Paula Braz Malieno

Avaliação sensitiva de doentes com câncer colorretal tratados com oxaliplatina

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade

São Paulo

2016

Paula Braz Malieno

Avaliação sensitiva de doentes com câncer colorretal tratados com oxaliplatina

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Malieno, Paula Braz
Avaliação sensitiva dos doentes com câncer colorretal tratados com oxaliplatina / Paula Braz Malieno. -- São Paulo, 2016.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.
Orientador: Daniel Ciampi Araujo de Andrade.

Descritores: 1.Neoplasias colorretais 2.Oxaliplatina 3.Doenças do sistema nervoso periférico 4.Dor 5.Medição da dor 6.Inquéritos e questionários 7.Quimioterapia

USP/FM/DBD-231/16

DEDICATÓRIA

Aos meus pais pelo incentivo e apoio.
Aos mestres que a vida me presenteou conhecer e com os quais pude aprender um pouco do que sei hoje.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus, Pai Supremo, que busco sempre ter como centro de minha vida, me guiou, proporcionou treinamentos inimagináveis e me fez enxergar que sozinhos não vamos a lugar nenhum.

À minha família.

Ao meu orientador, Dr. Daniel Ciampi de Andrade, por ter acreditado em mim.

Às enfermeiras e colegas, Daniella Parravano, Antonia Lillian e Valquíria Silva.

À Dra. Alexandra Zandonai, pelo exemplo, ajuda e carinho.

Ao Dr. Ricardo Galhardoni pela ajuda com os dados estatísticos.

À enfermeira Nathalia Scisci, colega de empreitadas.

Ao Grupo de Dor HCFMUSP, pelas aulas, reuniões e exemplo dos membros, que enriqueceram meu conhecimento e inspiraram.

Ao Dr. Paulo Hoff e Comissão de ética do Instituto do Câncer (ICESP) pela autorização da realização do estudo em suas dependências bem como toda a equipe de Pesquisa Clínica, em especial às enfermeiras Elaine longo e Valdelania Lamounier.

Ao Prof. Ricardo Nitrini, coordenador do Programa de Pós-Graduação do Departamento de Neurologia pela oportunidade para a realização desta pesquisa.

A Prof Silvia Siqueira, Dra. Camila Dale e Dr. Ricardo Galhardoni, pelas críticas, comentários e sugestões durante o exame de qualificação.

À Sra. Thais Figueira, secretária do Programa de Pós-graduação do Departamento de Neurologia, pela atenção dispensada.

A todos os doentes que aceitaram fazer participar desta pesquisa.

Normas adotadas:

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:
Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação d dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras e quadros

1. INTRODUÇÃO **18**

2. OBJETIVOS **20**

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO 20

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS 20

3. REVISÃO DA LITERATURA **21**

3.1 CÂNCER: EPIDEMIOLOGIA NO MUNDO E NO BRASIL 21

3.2 CÂNCER COLORRETAL: EPIDEMIOLOGIA, FATORES DE RISCO, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO 22

3.3 TRATAMENTO PARA O CÂNCER COLORRETAL 27

3.3.1 QUIMIOTERAPIA 28

3.3.2 EVENTOS ADVERSOS DA QUIMIOTERAPIA 30

3.3.3 O CÂNCER E A DOR 31

3.3.4. OXALIPLATINA: DA BANCADA A CLÍNICA 35

3.4 NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA (NPIQ): PREVALÊNCIA, CONCEITO E CLASSIFICAÇÃO 38

3.4.1 MECANISMO FISIOPATOLÓGICO 30

3.5 DOR NEUROPÁTICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA (DNIQ) 32

3.6 TESTE QUANTITATIVO DE SENSIBILIDADE (TQS) 35

3.6.1 APLICAÇÃO CLÍNICA DO TQS 36

3.6.2. APLICAÇÃO CLÍNICA DO TQS EM OUTRAS CONDIÇÕES DOLOROSAS 37

4. CASUÍSTICA E MÉTODO 59

4.1 CASUÍSTICA 59

4.2 FLUXOGRAMA NO MODELO "CONSORT" DO RECRUTAMENTO, INCLUSÃO, EXCLUSÃO E AVALIAÇÃO DOS DOENTES 60

4.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DO SUJEITO DE PESQUISA 61

4.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DO SUJEITO DE PESQUISA 61

4.5. MÉTODO 62

4.5.1. DESENHO E AMOSTRA DO ESTUDO 62

4.5.2 PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO 63

4.5.3 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO 63

4.6 PROCEDIMENTO DO TQS 67

4.7. ANÁLISE DOS DADOS 68

5. RESULTADOS 70

5.1. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E VARIÁVEIS RELACIONADAS AO HISTÓRICO DE SAÚDE 70

5.2. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS AVALIADAS PELOS QUESTIONÁRIOS DE DOR E OS QUESTIONÁRIOS PARA DOR NEUROPÁTICA 72

5.3 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO DO TQS 77

5.3.1. LIMIARES DE DETECÇÃO AO ESTÍMULO MECÂNICO E TÉRMICO (FRIO E QUENTE) 78

5.3.2. LIMIARES DE DOR AO ESTÍMULO MECÂNICO E TÉRMICO (FRIO E QUENTE) 79

5.3.3. ESTÍMULOS SUPRALIMIARES PARA HIPERALGESIA MECÂNICA E TÉRMICA (QUENTE E FRIO) 81

5.3.4. ALODÍNIA MECÂNICA DINÂMICA 82

5.3.5. SOMAÇÃO TEMPORAL (WIND UP) 83

5.3.6. LIMIARES DE DETECÇÃO VIBRATÓRIO 83

6. DISCUSSÃO 89

6.1. DISCUSSÃO DAS VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E VARIÁVEIS RELACIONADAS AO HISTÓRICO DE SAÚDE 89

6.2. DISCUSSÃO DAS VARIÁVEIS AVALIADAS PELOS QUESTIONÁRIOS DE DOR E OS QUESTIONÁRIOS PARA DOR NEUROPÁTICA 90

6.3.DISCUSSÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS PELO TESTE QUANTITATIVO SENSITIVO 93

6.3.1. DISCUSSÃO DOS LIMIARES DE DETECÇÃO MECÂNICA E TÉRMICA (FRIO E QUENTE) 93

6.3.2. DISCUSSÃO DOS LIMIARES DE DOR PELO ESTÍMULO MECÂNICO E TÉRMICO (FRIO E QUENTE) 95

6.3.3. DISCUSSÃO DOS SUPRALIMIARES PARA HIPERALGESIA MECÂNICA E TÉRMICA (FRIO E QUENTE) 97

6.3.4 DISCUSSÃO DA ALODÍNIA MECÂNICA 98

6.3.5. DISCUSSÃO DA SOMAÇÃO TEMPORAL (WIND UP) 98

6.3.6. DISCUSSÃO DOS LIMIARES DE DETECÇÃO VIBRATÓRIO 99

7. IMPLICAÇÕES PARA ENFERMAGEM 103

8. CONCLUSÃO 105

9. ANEXOS 107

REFERÊNCIAS 132

LISTA DE ABREVIATURAS

≥: Maior ou igual a

A.C.: Antes de Cristo

AE: Evento adverso

BPI: Inventario breve de dor

CCR: Câncer colorretal

CEA: Antígeno carcinoembriônico CTC:

Guia de critérios de toxicidade CTEP:

Avaliação de tratamento de câncer D.C.:

Depois de Cristo

DN4: Questionário de dor neuropática

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DNIQ: Dor neuropática induzida por quimioterapia

DRG: Gânglios da raiz dorsal

ECOG: *Eastern cooperative oncology group* p*erformance status*

EORTC QLQ-C30: Organização europeia para pesquisa e tratamento do câncer

FOLFIRI: FOL- Ácido folínico, F - Fluorouracil, IRI – Irinotecano

FOLFOX: FOL- Ácido folínico, F - Fluorouracil, OX - Oxaliplatina

HADS: Escala hospitalar de ansiedade e depressão

HCG: Gonadotrofina coriônica humana

IASP: Associação internacional para o estudo da dor

ICD: Indice de classificação da dor

IL-1β: Interleucina 1 beta

ISDN: Inventário de sintomas de dor neuropática

KPS: *Karnofsk performance status scale*

McGill: Questionário de dor McGill

NADIR: Tempo decorrido entre a administração da droga e a constatação do menor valor de contagem hematológica

NCI-CTC-AE: Critérios comuns de toxicidade do câncer

NPIQ: Neuropatia periférica induzida por quimioterapia

Ox: Oxaliplatina

PCS: Escala de catastrofismo associado à dor

RNA: Ácido ribonucleico RSC:

Retossigmoidoscopia SFM:

Síndrome fibromiálgica SUS:

Sistema único de saúde

TCLE: Termo de consentimento livre-esclarecido

TNF: Fator de necrose tumoral

TNM: Tumor, nódulos e metástases

TNS: *Total neuropathy score*

TQS: Teste quantitativo sensibilidade

TRP: Canais potencial receptor transientes

VAS: Escala visual analógica

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. ESTADIAMENTO DO CÂNCER COLORRETAL. 26

QUADRO 2. MEDICAÇÕES USUALMENTE UTILIZADAS PARA TRATAR DNIQ 44

QUADRO 3. RESUMO DOS ESTUDOS LEVANTADOS SOBRE TQS E NPIQ. 51

QUADRO 4. SÍNTESE COMPARATIVA ENTRE O PRESENTE ESTUDO E OS DISPONÍVEIS NA LITERATURA CIENTÍFICA. 101

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. DISTRIBUIÇÃO DOS PARTICIPANTES DE ACORDO COM IDADE, RENDA INDIVIDUAL E FAMILIAR, SEXO, ESTADO CIVIL, SITUAÇÃO DE TRABALHO, ESCOLARIDADE, RELIGIÃO E ETILISMO EM NÚMERO ABSOLUTO (N) E PORCENTAGEM (%). 71

TABELA 2. AVALIAÇÃO DOS PARTICIPANTES COM MÉDIA, DESVIO PADRÃO E GRAU DE SIGNIFICÂNCIA OBTIDOS POR TESTES DE ASSOCIAÇÃO DOS QUESTIONÁRIOS BPI, MCGILL BREVE, DN4, NPSI, TNS, HADS E EORTC-QLQ-C30 DE ACORDO COM AS VISITAS DE AVALIAÇÃO BASAL, TÉRMINO DO TRATAMENTO E SEGUIMENTO..... 76

TABELA 3. DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS PADRÕES DOS VALORES DOS LIMIARES PARA DETECÇÃO DOS ESTÍMULOS MECÂNICOS, FRIO, QUENTE, LIMIARES DE DOR COM ESTÍMULOS MECÂNICO, FRIO, QUENTE, HIPERALGESIA MECÂNICA, AO FRIO E AO QUENTE, ALODÍNEA MECÂNICA DINÂMICA, A SOMAÇÃO TEMPORAL E LIMIARES DE DETECÇÃO VIBRATÓRIO NA MÃO ESQUERDA E OS GRAUS DE SIGNIFICÂNCIA REFERENTE A VISITA BASAL, VISITA TÉRMINO DE TRATAMENTO E VISITA SEGUIMENTO..... 85

TABELA 4. DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS PADRÕES DOS VALORES DOS LIMIARES PARA DETECÇÃO DOS ESTÍMULOS MECÂNICOS, FRIO, QUENTE, LIMIARES DE DOR COM ESTÍMULOS MECÂNICO, FRIO, QUENTE, HIPERALGESIA MECÂNICA, AO FRIO E AO QUENTE, ALODÍNEA MECÂNICA DINÂMICA, A SOMAÇÃO TEMPORAL E LIMIARES DE DETECÇÃO VIBRATÓRIO NA MÃO ESQUERDA E OS GRAUS DE SIGNIFICÂNCIA REFERENTE A VISITA BASAL, VISITA TÉRMINO DE TRATAMENTO E VISITA SEGUIMENTO COMPARADOS A UM GRUPO DE VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS..... 86

TABELA 5. DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS PADRÕES DOS VALORES DOS LIMIARES PARA DETECÇÃO DOS ESTÍMULOS MECÂNICOS, FRIO, QUENTE, LIMIARES DE DOR COM ESTÍMULOS MECÂNICO, FRIO, QUENTE, HIPERALGESIA MECÂNICA, AO FRIO E AO QUENTE, ALODÍNEA MECÂNICA DINÂMICA, A SOMAÇÃO TEMPORAL E LIMIARES DE DETECÇÃO VIBRATÓRIO NO PÉ ESQUERDA E OS GRAUS DE SIGNIFICÂNCIA REFERENTE A VISITA BASAL, VISITA TÉRMINO DE TRATAMENTO E VISITA SEGUIMENTO 87

TABELA 6. DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS E DESVIOS PADRÕES DOS VALORES DOS LIMIARES PARA DETECÇÃO DOS ESTÍMULOS MECÂNICOS, FRIO, QUENTE, LIMIARES DE DOR COM ESTÍMULOS MECÂNICO, FRIO, QUENTE, HIPERALGESIA MECÂNICA, AO FRIO E AO QUENTE, ALODÍNEA MECÂNICA DINÂMICA, A SOMAÇÃO TEMPORAL E LIMIARES DE DETECÇÃO VIBRATÓRIO NO PÉ ESQUERDA E OS GRAUS DE SIGNIFICÂNCIA REFERENTE A VISITA BASAL, VISITA TÉRMINO DE TRATAMENTO E VISITA SEGUIMENTO COMPARADOS A UM GRUPO DE VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS 88

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. ESTRUTURA QUÍMICA DA OXALIPLATINA DE ACORDO COM BLEIBERG (1996). 36

FIGURA 2. FLUXOGRAMA NO MODELO CONSORT DO RECRUTAMENTO, INCLUSÃO, EXCLUSÃO E AVALIAÇÃO DOS DOENTES. 60

RESUMO

MALIENO PB. *AVALIAÇÃO SENSITIVA DE DOENTES COM CÂNCER COLORRETAL TRATADOS COM OXALIPLATINA* [DISSERTAÇÃO]. SÃO PAULO: FACULDADE DE MEDICINA. UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO; 2016.

