostas, o Escore de Neuropatia Total (TNS) é de grande interesse e merece ser descrito como um exemplo dessas ferramentas e do seu potencial em pacientes com NPIQ. A TNS é a escala composta mais frequentemente utilizada em NPIQ, permitindo através da investigação de várias características da NPIQ, graduá-la de maneira efetiva sendo extremamente útil em pesquisas clínicas. Por ter uma variedade de escore maior que outras escalas de neurotoxicidade oncológica, que varia de 0 a 40, o TNS é capaz de identificar com mais precisão o estágio de gravidade da NIPQ.⁵

A necessidade de realizar um exame instrumental dificultou seu uso na prática diária, quando uma versão reduzida foi desenvolvida para ser mais facilmente aplicada.^{15,23} Uma população de 428 pacientes com câncer foi avaliada em 11 diferentes centros de pesquisa, através de um estudo multicêntrico. Os resultados do estudo demonstraram que a TNS é uma ferramenta confiável para classificar e identificar a NPIQ, sendo a escala de toxicidade mais conhecida e mais utilizada, e é uma alternativa válida quando o exame neurofisiológico não está disponível.^{1,6} Entretanto, mesmo quando a confiabilidade e a efetividade do seu uso

foi superior à escala desenvolvida pelo CTC, ela não foi elaborada para detectar a ocorrência de dor neuropática no curso da NPIQ e suas propriedades psicométricas são limitadas.⁵

b. *Neuropathic Pain Scale (NPS)/ Pain Quality Assessment Scale (PQAS);*
Escala de Dor Neuropática / Escala de Avaliação da Qualidade da Dor:

A *Neuropathic Pain Scale (NPS)* foi a primeira escala desenhada para avaliar especificamente a dor neuropática.^{45,46} A seleção dos itens da NPS foi baseada na experiência clínica dos autores, e significava incluir os descritores de dor mais frequentemente usados por indivíduos com dor neuropática.⁴⁵ Pesquisas apóiam sua validade para descrever condições de dor neuropática, distinção entre diagnósticos, prever resultados de tratamento e outros sintomas além de detectar efeitos do tratamento.⁴⁴ A NPS tem também mostrado utilidade para identificar a resposta da qualidade da dor aos diferentes tipos de tratamento. Por ser breve, a NPS tornou-se útil nas pesquisas e na prática clínica onde a avaliação da dor neuropática é uma questão significativa. Entretanto, algumas de qualidades de dor que são comuns para pessoas com dor neuropática e não-neuropática não são avaliadas pela NPS.⁴⁵

Desta maneira, Jensen et al. (2006), adicionaram 10 descritores para a NPS a fim de aumentar sua validade de conteúdo na avaliação da dor neuropática e torná-la útil para avaliar também a dor não-neuropática. Os itens específicos adicionados foram “sensível”, “dormência”, “elétrica”, “formigamento”, “irradiada”, “latejante”, “tipo dor de dente”, “pontada”, “aperto” e “em peso”. Além disso, os três itens finais que descrevem o padrão temporal da dor da NPS ficaram mais explicativos. Assim, como o questionário poderia ser utilizado para avaliar tanto a dor

neuropática quanto a dor não-neuropática. Os originadores da escala removeram a palavra *Neuropathic* do nome da escala e denominaram a medida dos 20 itens resultantes de *Pain Quality Assessment Scale (PQAS)* ou Escala de Avaliação da Qualidade da Dor.^{38,45,46,47,48}

Essa escala também se encontra em processo de validação pela equipe de Dor da Universidade Federal do Maranhão com a sua Tradução e Adaptação Transcultural já realizada e publicada.⁴⁹

c. *Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT)*

O instrumento, elaborado pela Dra. Cindy Tofthagen et al em 2011, aborda através de 69 itens, as características multi-dimensionais da NIPQ, incluindo a presença de sintomas neuropáticos, gravidade dos sintomas, distúrbios associados e tempo de sintomas.³³

