

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 Hörner

Como citar este artigo:

RIGO, LUCAS; CONRAD, LUCIANE; RESTELATTO, MÁRCIA T. R.; CETOLIN, SIRLEI 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: carolquintcastro@gmail.com

Formação Profissional:

Formada em Farmácia pela Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) que fica na cidade de Santa Maria, Rio Grande do Sul, Brasil, Especialista em Gestão e Atenção Hospitalar com ênfase em Hemato-Oncologia pela UFSM, Especialista em Farmácia Hospitalar e Clínica pela UNINTER, especialização em andamento em Oncologia e Hematologia na UNINTER e Mestranda em Ciências da Saúde pela UFSM.

Filiação Institucional: Universidade Federal de Santa Maria

Endereço para correspondência:

Rua: Avenida Roraima n°: 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

Conflito 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 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 (vimblastine, 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 ONCOLOGIA 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 recaptção 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.

MÉTODO

Para o presente estudo foi utilizado o método de revisão integrativa da literatura, utilizando estudos nacionais e internacionais. 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?”; 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 Nervoso Periférico” e “Quimioterapia”.

Primeiramente, a escolha dos artigos foi feita através da leitura do título e resumo e após de acordo com a análise do texto na íntegra. Os autores realizaram a pesquisa em conjunto, não havendo divergência entre eles. 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. No Quadro 1 estão resumidas as características de cada um dos artigos selecionados e no Fluxograma 1 é apresentada a estatística de busca de cada base de dados.

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 1.

Quadro 1 – Caracterização dos artigos científicos selecionados nas bases de dados LILACS, SciELO, PubMed/MEDLINE e IBECs nos anos de 2015 a 2020.

	Base de dados	Título do Trabalho	Autor (es)	Periódico (volume; número, página, ano)	Considerações Finais
ESTUDO 1	SciELO	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.	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	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.	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	Neuropatia periférica em pessoas com mieloma múltiplo.	Maysa Mayran Chaves Moreira; Andrea Bezerra Rodrigues; Patrícia Peres de Oliveira; Maria Isis Freire de Aguiar; Gilmara Holanda da Cunha; Roberta Marjorie Cunha Pinto; Deborah Francielle Fonseca.	Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo, 31 (4), 439 – 45, 2018.	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	Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice.	Delma Aurélia da Silva Simão; Munir Murad; Carolina Martins; Viviane Cristina Fernandes; Karine Marley Captein; Antonio Lucio Teixeira.	Revista Dor, São Paulo, 16 (3), 215 – 20, 2015.	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	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.	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	Evolução Clínica e Preditores da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia.	Delma Aurélio 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 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 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.	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 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.	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	Prevalencia de neuropatia 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.	É necessário estabelecer métodos diagnósticos eficazes e incorporar escalas validadas na avaliação de rotina dos pacientes que recebem esses medicamentos.
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 Geriátria y Gerontología, 51 (3), 159 – 163, 2016.	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%.

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.

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.

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. A média de idade dos participantes foi de 62,7 anos e 64% eram do sexo masculino. 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. Quanto aos tipos de tratamentos realizados, constatou-se que a maioria (56%) foi submetida à teleterapia 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) e a presença de neuropatia periférica foi de 20% antes do tratamento, 68% durante e 56% ao finalizar. O esquema quimioterápico VDC – bortezomibe associado com dexametasona e ciclofosfamida – foi o mais prevalente (60%).

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.

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. 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

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.

Impacto: A NPIQ pode interferir nas atividades de vida diária (AVD), na funcionalidade e no comportamento das pessoas com câncer. 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 Neuroxicidade Induzida por Antineoplásicos (QNIA).

Tratamento e prevenção: 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 duloxetine. Para o tratamento da dor neuropática, antidepressivos tricíclicos (nortriptilina, amitriplina) 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. 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. 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. 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 consumiram bebidas alcoólicas (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 – escala de performance – 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 75% da população informou apresentar sintomas de NPIQ. O questionário de neurotoxicidade induzida por antineoplásicos (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.

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 doxorubicina 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 doxorubicina 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 encontrado correlação negativa entre a dose de agente quimioterápico e a ocorrência de neuropatia periférica.

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. 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. 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 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%) e 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.

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 pelo vírus herpes zoster, principalmente; metabólicas – diabetes mellitus; tóxicas/farmacológicas – quimioterapia e radioterapia; compressivas – metástases vertebrais e hérnia de disco ou traumáticas – pós-cirúrgica e 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%.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

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 Aperfeiçoamento Profissional) – Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2014.

CAPONERO, R.; MONTARROYOS, E. S.; TAHAMTANI, S. M. M. Post-Chemotherapy neuropathy. *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=can-

cer_tratamentos&gclid=CjwKCAjw6qqDBhB-EiwACBs6xwryADBjpWPftC4qJ5hzFsBlgYpdN1G0W-6LPbRhV2ldO8rRG-sin2RoCXisQAvD_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.