A avaliação sensitiva de pacientes tratados com oxaliplatina tem se tornado objeto de estudo, pelo fato deste medicamento causar como efeito colateral, uma neuropatia periférica com características sensitivas, imediatamente após início da infusão. Sintomas que causam restrições nas atividades de vida diárias e na qualidade de vida do paciente durante o tratamento. Para uma melhor compreensão do mecanismo das alterações sensitivas, atualmente tem se utilizado o teste quantitativo da sensibilidade (TQS), que através da mensuração quantitativa dos limiares de detecção aos estímulos quente, frio e de vibração, nos concede um perfil para melhor relacionar com as possibilidades de manejo ou tratamento. Neste estudo propomos uma análise da através do TQS e de instrumentos que quantificam e qualificam a neuropatia, a dor neuropática e suas características. **Objetivos:** Descrever de forma prospectiva as alterações de sensibilidade exteroceptiva somática causadas pelo uso da oxaliplatina em doentes com câncer colorretal. **Métodos:** Foram incluídos 110 doentes (média 55 anos) com câncer colorretal que realizaram tratamento antineoplásico com oxaliplatina por seis meses, e foram avaliados por mais seis após a quimioterapia. Os pacientes realizaram avaliação sensitiva com TQS e responderam questionário sócio demográfico e questionários específicos para dor e neuropatia na visita basal (VB), ao término da quimioterapia (VT) e novamente após 6 meses de seguimento (VS). **Resultados:** Os questionários de dor e neuropatia mostraram seu início e as suas características, na qual foi evidente a dor com características neuropáticas na visita término do tratamento em 21,7% dos participantes manifestada pela dormência, choque elétrico, alfinetadas e agulhadas e a sensibilidade ao frio. As principais alterações demonstradas pelo TQS foram: nos limiares de detecção mecânica; aumento dos limiares dolorosos térmicos; diminuição da hiperalgesia mecânica; diminuição do limiar de detecção vibratória na mão e aumento no pé. O TQS indicou alterações entre os participantes do estudo e o grupo de voluntários saudáveis em algum momento das avaliações. **Conclusão:** Os pacientes com câncer colorretal submetidos ao tratamento com oxaliplatina cursam com dor com características neuropáticas que interferem em suas atividades diárias. O TQS caracterizou as principais alterações relacionadas ao início do tratamento, término do tratamento e durante o seguimento. As comparações com voluntários saudáveis sugerem que a presença da neoplasia e outras comorbidades são capazes de causarem alterações no TQS.

Descritores: Neoplasia colorretal, oxaliplatina, doença do sistema nervoso periférico, dor, medição da dor, quimioterapia

ABSTRACT

Malieno PB. *Sensory evaluation of patients with colorectal cancer treated with oxaliplatin* [Dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo”, 2016.

Sensory evaluation of patients treated with oxaliplatin has become an object of study, because this medication cause as a side effect, peripheral neuropathy with sensory characteristics, immediately after start of infusion. Symptoms that cause restrictions in daily activities and in the patient's quality of life during treatment. For a better understanding of the mechanism of sensory changes, currently it has used quantitative sensitivity testing (QST). That by the quantitative measurement of thresholds to warm stimuli, cold and vibration, gives us a profile to better relate to the possibilities of management or treatment. In this study we propose an analysis by QST and tools to quantify and qualify neuropathy, neuropathic pain and its features. **Objectives:** To describe prospectively the somatic exteroceptive sensitivity changes caused by the use of oxaliplatin in patients with colorectal cancer. **Methods:** We included
110 patients (mean 55 years) with colorectal cancer who underwent anticancer treatment with oxaliplatin for six months and were evaluated for six after chemotherapy. Patients underwent sensory evaluation with QST and answered sociodemographic questionnaire and specific questionnaires for pain and neuropathy at baseline, at the end of chemotherapy (visit six months) and again after 6 months of follow-up (visit twelve months). The instruments used were reduced McGill Pain Questionnaire (MPQ), Inventory symptoms of neuropathic pain (ISDN), Brief Pain Inventory (BPI-Brief Pain Inventory) Questionnaire neuropathic pain 4 (DN4), hospital scale of anxiety and depression (HADS**).** **Results:** The pain questionnaires and neuropathy showed its beginning and its characteristics, which was evident pain with neuropathic characteristics in the end visit of treatment in 21.7% of participants manifested by numbness, electric shock, pins and needles and sensitivity to cold. The main changes demonstrated by QST were in mechanical thresholds; painful increase in thermal thresholds; reduction in mechanical hyperalgesia; reduction of vibration detection limit for the hand and foot increases. The QST indicated changes between the study participants and the group of healthy volunteers at some point of the evaluations. **Conclusion:** Patients with colorectal cancer undergoing treatment with oxaliplatin occur with pain with neuropathic characteristics that interfere with their daily activities. QST characterized the major changes related to the start of treatment, end of treatment and during follow-up. Comparisons with healthy volunteers suggest that the presence of neoplasia and other comorbid conditions are capable of causing changes in the QST.

Descriptors: Colorectal neoplasms, oxaliplatin, disease of the peripheral nervous system, pain, pain measurement, chemotherapy

1. INTRODUÇÃO

A dor neuropática (DN) é a dor causada por uma lesão de estruturas sensitivas do sistema nervoso periférico (SNP) ou sistema nervoso central (SNC), sendo uma das mais incapacitantes e o seu tratamento é um dos mais desafiadores (Teixeira, 2005; Bouhassira et al., 2008).

No Reino Unido, em 2006, o primeiro estudo populacional relatou uma prevalência de dor de 8% com características neuropáticas; em 2008 a França realizou um estudo com uso de um questionário para rastreio de dor neuropática (DN4-interview), que estimou a prevalência de dor com características neuropáticas em torno de 7%, e por fim, o Canadá, em 2009, utilizando o mesmo instrumento do estudo da França, identificou que 17,9% da dor crônica era de ordem neuropática (Vieira et al., 2012).

No Brasil, a prevalência de dor crônica varia de 28% a 41% na população brasileira (Dias et al., 2009; Sa et al., 2009). Em um estudo epidemiológico recente, que utilizou a versão completa do questionário DN4 e realizado em São Luís do Maranhão, identificou que a dor era neuropática em 23% dos portadores de dor crônica (Vieira; Posso; Ferreira, 2012).

Várias são as situações clínicas relacionadas à dor neuropática, o diabetes, a hanseníase, a síndrome do túnel do carpo, a dor crônica pós-operatória, a neuropatia pós-herpética (NPH), o câncer bem como o seu tratamento (Teixeira, 2005).

O câncer, no Brasil, é a causa de dor entre 46% a 92% dos pacientes, de 12% a 29% indiretamente relacionada ao câncer, e em 5% a 20% relacionada ao tratamento antineoplásico (BRASIL, 2001).

O câncer colorretal, em especial, utiliza no tratamento quimioterápico, a oxaliplatina, uma das drogas mais empregadas no tratamento do câncer gastrointestinal. A sua principal toxicidade é neurológica, dentre as complicações a mais marcante é a neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) que pode evoluir para quadros crônicos dolorosos, caracterizada por parestesia, hiporreflexia, menos frequentemente, por perda sensitiva ou motora e disfunção neurovegetativa (Ferreira; Caponero; Teixeira,
2008).

Desta forma, o presente estudo se propôs a através do TQS, caracterizar o perfil sensorial apresentado pelos pacientes que foram submetidos ao tratamento quimioterápico com Oxaliplatina, e analisar as alterações de sensibilidade apresentadas pela DN e NPIQ.

Assim, a caracterização sensorial pode auxiliar, em uma melhor compreensão dos mecanismos da DN e da NPIQ e, colaborar no direcionamento de um tratamento mais individualizado. Além disso, a caracterização é fundamental para a instituição de tratamento da DN baseada em mecanismos.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

- Descrever de forma prospectiva as alterações de sensibilidade exteroceptiva somática causadas pelo uso da oxaliplatina em doentes com câncer colorretal.

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar e mensurar a dor e, se esta apresenta características neuropáticas através de questionários validados para a população brasileira;

- Caracterizar com o teste quantitativo de sensibilidade os pacientes com neoplasia colorretal antes de iniciarem o tratamento quimioterápico com Oxaliplatina (visita basal), no término do tratamento (visita término, após seis meses) e realizar o seguimento (visita seguimento, seis meses após o término do tratamento);

- Confrontar o teste quantitativo de sensibilidade realizados nos pacientes com neoplasia colorretal submetidos ao tratamento quimioterápico com oxaliplatina com um grupo de voluntários saudáveis;

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Câncer: Epidemiologia no Mundo e no Brasil

O câncer é um importante problema de saúde pública mundial, quer seja nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento (Guerra et al., 2005; Ministério da Saúde, 2006).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima para o ano 2030, 27 milhões de casos novos de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas vivas/anualmente com câncer (Ministério da Saúde, 2011; (Ministério da Saúde, 2016).

Atualmente é a segunda causa principal de morte nos Estados Unidos, e deve superar doenças cardíacas como a principal causa de morte nos próximos anos. As taxas de morte por câncer têm diminuído nas últimas duas décadas. No geral, o risco de morrer de câncer diminuiu 22% entre 1991 e 2011. Regionalmente, o progresso tem sido mais rápido no Nordeste, entre os quais as taxas de mortalidade caíram de 25% para 30%, e mais lento no Sul, 35onde taxas diminuíram cerca de 15% (Siegel et al., 2015).

No Brasil são 600 mil novos doentes por ano, 60% têm o diagnóstico já com a doença em estado avançado, quanto aos fatores de risco a alimentação representa 35% e o tabagismo 30% (Ministério da Saúde, 2016).

Para o biênio de 2016 e 2017, estima-se 596.070 casos novos da doença (incluindo pele não-melanoma). Os tipos de maior incidência serão: pele não melanoma, próstata, traqueia/brônquio e pulmão, cólon/reto, estômago e cavidade oral para os homens; para as mulheres pele não

melanoma, mama, cólon/reto, colo do útero, traqueia/brônquio e pulmão e estômago (Ministério da Saúde, 2016).

Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma, seja responsável por 175.76 mil casos novos, e será o mais incidente na população brasileira. Secundariamente, prevê para os demais tipos de tumor: próstata 61.200 mil casos novos, mama feminina 57.960 mil casos novos, cólon e reto 33 mil, pulmão 28.220 mil casos novos, estômago 20.520 mil e colo do útero 23.290 mil casos novos (Ministério da Saúde, 2016).

Segundo a OMS, a distribuição de mortes pelo câncer não é homogênea, e por isso cabe direcionar a atenção, para a exposição a fatores ambientais – vinculados a urbanização – como a dieta e o estilo de vida (Garofólo et al., 2004).

3.2 Câncer Colorretal: epidemiologia, fatores de risco, diagnóstico e estadiamento

O câncer do intestino ou câncer colorretal (CCR) é a segunda causa de nos Estados Unidos (EUA). O número estimado de casos novos nos homens foi de 70.820 mil e nas mulheres foi de 63.670 mil; a estimativa de mortes é para os homens de 26.020 mil e para as mulheres de 23.170 mil (Siegel et al., 2016).

Segundo o INCA, as estimativas para o Brasil em 2016 válidas também para 2017, o número estimado de casos novos do CCR, para os homens foi de 16.660 mil e para as mulheres foi de 17.620 mil; sendo as regiões de maior

incidência a sudeste e a sul do país (Ministério da Saúde, 2016).

Os fatores de risco relacionados ao desenvolvimento da doença são: idade, sexo masculino, pólipos colônicos, história individual/familiar, fatores de risco alimentar (consumo exagerado de carne vermelha e gorduras) e fatores de risco relacionados ao estilo de vida adotado (obesidade, tabagismo, sedentarismo e diabetes mellitus), colite ulcerativa, doença de crohn (Mihajlović et al., 2013; Saragiotto et al., 2013).

O consumo de frutas e vegetais foi considerado fator protetor em alguns trabalhos epidemiológicos. O consumo de fibras, apesar de ser considerado fator protetor, ainda não foi confirmado como tal em um grande estudo controlado (Mihajlović et al., 2013).

A história familiar é outro fator de risco para desenvolvimento do câncer colorretal. como síndromes hereditárias - a síndrome de Lynch ou síndrome hereditária de câncer colorretal não poliposo (HNPCC) é a mais comum, e a síndrome de polipose adenomatosa familiar (FAP), com risco de até 100% de desenvolver CCR (Saragiotto et al., 2013).

O câncer colorretal não costuma apresentar sintomas nos estádios iniciais, o que pode dificultar sua detecção precoce. Dentre os sintomas mais comuns estão: dor abdominal, alteração do hábito intestinal, hematoquezia ou melena, bem como, fraqueza, anemia, perda de peso. Conforme a localização, os tumores do cólon direito cursam com anemia, devido à perda sanguínea assintomática; os tumores do cólon esquerdo alteram o hábito intestinal devido a obstrução, originária da consistência endurecida das fezes e do menor diâmetro do cólon. Alguns sintomas menos comuns são as fístulas para bexiga (causa infecção de repetição e/ou eliminação de fezes pela urina), vagina ou

pele (Nebuloni et al., 2013).

As metástases à distância são frequentes no fígado, pulmões e peritônio. Metástases em ossos e sistema nervoso central (SNC) são raras (Habr-Gama et al., 2005).

Cerca de 95% dos tumores malignos do cólon são representados pelos adenocarcinomas, com múltiplos graus de diferenciação, o restante é representado por carcinomas epidermóides, carcinomas de pequenas células, carcinóides, tumores adenoescamosos e, raramente, sarcomas e linfomas. A variante minucinosa (10% adenocarcinomas), é mais comum nos jovens, e dissemina-se pela cavidade peritoneal, a variante em anel de sinete tende a envolver a submucosa, e ocorre em aproximadamente 1% dos casos de adenocarcinoma (Guimarães, 2008).

A detecção precoce é considerada fundamental para manejo dos tumores de cólon na atualidade, a Sociedade Americana do Câncer recomenda a triagem a partir dos 50 anos (Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011). O teste padrão é a colonoscopia, na sua indisponibilidade, opta-se pela pesquisa de sangue oculto nas fezes, retosigmoidoscopia (RSC), teste de DNA nas fezes e/ou enema baritado (Hoff et al., 2011).

O diagnóstico do CCR é realizado por meio da biópsia durante a colonoscopia (a retossigmoidoscopia é insuficiente, já que a presença de tumores sincrônicos pode chegar a 5%) (Associação Médica Brasileira, Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2011).

O estadiamento, consiste em uma avaliação quanto à extensão

anatômica e à presença de metástases. Após o conhecimento da extensão e dimensão exata da doença é possível, realizar o plano de tratamento mais adequado. Pode ser cirúrgico, realizado segundo a avaliação do cirurgião que realizou a ressecção, ou clínico, respaldado por meio do exame físico, do toque retal, colonoscopia, raio X simples e de tórax, das tomografias de tórax/abdome e pelve, provas de função hepática e renal (bioquímica do sangue), e dosagem do carcinoembrionário (CEA) (Guimarães, 2008; Hoff et al., 2011; Bonassa et al., 2012). Para o CCR o estadiamento primordial é o cirúrgico, sendo a melhor oportunidade para se estabelecer o prognóstico individual (Hoff et al.,2011).