O CIPNAT contém 36 itens, que avaliam sintomas neuropáticos específicos (sensibilidade ao frio, dores musculares e articulares, dormência e formigamento em mãos e pés, perda de equilíbrio, fraqueza e neuralgia) de acordo com sua ocorrência, gravidade, intensidade e frequência. O paciente é questionado sobre o desenvolvimento de cada sintoma desde o início da quimioterapia. Escores mais elevados na escala dos sintomas correspondem a graus mais elevados da NIPQ.^{33,50}

A escala também avalia com 14 itens o quanto estes sintomas interferem nas atividades diárias usuais e finaliza com uma questão aberta sobre lesões consequentes a presença de sintomas.³³

Dentro dos itens, 19 deles não são pontuados no escore do CIPNAT, pois são descritos com o objetivo de capturar informações sobre a localização anatômica

específica de certos sintomas, período do dia em que ocorrem com mais gravidade e quando os sintomas são mais severos após o ciclo de quimioterapia.³³

A aplicação do CIPNAT é recomendada antes, durante e após o término do tratamento quimioterápico com agentes neurotóxicos, com a finalidade de rastrear e acompanhar o desenvolvimento e/ou agravamento da NPIQ. Esse instrumento foi validado em 2015 no Brasil pela equipe da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.⁵⁰

3. Conclusão

Apesar da limitação de instrumentos para avaliar a NPIQ decorrente do tratamento antineoplásico, por se tratar de sintomas subjetivos e influenciados por alguns fatores, existem ferramentas disponíveis na literatura, de fácil aplicação e que auxiliam no diagnóstico. O uso desses instrumentos é a alternativa mais segura para avaliar a NPIQ, uma vez que essas escalas estão validadas e demonstram ser confiáveis.

Referências

1. Malik B, Stillman M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 8(1):56-65; 2008.
2. Cleeland CS, Farrar JT, Hausheer FH. Assessment of Cancer- Related Neuropathy and Neuropathic Pain. *The Oncologist.* Vol15 (Suppl 2): 13-18; 2010.
3. Stubblefiel MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *JNCCN.* Sep 7 Suppl 5: S1-S8; 2009.
4. Shimosuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K et al. Feasibility and validity of the patient neurotoxicity questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer.* 17:1483-91; 2009.
5. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Mattavelli L, Susani E, ;Alber-Ti P, Cortinovis D, Bidoli P. Chemoterapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: A critical revision of the currently available tools. *European Journal of Cancer.* Vol 46: 479-494; 2010.
6. Caraceni A, Brunelli C, Martini C, Zecca E, De Conno, F. Cancer Pain Assessment in Clinical Trials. A Review of the Literature (1999-2002). *Journal of Pain and Symptom Management.* Vol 29 (5): 507-519; 2005.
7. Minson FP, Garcia JBS, Oliveira Junior JO ; Siqueira JTT, Jales Junior LH. II Consenso Nacional de Dor Oncológica. 1. ed. São Paulo-SP: Grupo Editorial Moreira Jr.; V. 1. 176p; 2011.
8. Bouhassira D, Attal N. Diagnosis and assessment of neuropathic pain: The saga of clinical tools. *Pain.* 152: S74-S83; 2011.

9. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Cruccu G et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*. 152(1): 14-27; 2011.
10. Naleschinski D, Baron R, Miaskowski C. Identification and treatment of neuropathic pain in patients with cancer. *Pain Clinical Updates*; Vol XX. Issue 2; 2012.
11. Kannarkat G, Lasher EE, Schiff D. Neurologic Complications of Chemotherapy Agents. *Current Opinion in Neurology*. Vol 20: 719-725; 2007.
12. Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemo-therapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies. *European Journal of Cancer*. Review. Vol 44: 1507-1515; 2008.
13. Paice JA. Mechanisms and Management of Neuropathic Pain in Cancer. *The Journal of Supportive Oncology*. Review. Vol1:107-120; 2003.
14. Hausheer FH, Shilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy- Induced Peripheral Neuropathy. *Seminars in Oncology*. Vol 33: 15-49; 2006.
15. Takemoto A, Ushijima K, Honda K, Wada H, Terada A, Imaishi H, Kamura T. Precise evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy the visual analogue scale: a quantitative and comparative analysis of neuropathy occurring with paclitaxel-carboplatin and docetaxel-carboplatin therapy. *Int J Clin Oncol*. Vol. 17: 367-372; 2012.
16. Gilron I, Watson PN, Cahill CM, Moulin DE. Neuropathic pain: a practical guide for the clinician. Review. *CMAJ*. 175 (3): 265-275; 2006.