Desta forma, o **Quadro 1**, apresenta o sistema de classificação TNM, que atende aos critérios de descrição da extensão anatômica da doença, compreendendo o T (extensão do tumor primário), o N (ausência ou presença e a extensão de metástase nos linfonodos regionais) e o M (ausência ou presença de metástases à distância) (Ministério da Saúde, 2004). O número de linfonodos é um dos fatores prognósticos importantes. Em pacientes com linfonodos negativos, um mínimo de 12 linfonodos deve ser reportado (Hoff et al., 2011).

Segue:

- **TX:** tumor não-avaliável
- **Tis:** carcinoma in situ
- **TI:** tumor infiltra a submucosa
- **T2:** tumor infiltra a muscular própria
- **T3:** tumor infiltra até a subserosa ou gordura perirretal
- **T4:** tumor invade outros órgãos ou estruturas e/ou perfura o peritônio

visceral

- **N0:** sem metásteses linfonodais
- **N1:** metástases em 1 a 3 linfonodos regionais
- **N2:** metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
- **M0:** sem metástases a distância
- **M1:** metástases a distância

Quadro 1. Estadiamento do câncer colorretal.

Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	TI-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-2	NI	M0
IIIB	T3-4	NI	M0
IIIC	Qualquer T	N2	M0
IV	Qualquer T	Qualquer N	MI

FONTE: TNM Classificação de Tumores Malignos, INCA, 2004

A sobrevida para este tipo de neoplasia é considerada boa, quando for diagnosticada em estágio inicial. A taxa de sobrevida global em cinco anos varia entre 40% e 50%, não sendo observadas grandes diferenças entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (Ministério da Saúde, 2008).

3.3 Tratamento para o câncer colorretal

O tratamento cirúrgico é a escolha para a maioria dos tumores colorretais, cerca de 90% dos paciente com câncer de cólon (Lacy et al., 2008). O objetivo do tratamento cirúrgico é a ressecção ampliada do segmento colônico comprometido, incluindo a remoção dos linfonodos na área de drenagem do mesmo. A extensão da ressecção é determinada pelo suprimento sanguíneo e a distribuição locorregional dos linfonodos. A ressecção deve incluir 5 cm de cólon de cada lado do tumor, apesar da margem comumente ser maior devido a ligadura arterial e isquêmica. O número de linfonodos ressecados durante a cirurgia revela a qualidade do procedimento, devendo ocorrer no mínimo a remoção de 12 linfonodos (Saragiotto et al., 2013).

O tratamento quimioterápico, consiste na utilização de agentes químicos, isolados ou em combinação, com intuito de combater a doença. É uma modalidade de tratamento sistêmico da doença, que permite o tratamento também de metástases não detectáveis (Bonassa et al., 2012).

Pode ser aplicado conforme a finalidade:

- Curativa: quando é o tratamento definitivo para a doença, como nos linfomas, leucemias, tumores germinativos.
- Adjuvante: a sua aplicação após um procedimento cirúrgico tem a finalidade de aumentar a chance de cura. Pode estar ou não associado à radioterapia, Por exemplo, no câncer mama, pulmão, colorretal, melanoma.

Deve ser iniciada no máximo, entre 30 e 60 dias do pós-operatório. Sua

finalidade e aumentar o intervalo livre de doença e a sobrevida global do paciente. Tem longa duração, de 6 a 12 meses, para quimioterapia não hormonal e 60 meses para hormonioterapia (Ministério da Saúde, 2015)

- Neoadjuvante: é realizado antes do tratamento curativo, com finalidade de diminuir a agressão no procedimento cirúrgico e dimunuir o risco de doença a distância. Por exemplo, nos câncer de mama, pulmão, cabeça e pescoço.
- Paliativa: a finalidade é proporcionar a paliação dos sintomas da doença, proporcionar qualidade de vida. Pode ou não prolongar a vida. Como nos tumores metastáticos em geral.

Conforme exposto e devido as diversas modalidades de tratamento para o CCR, é importante comentar que o tratamento de primeira-linha, consiste na terapia estabelecida como padrão, ou seja, o meio mais favorável de tratamento. Enquanto que, o tratamento de segunda ou terceira-linha (podendo ter mais linhas a depender do tipo de doença) é aquele empregado quando não há resposta ao tratamento padrão (Guimarães; Rosa, 2008).

3.3.1 Quimioterapia

Os pacientes com adenocarcinoma de cólon, estadios 0 e I, tem indicação de ressecção cirúrgica exclusiva e apresentam probabilidade de cura de 90% (Hoff et al., 2011). Os pacientes com estádio II, não possuem indicação direta para adjuvância. Há necessidade de classificá-los em baixo risco e alto risco, para então se definir o tratamento. Os seguintes critérios relacionados ao

tumor devem ser avaliados: 1) contagem de linfonodos menor 12; 2) tumor pouco diferenciado; 3) invasão perineural ou vascular ou linfática; 4) estágio pT4 (estadiamento pelo exame anatomopatológico); 5) apresentação clínica de oclusão ou perfuração intestinal. A presença de pelo menos um dos itens apresentados deve ser considerada, no momento da indicação ou não do tratamento adjuvante. O paciente classificado como alto risco, tem indicação para receber tratamento adjuvante com 5FU ou combinado com Oxaliplatina, pois contribui no aumento da sobrevida global de 5 anos em 2 a 3% (Schmoll et al., 2012).

A definição por um esquema de monoterapia ou combinado (com Oxaliplatina) deve considerar a idade e comorbidades do paciente (Hoff et al., 2011).

A quimioterapia tem por princípio aumentar a sobrevida global, associando-se a este benefício um incremento na qualidade de vida com a estabilização da doença (Grothey et al., 2008; Seymour et al., 2007).

Estão indicadas as quimioterapias baseadas em fluorouracil e leucovorim ou capecitabina associados com oxaliplatina ou irinotecano para pacientes com câncer de colón metastático. Os esquemas considerados como primeira linha são baseados nos esquemas FOLFOX e FOLFIRI, que usam oxaliplatina e irinotecano, respectivamente (Andre et al., 2009).

Até recentemente, o fluoruracil era o único tratamento sistêmico efetivo para o CCR. O ácido folínico (leucovorin) pode potencializar o efeito do fluoruracil, por isso são utilizados em conjunto. A associação de fluoruracil e ácido folínico (FL) reduz o tamanho do tumor em 50% ou mais (resultado objetivo) em aproximadamente 20% dos doentes com CCR avançado e

prolonga a mediana de sobrevida de aproximadamente 6 meses (somente com a cirurgia) para 11 meses. Quando utilizado na adjuvância, após ressecção completa do tumor que atingiu os linfonodos regionais (estadio III), FL aumenta a probabilidade de permanecer livre de doença, por cinco anos, de 42% para 58% e a sobrevida global em 5 anos, de 51% para 64%. O uso do FL em adjuvância, em doentes sem comprometimento de linfonodos regionais (estádio II) é controverso. Para esse estadio, a probabilidade de sobrevida livre de doença, em 5 anos, passa de 72% para 75% com o tratamento, sem alterar a sobrevida global em 5 anos, que gira em torno de 80% (Mayer, 2004).

3.3.2 Eventos Adversos da Quimioterapia

Cada quimioterápico tem seu perfil de toxicidade e os efeitos colaterais têm relação direta com a droga utilizada. São considerados efeitos secundários os sinais e sintomas que surgem após a sua administração e que se prolongam mesmo após a terapêutica ter cessado, podendo causar lesões reversíveis ou mesmo irreversíveis no doente (Bonassa et al., 2012). Os efeitos colaterais comuns no tratamento do CCR compreendem o sistema hematológico, gastrointestinal e neurológico (Roque; Forones, 2006; Costa et al., 2015).

Além destes, a dor é um sintoma que está relacionada aos efeitos do tratamento em 20,8% dos pacientes, segundo estudo multicêntrico internacional. No Brasil, de 5 a 20% dos pacientes apresentam dor relacionada ao tratamento antineoplásico (Ferreira; Caponero; Teixeira,2008).

3.3.3 O Câncer e a Dor

A dor é uma das consequências mais temidas do câncer. A presença de dor, apesar dos esforços para tratá-la, representa uma fonte contínua de preocupação para os pacientes, suas famílias, e para equipe de saúde (Cleeland, 1984).

Aproximadamente 18 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem devido à dor causada pelo câncer, manifestando-se em 51 a 70% dos clientes com câncer nos diversos estágios evolutivos da doença, sendo observada em 70 a 90% dos portadores de neoplasias avançadas e 40% apresentam dor intensa (Casa; Pinto, 2005).

A dor pode surgir em qualquer momento da fase evolutiva ou na fase remissiva da doença. Acredita-se que muitos buscarão os serviços de saúde devido a uma queixa dolorosa, podendo ser este o primeiro sinal da doença neoplásica. Os procedimentos diagnósticos e os terapêuticos, as cirurgias mutiladoras ou não, a quimioterapia e a radioterapia também podem ocasionar dor. Nos estágios avançados da doença a dor é um importante e comum agravo à qualidade de vida destes pacientes (Teixeira, 2005; Caponero, 2008).

O câncer devido a sua complexidade e tratamento prolongado, compromete de forma marcante a vida dos pacientes, nos aspectos biológico, social e afetivo o que exige uma assistência multidisciplinar (Casa; Pinto, 2005).

Desta maneira, além do comprometimento físico relacionado a doença, a seu diagnóstico e tratamento a dor compreende aspectos psicoemocionais,

que podem levar a insônia, anorexia, incapacidade física, mutilação corporal, isolamento social e familiar devido as internações com perda do convívio social, limitação e/ou redução das atividades profissionais e de lazer, preocupações financeiras e medo da morte (Pimenta; Koizumi; Teixeira, 1997). Sendo a dor um sintoma com carácter multidimensional, tem uma perspectiva biopsicossocial, ou seja, de interação dinâmica entre os fatores fisiológicos, psicológicos e sociais que contribuem para a sua manifestação clínica (Marquez, 2011). Por isso, o fato de ser definida como uma experiência emocional e subjetiva do paciente, nos revela o impacto que pode causar no equilíbrio psicológico de quem a sofre e na vida desse paciente (Figueiró; Teixeira, 2007).

A Associação Internacional para o Estudo da Dor (*Internacional Association for the Study of Pain – IASP)* no ano de 2008-2009 lançou a campanha do Ano Mundial Contra a Dor no Câncer, com o objetivo de centralizar a atenção para este tipo de paciente e promover a discussão sobre causas, manejo e pesquisa na dor oncológica (IASP, 2008). Cecily Saunders, em 1970, introduziu o conceito de dor total para definir o tipo de dor percebida pelos clientes oncológicos. Considera-se a dor advinda do câncer como total por trazer consequências em todos os domínios da vida, sejam eles físico, psicológico, social, emocional e espiritual, que a proximidade da morte pode lhes proporcionar (Saunders, 1976).

A partir de 2000, a Agência Americana de Pesquisa e Qualidade em Saúde Pública (*Joint Comission on Accreditation of Healthcare Organizations – JCAHO*) e a Sociedade Americana de Dor (*American Pain Society*) descrevem-a como 5° sinal vital, devendo ser avaliada e registrada ao mesmo tempo e no

mesmo ambiente clínico em que são avaliados os outros sinais vitais (temperatura, pulso, respiração e pressão arterial). Este recurso propicia que sejam utilizados tratamentos ou mudanças na conduta terapêutica e é uma maneira de melhorar a qualidade do atendimento prestado ao paciente (Clarke; Kashania, 1998; Departament of Veterans Affairs, 1999; Faleiros Sousa, 2002; Posso et al., 2008).

A OMS estabeleceu padronização para o tratamento da dor oncológica, em 1986, com a implementação da escada análgesica da OMS. Que orienta o manejo da dor conforme o grau de intensidade, a partir de três degraus. Universalizou em todo o mundo o manejo da dor, não apenas oncológica mas para outras síndromes dolorosas. É um método simples, barato e eficaz em 90% dos pacientes com câncer e em 75% dos pacientes com doença avançada (Minson; Marangoni, 2009; Rangel; Telles, 2012).

O primeiro degrau recomenda o uso de medicamentos analgésicos simples e antiinflamatórios para dores fracas. O segundo degrau sugere opióides fracos, que podem ser associados aos analgésicos simples ou antiinflamatórios do primeiro degrau, para dores moderadas. O terceiro degrau consta de opióides fortes, associados ou não aos analgésicos simples ou antiinflamatórios, para dores fortes (Rangel; Telles, 2012).

Os adjuvantes podem ser usados nos três degraus da escada. A escada de três degraus indica classes de medicamentos e não fármacos específicos, proporcionando ao médico flexibilidade e possibilidade de adaptação de acordo com as particularidades de seu paciente (Minson; Marangoni, 2009; Rangel; Telles, 2012).

A terapia farmacológica para controle da dor oncológica, requer cuidados com os efeitos adversos, pois em alguns momentos há associação de fármacos. E consequentemente, podem ocorrer eventos adversos que devem ser previstos e manejados prontamente pela equipe (Rangel; Telles, 2012; Wierman et al., 2014).

Contudo, ainda nos deparamos nos serviços de saúde com dificuldades, no processo de gerenciamento da dor, associado a isso temos a questão da formação dos profissionais que é frágil, no que concerne a avaliação e manejo da dor (Thomaz, 2010; Nascimento; Lourenço, 2010).

Os mecanismos envolvidos na indução da dor relacionada ao câncer são complexos. Do ponto de vista fisiológico, pela invasão/infiltração/oclusão da neoplasia, agressividade do tratamento – cirurgia, quimioterapia, radioterapia, procedimentos diagnósticos; comorbidades prévias ou não relacionadas a neoplasia que também cursam com desenvolvimento de dor, como as doenças degenerativas da coluna (osteoartrose, heérnia discal), afeccções vasculares, infecções, doenças reumatólogicas (Thomaz, 2010; Minson et al 2011; Rangel; Telles, 2012).

As síndromes dolorosas envolvidas no desencadeamento da dor neoplásica, consistem da dor por 1) nocicepção, que é consequente a ativação de nociceptores como fibras A-delta e C. Pode ser classificada em somática, quando é desencadeada ou exarcebada pelo movimento e aliviada pelo repouso, como as dores ósseas e musculoesqueléticas; ou visceral comumente caracteriza por cólicas, distensão das vísceras, localização inespecífica ou a distância, neste caso, chamada de dor referida. 2) dor neuropática, consequente a uma lesão direta no sistema somatossensitivo. Como

traumatismos de estruturas do SNP, ou ação química de fármacos quimioterápicos. 3) dor mista, a mais comumente observada no doente oncológico. Pois compreende as duas anteriores, elas geralmente se complementam, e não há uma limitação específica entre uma e outra, o que leva a uma abordagem terapêutica de associação de medicamentos e até quando possível de terapia não farmacológica, como psicoterapia, acupuntura (Minson et al., 2011; Thomaz, 2010; Ferreira; Caponero; Teixeira, 2008).

3.3.4. Oxaliplatina: da bancada a clínica

Nos anos 70, foram desenvolvidos os compostos de platina, entre estes, a oxaliplatina (*oxalatoplatinum trans-l-diaminociclo-hexano, L-OHP*), que a priori mostrou-se uma droga promissora com um índice terapêutico favorável (Cvitkovic, 1998). Depois de uma década de pesquisa, a oxaliplatina manifestou uma atividade antitumoral significativa e uma toxicidade possível de manejar. A oxaliplatina demonstrou-se eficaz no tratamento de primeira e segunda linha do CCR (Machover et al., 1996), também contra o carcinoma de ovário avançado, tanto no pré-tratado quanto ao não tratado (Chollet et al., 1996). Vale ressaltar que a oxaliplatina, diferentemente da cisplatina e carboplatina, não induz a uma toxicidade renal ou hematológica e, os demais efeitos adversos, como a toxicidade neurológica, na maioria dos casos, é reversível (Machover et al., 1996; Chollet et al., 1996).

O mecanismo de ação da oxaliplatina inicia-se com a sua conversão em espécies reativas em reações de deslocamento na corrente sanguínea e no meio intracelular e, os nucleófilos fracos, como os bicarbonatos de sangue ou di-hidrogenofosfato intracelular, deslocam o grupo de oxalato (Cvitkovic, 1998; Fink et al., 1996), gerando a formação de intermediários instáveis que são facilmente hidrolizados para deslocar *1,2-DACH-platina*. Este último composto é rapidamente convertido em *monoaqua-1,2-DACH monochloroplatinum* e *1,2-DACH,* espécies de platina, que instantaneamente reagem com o DNA (Vandamme et al., 2014).

Segue a estrutura da oxaliplatina na **Figura 1.**

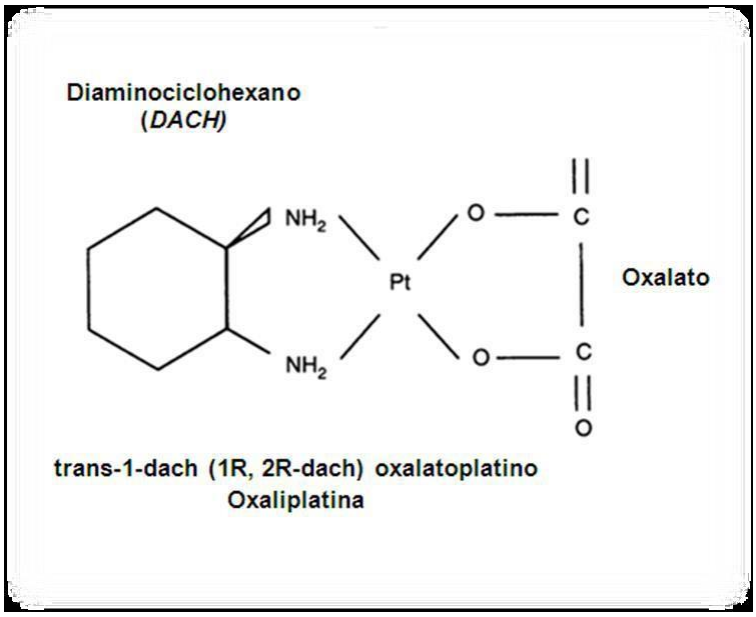


Figura 1. Estrutura química da Oxaliplatina de acordo com Bleiberg (1996).

Os intermediários reativos da oxaliplatina retém o transportador 1,2-DACH, que consequentemente poderá ocorrer a projeção dentro do sulco

maior do DNA pelo anel de 1,2-DACH, não participando do reconhecimento do complexo de reparação de emparelhamentos de enzimas (Fink et al., 1996). Outra consequência, a presença do 1,2-DACH impede o desvio replicativo, ou seja, a síntese do DNA para além do local de dutos de DNA, assim como ocorre em linhas de células resistentes à cisplatina (Mamenta et al., 1994). O baixo reconhecimento dos dutos de oxaliplatina pelo sistema de reparação de emparelhamentos pode esclarecer ainda mais a atividade seletiva da oxaliplatina contra tumores que apresentam incompatibilidade de reparação, como por exemplo, um subconjunto de carcinomas colorretais (Machover et al., 1996).

Assim, acredita-se que os dutos de DNA-platina formados inibem a replicação do DNA e a transcrição. Desta forma, essa formação induzirá a apoptose ou necrose em células neoplásicas e se dividem rapidamente (Wafai et al., 2013). Os compostos de platina, cisplatina e oxaliplatina, são responsáveis por diversas manifestações de neurotoxicidade periférica, sendo o mais comum, a manifestação aguda caracterizada pela neuropatia sensorial que pode ser desencadeada pelo frio e, a manifestação crônica causada pela neurotoxicidade acumulativa tardia com sintomas de parestesias distais dolorosas, dormência nas extremidades e ataxia sensitiva, resultando em um prejuízo funcional. O mecanismo que causa a neurotoxicidade não foi completamente elucidado, mas sabe-se, que a neuropatia aguda está relacionada ao efeito do sal de oxalato nos canais de sódio axonais (Xiao et al., 2012).

3.4 Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ): prevalência, conceito e classificação

Um estudo de revisão sistemática e metanálise, incluiu 31 estudos, sendo que destes, 12 discutiram o tratamento do câncer colorretal com oxaliplatina. Mostrou que a prevalência foi de 48% nos pacientes (de 4179 pacientes, 1960 desenvolveram NPIQ). No primeiro mês após término quimioterapia, a prevalência foi de 68,1% (n=2085); em 3 meses após quimioterapia foi 60% (n=234) e 6 meses após quimioterapia foi de 30% (n=1860) (Seretny et al., 2014).

A NPIQ é um efeito colateral comum ao tratamento com medicamento quimioterápico. Podendo exigir a suspensão do tratamento ou a redução de dose do quimioterápico. A NPIQ é predominantemente sensorial podendo ser acompanhada de mudanças motoras e autonômicas (Seretny et al., 2014). Os sintomas iniciais são constituídos por parestesias e disestesias que podem se manifestar durante ou logo após a infusão (90% casos), na maioria das situações após a primeira dose. Os sintomas motores, são manifestados como câimbras, espasmos e miotomias (Krishnan et al., 2005).

A NPIQ causada pela oxaliplatina é relacionada a dose-cumulativa da droga. Pode ser de dois tipos: *Aguda* – com duração inferior a 14 dias, e, muitas vezes induzida pelo frio e; *Crônica/Persistente* - sua duração é superior a 14 dias, com início médio numa dose cumulativa de 800 mg/m2 (Wilkes, 2005).

A NPIQ aguda é muito comum, transitória e aparece durante ou logo após a primeira exposição a oxaliplatina, ocorre em 85 a 95% dos pacientes.

Os sintomas sensitivos são as parestesias ou disestesias distais e em região perioral. De 1% a 2% dos pacientes relatam disestesias faringolaríngeas, caracterizada pela sensação de dificuldade em respirar ou engolir. Esses sintomas geralmente são leves, de curta duração e reversíveis em horas ou dias. Podem ser desencadeados ou agravados pela exposição ao frio. Não ameaça a vida do paciente e esta relacionada com hiperexcitabilidade dos nervos periféricos (Grothey, 2003).

Os pacientes devem ser informados de que essa sensação pode ocorrer e devem ser ensinados a minimizar a sua probabilidade de exposição ao frio durante o período de cinco dias após a administração do medicamento. Os pacientes também podem experimentar dores musculares ou espasmos na mandíbula, mão ou antebraço. Uma cãibra leva mais tempo do que o normal para resolver devido ao relaxamento tardio do potencial de ação do músculo. O espasmo na mandíbula é comum, especialmente na abertura da mandíbula para ingerir alimentos, mesmo quando dura apenas um momento, é intensamente doloroso. Menos comum, os pacientes podem experimentar disestesia laringofarÍngea, a sensação de ser incapaz de passar o ar para os pulmões ou engolir. Disestesia é detectado na parte de trás da garganta. Se for inesperado, o paciente pode entrar em pânico, aumentando assim a angústia do evento (Wilkes, 2005).

A NPIQ crônica surge após exposição prolongada ao medicamento e está relacionada com a dose cumulativa. Ela apresenta-se como uma perda de sensibilidade profunda, ataxia e diminuição funcional podendo comprometer o sistema periférico motor. Manifesta-se por longo tempo, podendo persistir entre os ciclos do tratamento (Grothey, 2003; Morey et al., 2011).

Um estudo de fase I, revelou que 87,2% dos pacientes apresentou disestesia, definida como, sensação dolorosa ou angustiante. E 94,3% dos pacientes relataram sentir parestesia, definida como, sensação não dolorosa, mas anormal semelhante a dormência ou formigamento, em algum momento do tratamento. O local mais acometido por disestesia foi a face, justificado pela experiência ao ato de comer e beber. A parestesia foi mais frequente nas mãos e pés (Wright et al., 2005).

A oxaliplatina induz sintomas sensitivos após 30 a 60 minutos após a infusão, que são descritos pelos pacientes como parestesia, disestesia e dormência agravados pelo frio. E o tempo de infusão e a dose total cumulativa de oxaliplatina desempenham um papel importante na indução deste tipo “precoce” de neuropatia. A maioria dos pacientes que recebem uma dose superior a 540mg/m2 desenvolve neuropatia. Os sintomas descritos desaparecem completamente em alguns dias a semanas. E reaparecem depois de cada nova aplicação. Esses sintomas são reversíveis em cerca de 80% dos pacientes e desaparecem completamente após 6 a 8 meses em cerca de 40% de todos os pacientes (Quastholf; Hastung, 2001).

3.4.1 Mecanismo Fisiopatológico

A neuropatia aguda parece ser causada por uma disfunção temporária dos canais de sódio voltagem dependentes, na membrana do nervo por meio de uma via que envolve os íons de cálcio. O funcionamento dos canais de cálcio é modificado pelo estímulo frio, a atividade ectópica ocorre no nervo e induz a hiperexcitabilidade sensitiva. Por isso, tem sido chamada de

“canalopatia aguda, que consiste no aumento da excitabilidade de células nervosas e musculares, que agrava quando exposta a estímulo frio (Grothey, 2003).

A neuropatia crônica é atribuído a um acúmulo de platina no gânglio da raiz dorsal (DRG), por isso é considerada uma neuropatia ou ganglionopatia, pois o dano ocorre no corpo do neurônio e não nos axônios. Os níveis de platina nos DRG correlacionam-se com a gravidade da sua neuropatia (Sereno et al., 2014).

Dois principais mecanismos têm sido propostos para explicar a fisiopatologia da neuropatia induzida pelas platinas. No primeiro, os compostos de platina formam adutos e ligações cruzadas intercadeias intracadeia que alteram a estrutura terciária do DNA. Este efeito sobre o DNA promove alterações no processamento do ciclo celular, resultando na hiperregulação da expressão de ciclina D1 e hiperfosforilação do produto do gene do retinoblastoma, com uma tentativa de neurônios DRG pós-mitótico diferenciadas para entrar novamente no ciclo celular, resultando em indução de apoptose (Sereno et al., 2014).

O segundo mecanismo propõe um envolvimento do estresse oxidativo e disfunção mitocondrial como o gatilho da apoptose neuronal. A neuropatia pode ser modulado por uma redução da atividade das enzimas envolvidas na excisão de bases do DNA, reparação de danos oxidativos e na regulação- redox. A neuropatia também pode envolver a apoptose mediada por p53 e um aumento da atividade de liberação mitocondrial via citocromo c, independente da ativação do receptor FAS. Outro modulador recentemente descrito de

proteínas na apoptose induzida por platina é a ativação de p38 e ERK1(Sereno et al., 2014).

A maioria dos autores concorda que a fisiopatologia dos sintomas sensitivos ainda não está completamente esclarecida, mas, provavelmente, esses se devem aos efeitos neurotóxicos do acúmulo da oxaliplatina nas células dos gânglios sensitivos dorsais, ocasionando mudanças morfológicas no corpo celular, e resultando em axonopatia dos nervos periféricos, especialmente nas fibras mielinizadas, responsáveis pela condução nervosa sensorial (Mathias; Machado; Rodrigues, 2013).

Até o momento, a hipótese mais aceita sugere que os efeitos agudos se devem à combinação do cálcio com o oxalato liberado pela oxaliplatina na membrana sináptica, provocando alterações nos canais de sódio voltage de-pendentes, com consequente aumento da excitabilidade das células nervosas e musculares (Mathias; Machado; Rodrigues, 2013).

3.5 Dor Neuropática induzida por Quimioterapia (DNIQ)

Dor neuropática periférica induzida pela quimioterapia (DNIQ) é um efeito adverso grave do tratamento quimioterápico. A DNIQ pode limitar a dosagem dos medicamentos quimioterápicos, atrasar ainda mais ciclos de tratamento, ou levar à interrupção da terapia. Os sintomas variam de dor pós-tratamento precoce, tal como a síndrome da dor aguda por paclitaxel, parestesias, ataxia sensorial, e alodinia mecânica e ao frio. As extremidades do corpo são afetadas, predominantemente, mas a dor pode continuar ao longo

dos membros durante tratamentos subsequentes (Pachman et al., 2007; Grisold, et al., 2012).

Medicações que causam DNIQ incluem os taxanos vulgarmente utilizados, e derivados de platina, alcalóides de vinca, bem como a ixabepilona mais raramente utilizados, bortezomibe e talidomida (Manji, 2011; Argyriou et al., 2012). Apesar dos mecanismos fisiopatológicos comuns, neuropatias induzidas por paclitaxel ou vincristina envolvem um componente inflamatório forte que parece ser menos grave durante DNIQ induzida por oxaliplatina. Estas inflamações resultam do componente a partir da ativação da microglia, astrócitos e células gliais satélites no corno dorsal da medula espinal, o que leva à produção e libertação de mediadores proalgesicos, tais como o fator de necrose tumoral (TNF) e IL-1β (Peters et al., 2007; Ji, 2013). Atualmente, não há opções de tratamento concorrentes disponíveis para a prevenção de DNIQ, e só existem algumas estratégias farmacológicas para seu tratamento (Hershman, 2014). As drogas analgésicas que já estão em uso para o tratamento da dor neuropática (Quadro 2), tais como amitriptilina ou gabapentina, não proporcionaram alívio a DNIQ em ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo (Rao, 2007; Kautio, 2009). Conforme o **Quadro 2.**

Quadro 2. Medicações usualmente utilizadas para tratar DNIQ

Substância	Dose	Duração	Droga associada a DNIQ	Número de doentes	Resultados em estudos
Amitriptilina	Inicialmente, 25mg/dia aumentados a cada semana, para no máximo 100mg/dia	5 semanas	Taxanos Derivados de platina Alcalóides	114	Nenhum benefício ao comparar com placebo (Kautio et al., 2009)
Gabapentina	300mg/dia	6 semanas	Taxanos Derivados de platina Alcalóides	115	Nenhum benefício ao comparar com placebo (Rao et al., 2007)
Lamotrigina	Inicialmente, 25mg/dia aumentados a cada semana, para no máximo 300mg/dia	10 semanas	Taxanos Derivados de platina Alcalóides	131	Nenhum benefício ao comparar com placebo (Rao et al., 2008)
Duloxetina	30mg/dia por 1 semana e 60mg/dia nas semanas seguintes	4 semanas	Taxanos Derivados de platina (na maioria, Oxaliplatina)	181	Redução da DNIQ (Smith et al., 2013)

Resultados de estudos duplo-cegos, ensaios clínicos randomizados controlados com placebo que avaliaram a eficácia do tratamento para DNIQ causadas por derivados de platina (carboplatina, cisplatina e oxaliplatina), taxanos (paclitaxel e docetaxel) ou alcalóides de vinca (vincristina e vinblastina). Abreviações: DNIQ, dor neuropática induzida por quimioterapia. FONTE: Sisignano et al., 2014. P 697. Adaptado.