17. Vieira EBM, Garcia JBS, Silva AAM, Araújo RLTM, Jansen RCS, Bertrand ALX. Chronic pain, associated factors, and impact on daily life: are there differences between the sexes? *Caderno de Saúde Pública*. Vol. 28 (8): 1459–1467; 2012a.
18. Vieira EBM, Garcia JBS, Silva AAM, Araújo RLTM, Jansen RCS, Bertrand ALX. Prevalence, Characteristics, and Factors Associated with Chronic Pain with and Without Neuropathic Characteristics in São Luís, Brazil. *Journal of Pain and Symptom Management*. Vol. 44 (2): 239- 251; 2012b.
19. Mick G, Baron R, Correa-Llanes G, Hans G, Mayoral V, Frías X et al. Is an easy and realible diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Current Medical Research & Opinion*. 1-10; 2014.
20. Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue. *Neurol*. 2(25): 116-31; 2010.
21. Postma TJ, Heimans JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ann Oncol*. 11:509-13; 2000.
22. Tofthagen C. Patient perceptions associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical journal of oncology nursing*. 14:E22–28; 2010.
23. Speck RM, Demichele A, Farrar JT, Hennessy S, Mao JJ, Stineman MG, Barg FK. Scope of symptoms and self-management strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients. *Support Care Cancer*. 20(10):2433-9; 2012.
24. Sarna L, Padilla G, Holmes C, Tashkin D, Brecht ML, Evangelista L. Quality of life of long-term survivors of non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*. New York, v. 20, n. 13, p. 2920-2929; 2002.

25. Hong JS, Tian J, Wu LH. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. *Curr Oncol.* 21(4):174-80; 2014.
26. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, Ohsumi S, Makino H, Katsumata N, Kuranami M, Suemasu K, Watanabe T, Hausheer, F.H. Taxane-induced Peripheral Neuropathy and Healthy-related Quality of Life in Postoperative Breast Cancer Patients Undergoing adjuvant Chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* Vol 20: 3355-3364; 2012.
27. Saad ED, Hoff PM, Canelós RP, Katz A, Novis YAS; Pitrocola M, Hamerschlak N, Tabacof J, Gansl RC, Simon SD. Critérios Comuns de Toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Revista Brasileira de Cancerologia.* Vol 48 (1): 63-96; 2002.
28. Ferreira KASL; William Junior NW, Mendonza TR, Kimura M, Kowalski LP, Rosenthal DI, Cleeland CS. Tradução para a Língua Portuguesa do M.D. Anderson Symptom Inventory- head and neck module (MDASI-H&N). *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço.* Vol 37 (2): 109-113; 2008.
29. Organização Mundial de Saúde. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. WHO Offset publication No. 48, Geneva: WHO; 1979.
30. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 5(6):649-655; 1982.
31. National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Versão 4.02. Department of Health and Human Services, EUA, 2009.