3.6 Teste Quantitativo de Sensibilidade (TQS)

O TQS é um método psicofísico, não-invasivo, utilizado para avaliar e quantificar função sensorial (Siao; Cross, 2003). Somado a isso, pode ser definido como um método singular, bem validado para avaliar o ganho ou perda na função sensitiva das fibras grossas mielinizadas (Aβ) e as fibras finas mielinizadas ou não (Aδ e C) e seus caminhos centrais correspondente. Portanto, contribui para aperfeiçoar o procedimento diagnóstico e monitorar a extensão do tratamento, porém para isso, requer um examinador treinado e que saiba interpretar corretamente seus achados (Krumova et al., 2012).

Avalia a função das fibras nervosas sensitivas de grande e pequeno calibre. Os déficits sensitivos podem ser quantificados e os dados utilizados para análise estatística paramétrica. É instrumento importante dos métodos neurofisiológicos, pois a mensuração da velocidade de condução nervosa sensitiva convencional possibilita avaliar apenas as fibras calibrosas do SNP. Os estímulos usados podem ser quantificados, sendo o limiar de detecção, o valor que traduz a menor intensidade de um estímulo que é percebido pelo indivíduo. O exame neurológico da sensibilidade de rotina não exclui a possibilidade de disfunção somatossensitiva. O TQS permite documentar a hiperalgesia, fenômeno sensitivo que implica na fisiopatologia, como a sensibilização dos receptores, hiperexcitabilidade central, desinibição ou, a descarga de impulsos nervosos ectópica (Siao; Cross, 2003).

O TQS testa a integridade de todo o neuroeixo sensitivo e seus achados não tem valor localizatório. Disfunções ou lesões dos nervos periféricos ou do SNC podem alterar o TQS. Como em outros testes, os resultados do TQS

devem sempre ser interpretados à luz do quadro clínico (Siao; Cross, 2003). O TQS é razoavelmente reprodutível ao longo dos dias ou semanas em indivíduos normais. Em estudos longitudinais o TQS pode ser realizado durante períodos de vários meses a alguns anos. A reprodutibilidade do limiar térmico pode não ser tão satisfatória como a do limiar dos estímulos vibratórios (Siao; Cross, 2003). Como em todos os testes psicofísicos, os resultados sujeitam-se a alterações devidas à distração, tédio, sonolência, confusão ou fadiga mental e não apresentam a objetividade da condução nervosa sensitiva (Siao; Cross, 2003). Entretanto, nenhum teste psicofísico distingue com segurança os doentes com ou sem doença estrutural (Dyck et al.,1998).

3.6.1 Aplicação clínica do TQS

Técnicas neurofisiológicas ajudam no diagnóstico, prognóstico e tratamento da dor crônica, e são particularmente úteis para determinar a sua causa. De acordo com as normas em vigor, o diagnóstico definitivo da dor neuropática necessita de confirmação de uma lesão ou doença no sistema somatossensorial, que pode ser fornecida por meio de testes neurofisiológicos. Dentre as técnicas utilizadas que estimulam as vias de dor, o TQS vem se mostrando uma ferramenta promissora (Larrea, 2012).

O TQS comparado com o teste de condução nervosa, tem apresentado vantagens, principalmente ao paciente, por ser um teste simples, realizado em consultório e não ser doloroso. Além disso, a determinação dos limiares de tato, vibração e térmicos tem sido utilizados em ensaios clínicos para avaliação

de resposta a novos medicamentos para polineuropatias (Bertelsmann et al., 1994).

O TQS é ideal para quantificar fenômenos sensoriais positivos, como alodínia, hiperalgesia mecânica e térmica, auxiliando na caracterização síndromes dolorosas neuropáticas, e para prever ou controlar os efeitos do tratamento (Cruccu et al., 2010).

O uso do TQS foi descrito em vinte e cinco artigos, nos quais o método pode prever a eficácia do tratamento farmacológico e não farmacológico, pela avaliação dos limiares de sensibilidade. Os efeitos encontrados foram: na alodínia mecânica dinâmica (5 ensaios), hiperalgesia alfinetada (1 ensaio) e perda sensorial (4 ensaios). A eficácia do tratamento foi comprovada através dos limiares térmicos de detecção (2 ensaios), dos limiares de detecção à vibração (2 ensaios), da hiperalgesia ao estímulo quente (1 ensaio) e alodínia mecânica dinâmica (1 ensaio) (Cruccu et al., 2010; Haanpaa et al., 2011).

3.6.2. Aplicação clínica do TQS em outras condições dolorosas

Segundo Rolke et al. (2006) o TQS pode ser considerado uma extensão ao exame neurológico somatossensitivo tradicional, e contribui para avaliação de amplos os aspectos da função somatossensitiva. Por ser um método que avalia o processo fisiológico de um estimulo físico aplicado no corpo, mostra-se aplicável tanto em âmbito laboratorial, em estudos de fisiologia, como na prática clínica colaborando com a identificação de processos patológicos (deficiências) em pacientes com polineuropatias distais (Backonja et al., 2009).

O TQS se mostra uma ferramenta promissora no diagnóstico de algumas condições de dor crônica, como na dor neuropática, auxiliando na detecção da perda sensitiva, e na avaliação dos fenômenos positivos e negativos , como a hiperalgesia e alodínea térmica (Edwards et al., 2005; Walk et al., 2009; Backonja et al., 2009). E ainda, pode contribuir para o prognóstico e escolha do tratamento com base em mecanismo de dor previamente identificado (Edwards et al; 2005; Backonja et al; 2009; Hansson et al 2007).

Além disso, segundo Hanson, Backonja, Didier (2007) o TQS é um método complementar na avaliação clínica e de maior precisão ao avaliar a funcionalidade do sistema somatossensitivo. Devendo ser utilizado considerando o contexto clínico e os achados de outros exames complementares para se obter uma visão melhor detalhada do tipo de alteração no caso das neuropatias.

A neuropatia sensorial periférica diabética teve seu fenótipo caracterizado por hiposensibilidade aos estímulos aplicados, que foi mais acentuada no grupo neuropatia moderada/ grave do que no grupo neuropatia leve ou no grupo controle. Alodínia foi presente no grupo com neuropatia (15%) (Themistocleous et al., 2016).

Estudo com pacientes portadores de doença arterial periférica (DAP), mostrou na avaliação com TQ: detecção de frio e quente prejudicada, aumento no limiar de detecção mecânicos e vibração, e aumento de percepção de corda na perna afetada (todos $p < 0,001$). Também foram observados sensação de calor paradoxal ($p < 0,05$) e alodínia mecânica dinâmica ($p < 0,01$). A análise de subgrupo de pacientes sem diabetes (controle $n = 20$, DAP moderada $n = 21$,

DAP grave n = 8) confirmou a maioria desses achados. Em pacientes com DAP grave, déficits sensoriais foram mais pronunciados do que em pacientes com DAP moderada e foram detectados, mesmo em face. Estes dados indicam que TQS pode detectar anormalidades sensoriais em pacientes DAP. Embora o padrão de percepção diminuiu sugere desaferentação para A-beta, A-delta, e entradas de fibra C, a presença de alodínia sugere que a sensibilização central também desempenha um papel no estado da dor de pacientes com DAP. Alguns pontos da análise de subgrupo indicam de uma neuropatia periférica associada à DAP independente da diabetes (Lang et al., 2006).

A hanseníase é uma doença neuromuscular que causa danos permanentes nos nervos periféricos. Com intuito de identificar a neuropatia subclínica, pois sua evolução é rápida, já mostrando agravamento da neuropatia em 12 semanas, o TQS mostrou-se eficiente indicando uma neuropatia de caráter mais sensorial e motora do que outros testes como os monofilamentos e o teste muscular voluntário (Brakel et al., 2008).

A perda da sensibilidade tátil nas lesões é precedida pela perda de sensibilidade térmica, salientando a importância do teste térmico na abordagem de lesões suspeitas. O estudo da correlação entre o grau de comprometimento da sensibilidade térmica medida por TQS e do grau de denervação em lesões cutâneas de hanseníase, avaliada por imuno-histoquímica anti-PGP 9.5 e morfometria mostrou que há diferenças significativas na pele para os limiares térmicos entre lesões e pele contralateral (dor, quente, dor ao frio e ao quente). A redução média na densidade de fibras e intraepidérmicas subepidérmicos em lesões foi de 79,5% (DP = 19,6) e 80,8% (DP = 24,9), respectivamente (Rodrigues Junior et al., 2012).

Na avaliação de pacientes com lesão da medula espinhal, o TQS mostrou maior especificidade na detecção sensível da função sensorial preservada do que como exame clínico padrão na lesão espinhal incompleta (Hayes et al., 2002).

Associações positivas entre a sensibilidade à dor e intensidade da dor clínica também foram relatados dentro de grupos de pacientes com dor (Lautenbacher; Fillingim, 2004). Por exemplo, o limiar da dor de pressão inferior foram associados com maior intensidade de dor nas costas e uma maior deterioração da função física em pacientes com dor lombar crônica (Clauw et al., 1999).

Sobre dor cirúrgica pós-operatória, indivíduos submetidos a amputação do membro, na avaliação pré-amputação os limiares de dor a pressão foram significativamente inversamente correlacionados a3 com dor no coto de pós-amputação e dor fantasma (Nikolajsen et al., 2000). A avaliação pré-operatória, o TQS térmico previu escores de em repouso e durante a atividade em mulheres submetidas à cesariana, explicando até 54% da variação na dor pós-cirúrgica (Granot et al., 2003). Importante, enquanto as avaliações de dor supralimiar foram altamente correlacionadas positivamente com dor pós-operatória, o limiar da dor térmico não apresentaram associações fortes (Edwards et al., 2005).

A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é a causa mais comum de inflamação das articulações não-infecciosa em crianças. Como resultados da inflamação sinovial tem-se dor, inchaço e rigidez. Estudos em humanos e animais indicam que a inflamação das articulações pode produzir mudanças generalizadas na

sensibilidade à dor. Com o objetivo de se caracterizar o perfil sensitivo a dor foi realizado esse estudo com crianças portadoras Concluiu-se que a AIJ está associada com o aumento da sensibilidade a estímulos mecânicos e térmicos dolorosas, mesmo na ausência de relatos de dor, ou marcadores da atividade da doença (Cornelissen et al., 2014).

3.6.3. TQS na avaliação da NPI Oxaliplatina

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre TQS e NPIQ, na qual foram selecionados dez estudos. Tais estudos encontram-se resumidos no **Quadro 3.**

Quadro 3. Resumo dos estudos levantados sobre TQS e NPIQ.

	Reddy et al., 2016	Velasco et al., 2015
Objetivo	Predizer através da avaliação do QST (identificando alterações subclínicas) a ocorrência de NPIQ crônica após um ano de tratamento com oxaliplatina	Avaliar a confiabilidade e precisão do método QST no diagnóstico de parestesia dolorosa ao frio consequente a neuropatia dolorosa aguda por oxaliplatina
Tipo de estudo	Prospectivo	Ensaio clínico, controlado, de grupos paralelos, aberto, não aleatorizado
Amostra (N)	30	20 pacientes 20 voluntários saudáveis
Número de avaliações	5	3
Escalas	BPI (dor) NPSI CIPN20 CTCAE –NCI versão 4.0	Questionário de neuropatia induzida por Oxa Escala neurotoxicidade por Oxa CTCAE –NCI versão 4.0
Protocolo TQS	Protocolo DFNS: LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente com aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel); LDM, LDoM, LDo_supramec são determinados através monofilamentos Von Frey; LDV (diapasão)	Protocolo DFNS: LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente com aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel);
Achados Principais	Pacientes com neuropatia subclínica prévia (inicio tratamento) foram mais propensos a apresentar neuropatia crônica grau 2 ou 3; pacientes com déficits sensitivos térmicos e mecânico desenvolvidos no ciclo 1 foram mais propensos a apresentar neuropatia grau 2 e 3 em 1 ano	O procedimento foi confiável e preciso para avaliar a hiperalgesia frio resultante da administração oxaliplatina

Continua

	de Carvalho Barbosa et al., 2014	T. Krøigard et al., 2014
Objetivo	Determinar impacto da dose cumulativa quimioterapia sobre função sensorial (identificar sbtipos fibras aferentes primárias danificadas)	Comparar o valor diagnóstico da biópsia de pele, TQS, estudo condução nervosa (NCS)
Tipo de estudo	Transversal, observacional	Transversal, observacional
Amostra (N)	78 pacientes 47 voluntários saudáveis	40
Número de avaliações	2	1
Escalas	Mapa corporal, escala sintomas	NSS; NIS; INCAT disability sum score (DS); INCAT sensory sum score (SS); TNS
Protocolo TQS	Protocolo DFNS: LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente com aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel); LDM, LDoM, LDo_supramec são determinados através monofilamentos Von Frey; LDV (diapasão)	Protocolo DFNS (LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente) com aparelho SOMEDIC AB, Horby, Sweden; o LDM, LDrM, LDo_supramec foram determinados através dos filamentos Von Frey; LDV
Achados Principais	Os pacientes déficits sensitivo basal desenvolveram mais queixas de sintomas durante a quimioterapia do que aqueles que não tinham déficit basal; os pacientes que foram reavaliados 6 a 12 meses após quimioterapia mostraram mais dormência e dor, além déficits sensitivos mais pronunciados; o padrão de efeitos sobre a função sensitiva tem implicações mecanicistas claras para as fibras de tipos que são vulneráveis à toxicidade da quimioterapia.	TQS e a biopsia de pele mostraram boa sensibilidade diagnóstica, enquanto que o teste NCS pode ser utilizado para auxiliar no diagnóstico diferencial;

Continua

	Boyette-Davis et al., 2013	Griffith et al 2013
Objetivo	Quantificar duração NPIQ após tratamento	Avaliar NPIQ assintomática de forma clínica e por meio do limiar de percepção de corrente (CPT)
Tipo de estudo	Transversal, observacional	Transversal, observacional
Amostra (N)	14	35
Número de avaliações	2	4
Escalas	VAS, McGILL	FACT-GOGntx, NPS, CTC-NCI
Protocolo TQS	LDM, LDoM mono-filamentos Von Frey (Semmes Weinstein); LDF, LDoF, LDQ, LDoQ utlizaram aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel), limiar detecção agulhada.	Protocolo DFNS: LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente com aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel); LDM, LDoM, LDo_supramec são determinados através monofilamentos Von Frey; LDV (diapasão).
Achados Principais	Neuropatia grave persistente por mais de 4 anos, prejuízo habilidades motoras, tátil e detecção térmica associado com diminuição da pele, sugere possível mecanismo para neuropatia dolorosa	CPT é uma ferramenta promissor, deve ser testado em estudos maiores e pode contribuir para identificação da piora da NPIQ relatada pelo paciente e sua interferência na qualidade de vida.

continua

	Boyette-Davis et al., 2012	Boyette-Davis et al., 2011
Objetivo	a ocorrência de neuropatia periférica em pacientes com câncer colorretal antes do início da quimioterapia.	Determinar a causa de dor contínua da NPIQ (Bortezomib)
Tipo de estudo	Transversal, observacional	Transversal, observacional
Amostra (N)	83	37
Número de avaliações	1	1
Escalas	NA	VAS
Protocolo TQS	LDM, LDoM mono-filamentos filamentos Von Frey (Semmes Weinstein; LDF, LDoF, LDQ, LDoQ utlizaram aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel), limiar detecção agulhada.	Protocolo DFNS: LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente com aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel); LDM, LDoM, LDo_supramec são determinados através monofilamentos Von Frey; LDV (diapasão).
Achados Principais	pacientes CA colorretal apresentaram déficits de função sensorial antes do tratamento quimioterápico, implicando a própria doença como fator que contribui para NPIQ. A natureza generalizada dos déficits observados indicou ainda que o câncer está afetando vários subtipos aferentes primários.	Estudo realizou biopsia de pele nos indivíduos, dor devido NPIQ se manteve presente, a biopsia mostrou redução da fibras nervosas da pele no local da dor; o TQS mostrou redução do limiar térmico, mecânico e motor na área de dor.

continua

	Attal et al., 2009	Augusto et al., 2008
Objetivo	identificar marcadores clinicos iniciais de neurotoxicidade por Oxaliplatina comparado com a cisplatina, e detectar preditores de neuropatia crônica.	Avaliar a relação temporal da NPIQ por paclitaxel e o aparecimento dos sinais e sintomas
Tipo de estudo	Transversal, observacional	Transversal, observacional
Amostra (N)	48	25
Número de avaliações	4	4
Escalas	NPSI (dor neuropática), rTNS	TNS
Protocolo TQS	Alodínia a escovação (escova pincel Somedic AB, Estocolmo, Suécia); LDV (vibrameter - Somedic); LDM, LDoM, LDo_supramec são determinados monofilamentos von Frey (Somedic); LDF, LDQ, LDoF, LDoQ,SupraFrio, SupraQuente	Protocolo DFNS: LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente com aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel); LDM, LDoM, LDo_supramec são determinados através monofilamentos Von Frey; LDV (diapasão).
Achados Principais	Hiperalgesia térmica (frio) é marcador clínico relevante na neurotoxicidade por oxaliplatina e pode prever a neuropatia grave, NPIQ crônica foi observada 70% pacientes (mantendo sinais e sintomas desde a fase exposição aguda com declinio dos sintomas e permanência na forma de parestesia e disestesias).	Estudo mostrou que a polineuropatia esteve presente nos dois grupos estudados na avaliação de seguimento, a polineuropatia foi G2 em ambos os grupos; a PN tem padrão axônio sensorial e motor periférico.

continua

	Binder et al., 2007	Dougherty et al., 2007
Objetivo	Traçar perfil somatossensorial pacientes com NPIQ aguda ocasionada por oxaliplatina e relacionar aos mecanismos fisiopatológicos desconhecidos.	Identificar através TQS disfunção em subconjuntos de aferentes primários
Tipo de estudo	Transversal, observacional	Transversal, observacional
Amostra (N)	16	18
Número de avaliações	1	NI
Escalas	McGILL (dor); Oxaliplatin Questionnaire	VAS (dor), mapa esquema corporal marcar região dor
Protocolo TQS	Protocolo DFNS , LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente (aparelho SOMEDIC AB, Horby, Sweden); LDM LDoM, LDo_supramec são determinados através mono filamento Von Frey; LDV	Protocolo DFNS: LDF, LDoF, LDQ, LDoQ, SupraFrio, SupraQuente com aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel); LDM, LDoM, LDo_supramec são determinados através monofilamentos Von Frey; LDV (diapasão)
Achados Principais	Comprovou-se que há relação de sensibilização nociceptiva no sistema nervoso periférico e central, como um mecanismo ainda desconhecido; a hiperalgesia ao frio e ao calor são manifestações clinicas da ação da oxaliplatina sob o sistema nervoso periférico através da sensibilização periférica e como resultado da hiperexcitabilidade das fibras C e consequentes expressão de canais de Na ou TRP (potencial receptor transiente). A sensibilização periférica leva a sensibilização dos neurônios nociceptivos convergentes (neurônios WDR) dentro da medula espinhal, causando a	NPIQ por vincristina tem comportamento semelhante ao de outras drogas; as diferenças nos limares de detecção mecânica, térmica indicam que há diferenças no tipo de alteração sensorial envolvida.

	sensibilização central.Assim, as fibras não-nociceptivas como as fibras A acessam os neurônios WDR, e com isso ao tocar ou picar a pele, temos a alodinia ou hiperalgesia.	

Fim.

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

Estudo prospectivo, observacional, foi aprovado pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão no dia 15/08/2012 (ANEXO A). Todos os participantes do estudo foram devidamente esclarecidos sobre a pesquisa com a leitura do Termo Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B) e assinaram duas vias do documento autorizando sua participação.

Este estudo originou-se de um projeto de pesquisa temático, na qual haviam dois braços, droga ativa e placebo. Optou-se por selecionar o braço placebo, pois a amostra do braço da droga ativa foi submetida a intervenção medicamentosa, que interfere no mecanismo das vias de dor. O que poderia se tornar um viés com os objetivos deste presente estudo.

Foram selecionados 107 pacientes com o diagnóstico de câncer colorretal, do Instituto do câncer do estado de São Paulo (ICESP). Os doentes foram atendidos no ambulatório da oncologia clínica (tumores sólidos).

4.2 Fluxograma no modelo "Consort" do recrutamento, inclusão, exclusão e avaliação dos doentes

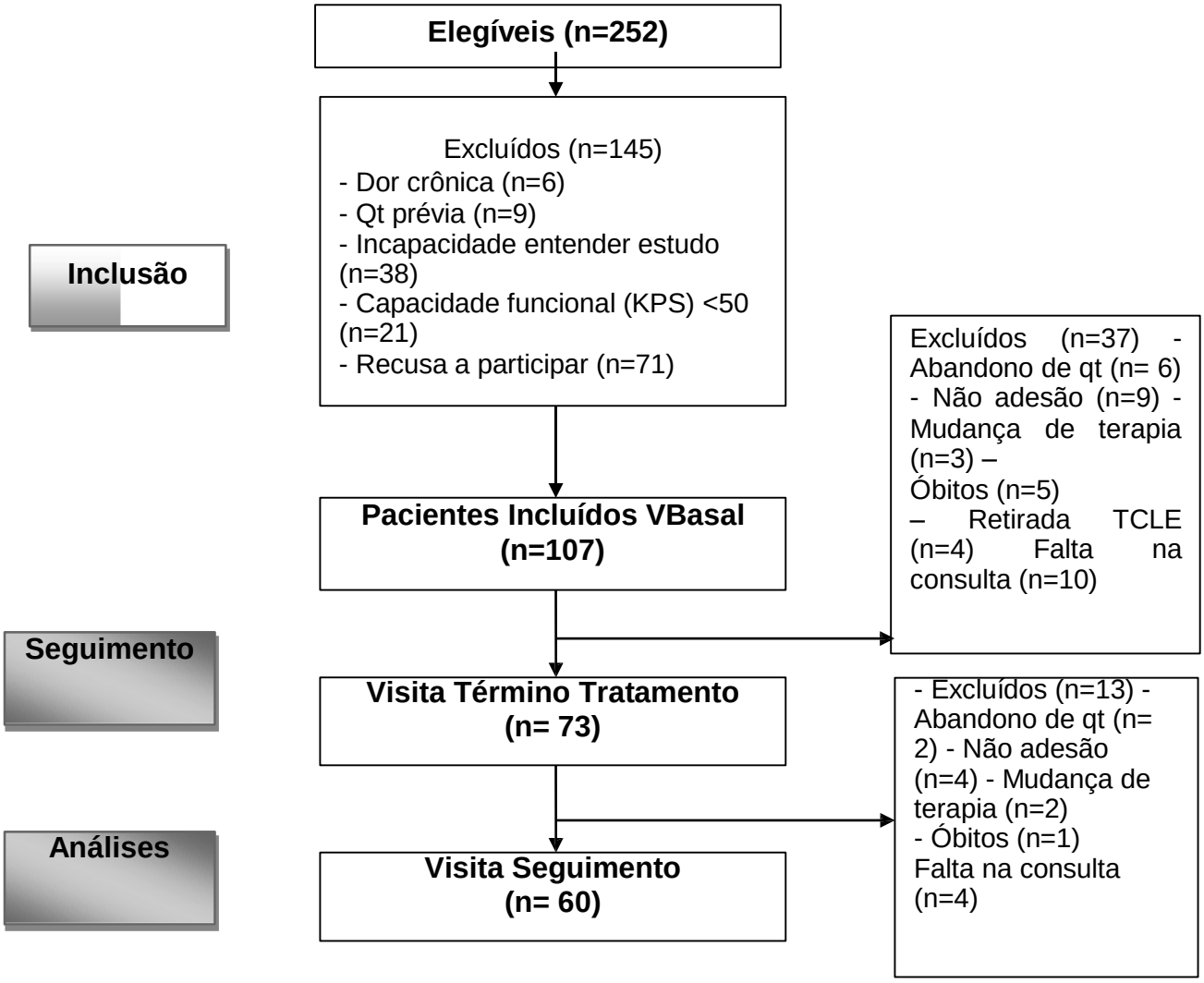


Figura 2. Fluxograma no modelo Consort do recrutamento, inclusão, exclusão e avaliação dos doentes.

4.3 Critérios de seleção do sujeito de pesquisa

1. Câncer colorretal confirmado histologicamente ou citologicamente
2. Indicação de tratamento quimioterápico adjuvante ou paliativo que inclua oxaliplatina (FLOX)
3. Idade maior ou igual a 18 anos
4. Capacidade funcional (Karnofsky performance status) maior ou igual a 50

4.4 Critérios de exclusão do sujeito de pesquisa

1. História de exposição a quimioterapia neurotóxica
2. Sinais ou sintomas sugestivos de neuropatia periférica ou dor neuropática
3. Neuropatia periférica atual segundo Critérios Comuns de Toxicidade a Evento Adverso (Instituto Nacional do Câncer EUA), versão 3.0, grau ≥1
4. Alteração da função renal evidenciada por teste laboratorial, Creatinina > 2,0 mg/dl
5. Uso prévio ou hipersensibilidade a oxaliplatina
6. Avaliado pelo investigador como incapaz ou indisponível para aderir aos procedimentos e exigências do protocolo, através de doença que tenha alterado cognição
7. Presença de metástases cerebrais conhecida

8. Comorbidade não controlada, mas não limitada a, infecção ativa, insuficiência cardíaca congestiva, angina pectoris instável, arritmia cardíaca, doença psiquiátrica ou situação social que pudesse limitar a adesão aos procedimentos do protocolo
9. História recente de tratamento e/ou uso produto investigacional 28 dias anteriores a randomização
10. Gravidez comprovada por beta HCG positivo

4.5. Método

4.5.1. Desenho e amostra do estudo

Estudo observacional, prospectivo, de uma amostra de pacientes do ambulatório de tumores sólidos, do Instituto do câncer do estado de São Paulo (ICESP). Os pacientes elegíveis para o estudo tinham diagnóstico de câncer colorretal, sem dor crônica, indicação de quimioterapia adjuvante ou paliativa com regime FLOX modificado (período em que os pacientes receberam nove infusões de oxaliplatina espaçados em 21 dias).

O desenho do estudo compreendeu uma avaliação basal (VB), uma segunda avaliação ao término do tratamento quimioterápico (VT) e a terceira e última avaliação para seguimento (VS), transcorridos seis meses do término do tratamento quimioterápico.

4.5.2 Protocolo de avaliação

O paciente foi avaliado no momento da inclusão (VB) após assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, ele respondeu ao questionário sociodemográfico, os questionários de dor BPI (Inventário breve de dor), NPSI (Inventário de Sintomas de Dor Neuropática), DN4 (Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática), McGILL (Questionário McGill-breve), TNS (Total Neuropathy Score), HADS (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão), EORTC-QLQ-C30 (Questionário de qualidade de vida da organização européia para pesquisa e tratamento do câncer - C30) e realizou o TQS (Teste quantitativo de sensibilidade). Ao término da terapia antineoplásica (VT*)*, o paciente realizou a segunda avaliação com os questionários de dor e o TQS. Transcorridos seis meses do término do tratamento quimioterápico, realizou a terceira e última avaliação de seguimento (VS), com os questionários de dor e o TQS.

O teste quantitativo da sensibilidade (TQS) foi realizado após a aplicação das escalas de dor, portanto, foram três avaliações. Por profissional treinado especialista em dor, em ambiente tranquilo, com controle de temperatura e acesso restrito para garantir a qualidade da avaliação.

4.5.3 Instrumentos de avaliação

4.5.3.1 Ficha Clínica Sociodemográfico - ficha que levanta as informações pessoais e clínicas, tais como: nome, idade, sexo, data de

nascimento, nível educacional, estado civil, situação conjugal, religião, situação de trabalho, renda, dados clínicos (câncer), doenças prévias, Karnofski performance status (KPS), escala de Zubrod (ECOG), exame físico, sinais vitais, escala de consumo de bebida alcóolica (CAGE) (ANEXO F).

4.5.3.2 Inventário Breve de Dor (BPI) – (Ferreira; Teixeira et al., 2011) validado para a língua portuguesa. Trata-se de instrumento breve e de fácil compreensão que avalia o quanto a dor interfere no cotidiano do paciente. Avalia a eficácia do tratamento, intensidade e local da dor; pode ser dividido em duas partes: a primeira refere-se à média de dor, com pontuação de zero a dez; a segunda refere-se à interferência da dor no cotidiano com escore de zero a setenta pontos (ANEXO G).