32. Ajani JA, Welch SR, Raber MN, Fields WS, Krokoff IH. Comprehensive criteria for assessing therapy-induced toxicity. *Cancer Invest* 8: 147–159; 1990.
33. Toftthagen CS, Mcmillan SC, KIP KE. Development and psychometric evaluation of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tool. College of Nursing University of South Florida, 2008.
34. Ostchega Y, Donohue M, Fox N. High-dose cisplatin-related peripheral neuropathy. *Cancer Nursing*, 11(1), 23-32; 1988.
35. Almadrones L, Mcguire DB, Walczak J R, Florio CM, Tian C. Psychometric evaluation of two scales assessing functional status and peripheral neuropathy associated with chemotherapy for ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *Oncology nursing forum*. 31:615–623; 2004.
36. Calhoun E A, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. *International Journal of Gynecological Cancer*, 13(6), 741-748; 2003.
37. Cella D, Peterman A, Hudgens S, Webster K, Socinski MA. Measuring the side effects of taxane therapy in oncology: the functional assessment of cancer therapy-taxane (FACT-taxane). *Cancer*. 98: 822-31; 2003.
38. Wampler MA, Miaskowski C, Hamel K, Byl N, Rugo H, Topp KS. The Modified Total Neuropathy Score: A Clinically Feasible and Valid Measure of Taxane-

- Induced Peripheral Neuropathy in Women Breast Cancer. *Journal Support Oncology*. Vol 4 (8): W9-W16; 2006.
39. Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, Fioravanti S, Harold N, Schule B And Thomas RT: Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 5: 116, 2005.
40. Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, Fioravanti S, Harold N, Schule B And Thomas RT: Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 5: 116, 2005.
41. Oldenburg J, Fossa SD, Dahl AA- Scale for chemotherapy-induced long-term neurotoxicity (SCIN): Psychometrics, validation, and findings in a large sample of testicular cancer survivors. *Qual Life Res* 15:791-800, 2006.
42. Kuroi K, Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Ohsumi S, Watanabe T, Bain S, Hausheer FH. A Questionnaire Survey of Physicians' Perspectives Regarding the Assessment of Chemotherapy- induced Peripheral Neuropathy in Patients with Breast Cancer. *J Clin Oncol*. Vol 38 (11): 748-754; 2008.
43. Kuroi K, Shimozuma K, Ohashi Y, Hisamatsu K, Masuda N, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Ohsumi S Hausheer FH. Prospective Assessment of Chemotherapy – induced Peripheral Neuropathy due to Weekly Paclitaxel in Patients with Advanced or Metastatic Breast Cancer (CSP-HOR 02 study). *Support Care Cancer*. Vol 17: 1071-1080; 2009.

44. Galer BS, Jensen MP. Development and Preliminary Validation of a Pain Measure Specific to Neuropathic Pain: The Neuropathic Pain Scale. *Neurology*. Vol 48: 332-338; 1997.
45. Jensen MP, Galer BS, Gammaitoni AR, Lin CP. The Pain Quality Assessment Scale (PQAS) and Revised Pain Quality Assessment Scale (PQAS-R): Manual and User Guide. Mapi Research Trust website(<http://www.mapi-trust.org>);2010.
46. Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Oleka N, Nalamachu SR, Galer BS. The Pain Quality Assessment Scale: Assessment of Pain Quality in Carpal Tunnel Syndrome. *The Journal of Pain*. Vol. 11: 823-832; 2006.
47. Victor TW, Jensen MP, Gammaitoni AR, Gould EM, White RE, Galer BS. The Dimensions of Pain Quality: Factor Analysis of the Pain Quality Assessment Scale. *Clin J Pain*. Vol 24 (6): 550-555; 2008.
48. Waterman C, Victor TW, Jensen MP, Gould EM, Gammaitoni AR, Galer BS. The Assessment of Pain Quality: An Item Response Theory Analysis. *The Journal of Pain*. Vol 11(3): 273-279; 2010.
49. Carvalho AB, Garcia JBS, Silva TKM, Ribeiro JVF. Tradução e Adaptação Transcultural da *Pain Quality Assessment Scale (PQAS)* para a Versão Brasileira. *Revista Brasileira de Anestesiologia*. Vol 66(1): 94-104; 2016.
50. Zandonai AP. Adaptação transcultural e validação do instrumento Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool(CIPNAT) para o Brasil. Ribeirão Preto. Tese [Doutorado em Ciências] – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da USP; 2015.