4.5.3.3 Inventário de dor neuropática (NPSI)_- (de Andrade; Ferreira et al., 2011) validado para a língua portuguesa. Trata-se de instrumento capaz de avaliar características da dor neuropática (dimensões), tanto centrais quanto periféricas, assim como o efeito do tratamento para as dores neuropáticas; tem escore máximo de cem pontos (ANEXO H).

4.5.3.4 Questionário de diagnóstico de dor neuropática DN4 – (Santos; Brito et al., 2010) validado para língua portuguesa. Trata-se de instrumento simples e objeto que tem a propriedade de distinguir a dor neuropática da dor nociceptiva; considera-se a presença de dor neuropática o escore maior ou igual a quatro pontos em dez (ANEXO I).

4.5.3.5 Questionário de Dor McGill versão-breve (SF-MPQ) - validado para língua portuguesa (Ferreira; de Andrade; Teixeira, 2013), constituído de oito itens para o domínio sensitivo, com escore máximo de 8 pontos; cinco itens para o domínio afetivo, com escore máximo de 5 pontos e dois itens para o domínio avaliativo, com escore máximo de 2 pontos; utilizado para a investigação dos descritores e índices de dor com escore total de 15 pontos (ANEXO J).

4.5.3.6 Escore total de neuropatia (Total neuropathy score -TNS) - sua versão completa foi originalmente desenvolvido e validado para neuropatia diabética e inclui a avaliação motora, sensorial, e de sinais e sintomas neurovegetativos, a determinação quantitativa do limiar de percepção de vibração, e o exame neurofisiológico de um motor e um nervo sensorial na perna (Cornblath et al., 1999, Chaudhry et al., 2003). É comumente utilizado em doentes oncológicos para avaliação de neuropatia relacionada à quimioterapia (ANEXO K).

4.5.3.7. Questionário de qualidade de vida da organização européia para pesquisa e tratamento do câncer - C30 (EORTC QLQ-C30) – foi desenvolvido para avaliar a qualidade de vida em pacientes oncológicos. O QLQ-C30 (versão 3) incorpora cinco escalas funcionais (física, função cognitiva, emocional e social), três escalas de sintomas (fadiga, dor, náuseas e vómitos), uma escala global do estado de saúde/qualidade de vida (de 1 a 7,

sendo 1 = péssima e 7= ótima), e um número de itens únicos que avaliam sintomas adicionais comumente relatados por doentes com câncer (dispneia, perda de apetite, insônia, constipação e diarréia) e percebido impacto financeiro da doença (EORTC Study Group on Quality of Life, 1995) (ANEXO L).

4.5.3.8. Escala hospitalar de ansiedade e depressão (HADS) - *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) foi originalmente desenvolvido por Zigmond e Snaith (1983) e é comumente usado pelos médicos para determinar os níveis de ansiedade e depressão que um doente está experimentando. A HADS é uma escala de quatorze itens que gera dados ordinais. Sete dos itens estão relacionados com a ansiedade e sete referem-se à depressão. Zigmond e Snaith criaram este desfecho especificamente para evitar a dependência de aspectos destas condições que também são sintomas somáticos comuns de doença, por exemplo, fadiga e insônia ou hipersonia. O objetivo dos autores foi criar uma ferramenta para a detecção de ansiedade e depressão em pessoas com problemas de saúde física. Cada um dos itens é graduado de zero a três, de modo a compor pontuação máxima de 21 pontos para cada uma das escalas. Escores mais altos indicam mais sintomas. Pontuação ≥11 indica provável presença de depressão ou ansiedade, entre 8-10 possível presença das doenças e <7 não há indícios de depressão ou ansiedade (Zigmond, 1983, Marcolino et al., 2007) (ANEXO M).

4.6 Procedimento do TQS

Uma bateria completa do TQS foi feita na eminência tenar da mão esquerda e no dorso do pé esquerdo dos doentes, no início, com seis e doze meses. Os doentes ficaram sentados em uma cadeira confortável, em sala silenciosa e com temperatura a 22ºC durante a avaliação. Para os testes do limiar de detecção mecânica e o limiar de dor foram utilizados os filamentos de von Frey de 0,008 a 300 g (NC 17775, Bioseb, França). Foi tomado cuidado para não tocar a pele com pêlos e fazer somente pressão. Os doentes foram orientados a fechar os olhos durante o procedimento. Os filamentos de von Frey foram aplicados pelo menos duas vezes em ordem crescente e decrescente de rigidez. O limiar de detecção de pressão foi definido como a menor pressão percebida pelo doente em até 3 segundos após o estímulo. O limiar de dor foi definido como a menor pressão que é considerada dolorosa pelo doente. A força necessária para fletir os filamentos foi convertida em unidades logarítmicas.

A avaliação da sensibilidade térmica e vibratória foi feita com um aparelho VSA-3000/TSA-2001 (Medoc, Ramat Yshai, Israel). Para a detecção do limiar térmico de calor e frio usou-se os métodos de limite. O termodo de contato (30x30 mm) foi colocado sobre as áreas de testes a uma temperatura basal de 32ºC. A temperatura foi aumentada ou reduzida em 1ºC por segundo para uma temperatura de até 50ºC ou 0ºC. Os doentes foram orientados a apertar um botão assim que sentissem uma mudança de temperatura. O limiar final foi definido através da média de três testes consecutivos.

Os limiares dolorosos de calor e frio foram avaliados pelos métodos de limites. Os doentes foram instruídos a apertar um botão quando a sensação térmica começasse a ser dolorosa. Os limiares foram definidos pela média de três medidas. As estimulações supralimiares foram feitas para calor e frio. Para a sensibilidade dolorosa ao calor, a temperatura foi aumentada a partir de 32ºC a uma taxa de 2ºC por segundo e foi mantida constante na temperatura alvo (46ºC ou 48ºC, de forma aleatória) e então a intensidade da dor percebida pela escala visual analógica (0-100 mm) foi anotada. Para a sensibilidade dolorosa ao frio, a temperatura foi reduzida a partir de 32ºC para 10ºC ou 5ºC seguindo o mesmo protocolo para a sensibilidade dolorosa ao calor. Tanto para a escala visual analógica (EVA) de dor ao calor (de 46ºC e 48ºC) e ao frio (de 10ºC e 5aC) foi feita a média para obter a EVA supralimiar final para dor ao calor e ao frio, respectivamente.

O limiar de detecção de vibração foi medido a uma frequência constante de 100 Hz em uma amplitude crescente (10 micrometros para 4 cm - método de limites). Os doentes foram orientados a pressionar um botão quando percebessem o início da sensação vibratória nas áreas testes. A média de três testes foi calculada.

4.7. Análise dos dados

Foi utilizada estatística descritiva para a caracterização clínica da amostra. Os dados foram expressos como médias e desvios-padrões. O teste de

Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para aferir a normalidade dos dados coletados. O teste de Krushkal Wallis foi utilizado para pesquisar as diferenças entre os grupos; quando ocorreram diferenças, foi realizado o teste de Mann-Whitney para análise dois a dois com correção de Bonferroni. O teste de x^2 foi utilizado para comparar as frequências. O teste de Spearman foi utilizado para realização de correlações. Foi utilizada a correção de Bonferroni para múltiplas comparações de acordo com a análise. Para todos os resultados foi considerado como significativo os valores de $p<0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Análise das variáveis sociodemográficas e variáveis relacionadas ao histórico de saúde

Neste estudo a amostra foi de 110 participantes diagnosticados com neoplasia colorretal. Destes, houve o predomínio do sexo feminino com 58,2%. A idade média dos participantes foi de 55,60 anos (DP=±10,69). A renda familiar média (em reais) foi de R$ 2222,45 (DP=± 2160,51). Em relação ao trabalho, 22,5% estavam com licença saúde. O nível de escolaridade dos participantes foi 55,5% tinham o ensino fundamental. A religião predominante foi a católica com 60%. Tais valores estão disponíveis na **Tabela 1.**

Tabela 1. Distribuição dos participantes de acordo com idade, renda individual e familiar, sexo, estado civil, situação de trabalho, escolaridade, religião e etilismo em número absoluto (n) e porcentagem (%).

Características	Categorias	(N=110)	
Idade (em anos)	M (DP)	55,60 ±10,69	
	Mín-Máx	(29-77)	
Renda familiar	M (DP)	2222,45 ± 2160,51	
(em reais)	Mín-Máx	(00,00 - 10.000,00)	
		N	**%**
Sexo	Masculino	46	41,8
	Feminino	64	58,2
Estado civil	Solteiro	19	17,3
	Casado	55	50,0
	União consensual	4	3,6
	Separado	5	4,5
	Divorciado	9	8,2
	Viúvo	18	16,4
Situação de trabalho	Empregado	12	11,0
	Desempregado	18	16,5
	Aposentado	24	21,6
	Dona de casa	13	11,9
	Autônomo	14	12,8
	Licença saúde	25	22,5
	Informal	4	3,7
Escolaridade	Analfabeto	8	7,3
	Ensino Fundamental	61	55,5
	Ensino Médio	30	27,3
	Superior	8	7,3
	Pós-graduação	3	2,7
	Católico	66	60,0

Religião	Evangélico	35	31,8
	Espírita	2	1,8
	Outras	7	6,4
Total		**110**	**100**

A comorbidade mais prevalente foi a Hipertensão Arterial Sistêmica com 41%, seguida pela Diabetes Mellitus 14,7%.

Segundo a classificação do CID-10, 44,5% da neoplasia localizava-se no cólon e 21,8% no reto. Em relação ao estadiamento clínico, 35,5% foram classificados em IIIB, 28,2% IV e 22,7% IIIC. Apenas 38,2% não apresentaram metástases. A disseminação da neoplasia foi regional com 50,5% e, os que apresentaram metástases, 14,7% situavam-se no fígado. O tempo médio para o diagnóstico foi de 4,6 meses.

5.2. Análise das variáveis avaliadas pelos questionários de dor e os questionários para dor neuropática

Durante as avaliações foram aplicados os questionários BPI, McGill Breve, DN4, NPSI, TNS e HADS e verificado a média, desvio padrão e grau de significância entre as visitas de avaliações, valores disponíveis na **Tabela 2**.

Nesta primeira avaliação (visita basal), a dor mensurada em quatro níveis (dor mais intensa, dor mais fraca, dor média e dor atual) pelo BPI evidenciou que não houveram queixas de dor pelos participantes inclusos no estudo. Entretanto, na avaliação realizada ao término do tratamento quimioterápico com oxaliplatina houve uma média de dor de 3,48 (DP= ± 1,96)

que ocasionavam interferências nas atividades de vida diária em média de 4,27 (DP=± 12,35). Na avaliação de seguimento, realizada após 6 meses do término do tratamento quimioterápico com oxaliplatina, a média de dor foi 5,37 (DP=± 3,25) com interferência média de 3,51 (DP=± 13,32) nas atividades de vida diária. Observou-se que houve grau de significância entre a visita basal e a visita término de tratamento para as variáveis dor mais intensa (nas últimas 24 horas) (p<0,001), dor mais fraca (nas últimas 24 horas) (p<0,006) e dor média (p<0,001). Enquanto que, entre a visita basal e a visita de seguimento foi significativo apenas para dor mais intensa (nas últimas 24 horas) (p<0,001).

O questionário McGill Breve sinalizou discretas alterações nos domínios sensitivo (média= 0,07; DP=±0,48) e afetivo (média= 0,04; DP=±0,34) na visita basal. Tais alterações tornaram-se marcantes na visita término do tratamento nos domínios sensitivos (média= 1,39; DP=±2,09) e afetivo (média=1,01; DP=±1,36), novamente. Na visita de seguimento observa-se um leve declínio nos mesmos domínios. Os valores encontrados foram altamente significantes (p<0,001) entre as visitas basal e término do tratamento e, também, entre a visita basal e seguimento para todos os domínios avaliados.

Para o rastreio da dor neuropática aplicou-se o questionário DN4, sendo que a confirmação de quatro ou mais itens de seu escore já oferece indícios para dor neuropática. Desta forma, na visita basal não se obteve escore positivo para dor neuropática. No entanto, o instrumento NPSI que levanta os sintomas neuropáticos e os graduam de 0 a 10, indicou a presença dos sintomas neuropáticos como dormência (média=0,34; DP=±1,52), choque elétrico e alfinetadas/agulhadas (média=0,15; DP=±0,93) na visita basal. Da visita basal para a visita término do tratamento, o NPSI houve um acréscimo de

outros sintomas neuropáticos como frio doloroso, dor em aperto, dor em pressão e aumento nos escore da dormência e choque elétrico. Na visita de seguimento nota-se a presença dos sintomas como dormência (média=2,39; DP=± 2,89) e frio doloroso (média= 1,85; DP=±3,07) com um declínio na intensidade quando comparada a visita término de tratamento. Foi observado diferenças significativas entre os sintomas neuropáticos choque elétrico e frio doloroso entre as visitas basal e término do tratamento (p<0,001) e, desta entre a visita de seguimento (p<0,001).

Na visita término do tratamento, o questionário DN4 indicou a presença de dor com características neuropáticas em 21,67% dos participantes e, durante a avaliação na visita de seguimento em 10% dos participantes. O DN4 mostrou-se significante (p<0,002) entre a visita basal e a visita término de tratamento e, também, entre a visita basal e a visita de seguimento.

As médias dos valores do TNS demonstraram-se significante (p<0,001) entre a visita basal e a visita término do tratamento e entre a visita basal e a visita de seguimento. Vale ressaltar que o TNS contempla uma avaliação eletrofisiológica que uma parcela dos participantes se recusaram a realizar, sendo assim, verifica-se menores valores dada a não adesão a este procedimento.

A ansiedade e a depressão foram avaliadas pela escala HADS, que se divide em sete questões para cada sentimento, totalizando 14 questões. Na visita basal, a ansiedade mostrou-se marcante (média=5,20; DP=±4,01). Na visita de término do tratamento observa-se o declínio dos valores para ansiedade (média=4,33; DP=± 4,07) e um discreto aumento na depressão (média=4,91; DP=± 4,58). Enquanto que, na visita de seguimento se constata

uma diminuição na ansiedade (média=4,10; DP=± 3,82) e depressão (média=4,00; DP=± 4,57).

O questionário EORTC-QLQ-C30 mensurou a qualidade de vida, especificamente, em pacientes oncológicos. O escore total dos sintomas evidenciou um discreto aumento entre as visitas basal, término do tratamento e seguimento.

Tabela 2. Avaliação dos participantes com média, desvio padrão e grau de significância obtidos por testes de associação dos questionários BPI, McGill Breve, DN4, NPSI, TNS, HADS e EORTC-QLQ-C30 de acordo com as visitas de avaliação basal, término do tratamento e seguimento.

Visitas de avaliação	VB (n=110)		VT (n=89)		VS (n=70)		P*
Questionários	**Média**	**DP**	**Média**	**DP**	**Média**	**DP**	
BPI (nas últimas 24 horas)	0,000	±0,000	3,48	±1,96	5,37	±3,25	0,04*
Dor mais intensa	0,000	±0,000	1,85	±3,10∞	0,71	±2,39	0,001*
Dor mais fraca	0,000	±0,000	1,24	±2,39∞	0,59	±2,09	0,006*
Dor média	0,000	±0,000	1,44	±2,56∞	0,63	±2,13	0,001*
Dor atual	0,000	±0,000	0,35	±1,18	0,40	±1,78	0,102
Interferências nas atividades	0,09	±0,95	4,27	±12,35	3,51	±13,32	0,324
Atividade Geral	0,000	±0,000	0,58	±1,79	0,65	±2,33	0,044*
Humor	0,000	±0,000	0,10	±0,63	0,48	±2,10	0,027*
Caminhar	0,000	±0,000	0,45	±1,70	0,67	±2,41	0,453
Trabalho	0,000	±0,000	0,77	±2,66	0,67	±2,41	0,851
Relacionamentos	0,000	±0,000	0,00	±0,00	0,48	±2,10	0,251
Sono	0,000	±0,000	0,35	±1,36	0,48	±2,10	0,440
Apreciar a vida	0,000	±0,000	0,00	±0,00	0,49	±2,12	0,114
McGill Breve							
Afetivo	0,04	±0,34	1,01	±1,36∞	0,73	±1,06£	0,000*
Avaliativa	0,02	±0,13	0,56	±0,66∞	0,46	±0,53£	0,000*
Sensitiva	0,07	±0,48	1,39	±2,09∞	1,07	±1,96£	0,000*
Total	0,14	±0,94	2,96	±3,71∞	2,29	±3,49£	0,000*
DN4	0,02	±0,15	0,92	±2,06∞	0,47	±1,20	0,002*
NPSI (descritores)	0,37	±2,38	10,89	±16,2∞	10,26	±16,37£	0,002*
Queimação	0,000	±0,000	0,95	±2,20	0,63	±2,13	0,023*
Aperto	0,000	±0,000	1,12	±2,31	0,68	±2,25	0,047*
Pressão	0,000	±0,000	1,15	±2,65	0,61	±2,22	0,063*
Choque elétrico	0,15	±0,93	3,51	±3,13∞	0,68	±1,87	0,001*
Apunhalada	0,000	±0,000	0,20	±0,99	0,08	±0,47	0,271
Dor ao toque	0,000	±0,000	0,83	±2,33	0,15	±0,65	0,001*
Dor a pressão	0,000	±0,000	1,03	±2,62	0,70	±2,01	0,008*
Frio doloroso	0,000	±0,000	4,24	±3,60∞	1,85	±3,07	0,001*
Alfinetada/agulhada	0,15	±0,93	1,68	±2,64∞	1,07	±2,80	0,003*
Dormência	0,34	±1,52	2,83	±3,15∞	2,39	±2,89	0,001*

TNS	1,15	±2,28	3,63	±3,78∞	4,12	±3,76£	0,001*
Ansiedade	5,20	±4,01	4,33	±4,07	4,10	±3,82	0,12
Depressão	4,57	±4,70	4,91	±4,58	4,00	±4,57	0,30
Total	9,74	±7,88	9,32	±8,12	8,00	±7,64	0,19
EORTC-QLQ-C30							
Escore total dos sintomas	39,36	±8,36	39,80	±12,01	40,15	±13,11	0,181

Legenda: BPI: *Brief Pain Inventory*; McGill Breve: *Questionário de Dor McGill Breve*; DN4: *Douleur Neuropathique 4 Question*; NPSI: *Neuropathic Pain Symptom Inventory*; TNS: *Total Neuropathy Score*; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; EORTC-QLQ30: *The European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire-Core 30;* VB: Visita Basal; VT: visita término do tratamento; VS: visita de seguimento após 6 meses do término do tratamento; DP: Desvio Padrão; p: grau de significância; *Anova de medidas repetidas (Bonferroni); ∞ grau de significância <0,05 em relação a VB e VT; § grau de significância <0,05 em relação a VT e VS; £ grau de significância <0,05 em relação a VB e VS.

Mediante os valores expostos na **Tabela 2** tem-se uma visão ampla, no que diz respeito, a presença e evolução da dor, sendo esta, com ou sem características neuropáticas. Somado a isso, explora-se o impacto nas atividades de vida diária, nos sentimentos, como ansiedade e depressão, e na qualidade de vida.

5.3 Resultados da avaliação do TQS

Na avaliação da visita basal, participaram do TQS 107 pacientes com neoplasia colorretal antes de iniciar o tratamento quimioterápico com oxaliplatina. Na visita término do tratamento, realizaram o TQS 73 pacientes que finalizaram a quimioterapia. Na visita de seguimento, realizada após 6

meses do término do tratamento, contou com 60 pacientes para realizar o TQS. A amostra de participantes que responderam aos questionários sobre dor e dor neuropática diferem em relação a participação do TQS, isso ocorre devido a recusa em esperar pelo TQS.

Nesta seção do estudo adicionou-se um grupo de voluntários saudáveis (n=232) com o intuito de se ter valores de referência de normalidade para o TQS.

5.3.1. Limiares de detecção ao estímulo mecânico e térmico (frio e quente)

Os limiares de detecção ao estímulo mecânico realizado na mão esquerda dos participantes do estudo evidenciam um pico na visita término do tratamento e, em seguida na visita de seguimento os valores retornam aos encontrados na visita basal. Quando testado o pé esquerdo, os limiares de detecção ao estímulo mecânico são maiores e diferentes aos da mão esquerda. Também foi evidenciado o valor aumentado na visita basal em relação ao parâmetro do grupo de voluntários saudáveis em ambas as áreas teste.

O valor de detecção ao estímulo térmico frio na mão esquerda e no pé esquerdo dos participantes não apresentam diferenças significativas em relação ao valor do grupo de voluntários saudáveis. No entanto, o limiar de detecção ao quente apresenta-se alterado apenas no pé esquerdo, sendo que da visita basal para a visita de seguimento observa-se um aumento e, esta

evidencia valores aumentados em comparação ao valor dos voluntários saudáveis.

Os limiares de detecção mecânica e térmica (frio e quente) não apresentaram grau de significância entre as visitas de avaliação basal, término do tratamento e seguimento. Contudo, para estes estímulos, todas as visitas de avaliação mostraram-se significantes em relação ao grupo de voluntários saudáveis ($p<0,001$).

5.3.2. Limiares de dor ao estímulo mecânico e térmico (frio e quente)

O limiar de dor ao estímulo mecânico na mão esquerda dos participantes apresenta valor diminuído na visita basal quando comparado aos valores dos voluntários saudáveis. Também, observa-se um declínio na visita término do tratamento e, depois na visita de seguimento retorna ao valor aproximado da visita basal. Quando aplicado o mesmo estímulo doloroso mecânico na área teste do pé encontra-se aumentado da visita basal em relação a visita de seguimento e, esta demonstra valores aumentados em comparação ao valor referência dos voluntários saudáveis. Entretanto, foi encontrado valor aumentado na visita basal em comparação ao valor do grupo de voluntários saudáveis. Foi observado nas duas áreas teste, que o limiar de dor mecânica foi significativo ($p<0,001$) entre a visita término do tratamento e a visita de seguimento. O estímulo doloroso mecânico não obteve valores significantes, na área teste da mão, com relação a visita basal e a término de tratamento com o grupo de voluntários saudáveis. No entanto, na área teste do

pé o mesmo estímulo doloroso mecânico mostrou-se significante em todas as visitas quando comparado ao grupo de voluntários saudáveis (p<0,001).

O limiar de dor ao estímulo térmico frio na mão esquerda apresenta um leve pico na visita término do tratamento e torna-se a estabilizar na visita de seguimento e assemelha-se aos valores do grupo de voluntários saudáveis. Enquanto que o mesmo estímulo doloroso no pé se mostra aumentado na visita basal em comparação ao valor do grupo de voluntários saudáveis. Na visita basal há uma diminuição em relação a visita de seguimento. Na área teste da mão, o limiar de dor ao frio foi significativo entre a visita basal e a visita término de tratamento e entra a visita término de tratamento e a visita de seguimento (p<0,001). Na área teste do pé, o mesmo estímulo foi significativo entre a visita basal e a término do tratamento (p<0,049). O limiar de dor ao frio foi significante para ambas áreas testes entre a visita término de tratamento e os voluntários saudáveis (p<0,008 para mão; p<0,027 para o pé).

O limiar de dor ao estímulo térmico quente na mão esquerda aponta um aumento da visita basal em comparação a visita seguimento, porém o valor da visita de seguimento é semelhante ao valor do grupo de voluntários saudáveis. Quanto ao estímulo doloroso quente no pé observa-se o mesmo fenômeno na mão esquerda. Na área teste da mão, o limiar de dor ao quente foi significativo entre a visita término do tratamento e a visita de seguimento (p<0,010). Enquanto que para área teste do pé, este estímulo foi significativo entre a visita basal e a visita término do tratamento (p<0,001). O estímulo dor ao quente, na área teste do pé, foi significativo para todas as visitas quando comparado aos voluntários saudáveis (p<0,001 na visita basal e visita de seguimento; p<0,005 na visita término de tratamento). Já na área teste da mão, o estímulo foi

significativo apenas na visita de seguimento em relação aos voluntários saudáveis (p<0,029).

5.3.3. Estímulos supralimiares para hiperalgesia mecânica e térmica (quente e frio)

No estímulo supralimiar para hiperalgesia mecânica na mão esquerda apresenta um leve aumento na visita término do tratamento e, observa-se uma diminuição na visita de seguimento, sendo este valor próximo ao valor do grupo de voluntários saudáveis. Enquanto que, na área teste do pé esquerdo, na visita basal há uma diminuição dos valores em relação a visita de seguimento, mas esta mostra-se aumentada em comparação ao valor do grupo de voluntários saudáveis. O mesmo estímulo na mão e pé apresenta o mesmo fenômeno, na qual a visita basal tem valor aumentado quando comparado ao valor do grupo de voluntários saudáveis. Houve um grau de significância entre a visita término do tratamento e a visita de seguimento para área teste da mão (p<0,010), sendo que o mesmo não foi observado para área teste do pé. Em ambas as áreas teste, a hiperalgesia mecânica foi significante na visita basal e término de tratamento comparado aos voluntários saudáveis (p<0,013 visita basal e p<0,001 visita término na mão; p<0,001 na visita basal e p<0,005 na visita término no pé).

O estímulo de hiperalgesia térmica ao frio na mão e no pé esquerdo, da visita basal para as visitas de término do tratamento e seguimento ocorre um

aumento nos valores. No entanto, a visita basal tem valores menores quando comparado ao valor do grupo de voluntários saudáveis.

O estímulo de hiperalgesia térmica ao quente na mão e no pé esquerdo, apresentaram um aumento no valor da visita basal para as demais visitas. E, observa-se que o valor da visita basal está muito menor do que o valor do grupo de voluntários saudáveis.

O estímulo de hiperalgesia térmica ao quente e ao frio em ambas áreas testes exibem o mesmo padrão de valores, porém não foi significativo em nenhuma das visitas de avaliação.

Todavia, observou-se que o estímulo hiperalgesia térmica, quente e frio, para ambas áreas testadas, foi altamente significativo entre as três visitas de avaliação e o grupo de voluntários saudáveis ($p<0,001$).

5.3.4. Alodínia mecânica dinâmica

Ao realizar o um estímulo não doloroso com pincel padronizado para verificar a presença de dor foi observado, na área teste da mão esquerda, um aumento da visita basal para a visita término do tratamento e a visita seguimento. O valor da visita basal está um levemente maior do que o valor encontrado no grupo de voluntários saudáveis. Na área teste do pé esquerdo, com o mesmo estímulo aplicado, observou-se que da visita basal para as demais visitas ocorre um aumento nos valores. A visita basal apresenta um valor elevado quando comparado ao valor do grupo de voluntários saudáveis. Não houve valores significativo entre as visitas de avaliação nas duas áreas testadas.

Entretanto, a alodínia foi significativa, para as duas áreas testadas, na visita término de tratamento em relação ao grupo de voluntários saudáveis ($p<0,028$ mão; $p<0,002$ pé).

5.3.5. Somação temporal (wind up)

Quando se calcula a somação temporal, nota-se que, na área teste da mão esquerda, da visita basal para a visita término de tratamento e a visita de seguimento há um pequeno declínio. Neste mesmo sentido, o que se observa na área teste do pé esquerdo é um aumento no valor entre a visita basal e a visita término do tratamento e, na visita seguimento retorna ao mesmo valor encontrado na visita basal. O valor da visita basal assemelha-se ao valor do grupo de voluntários saudáveis em ambas áreas teste. Não houve valores significativo entre as visitas de avaliação nas duas áreas testadas para a somação temporal.

Contudo, a somação temporal foi significativa, na área teste da mão, nas visitas término do tratamento e visita de seguimento em relação ao grupo de voluntários saudáveis ($p<0,008$ na visita término do tratamento; $p<0,049$ na visita seguimento).

5.3.6. Limiares de detecção vibratório

O limiar de detecção vibratório testado na mão esquerda indicou uma diminuição do valor da visita basal para as demais visitas de avaliação. O valor

da visita basal está aumentado em comparação ao valor encontra no grupo de voluntários saudáveis. Em contrapartida, a área teste do pé esquerdo evidenciou um aumento do valor encontrado na visita basal para as demais visitas. Além disso, os valores das visitas basal, término do tratamento e seguimento mostraram-se superiores ao valor do grupo de voluntários saudáveis. Para área teste da mão observou-se que foi significativo entre a visita término do tratamento e seguimento ($p<0,003$) e, para área teste do pé foi significativo entre a visita basal e a término de tratamento ($p<0,003$).

Em comparação ao grupo de voluntários saudáveis, os limiares de detecção vibratório foi significativo, em ambas áreas testadas, para as três visitas de avaliação ($p<0,001$).

Vale ressaltar que, em alguma visita de avaliação, encontrou-se alterações no TQS dos pacientes com colorretal submetidos a quimioterapia com oxaliplatina quando comparados com o grupo de voluntários saudáveis.

Os resultados supracitados referentes aos valores e os graus de significância do TQS para as três visitas de avaliação e o grupo de voluntários saudáveis podem ser conferidos nas **Tabelas 3,4, 5 e 6.**

Tabela 3. Distribuição das médias e desvios padrões dos valores dos limiares para detecção dos estímulos mecânicos, frio, quente, limiares de dor com estímulos mecânico, frio, quente, hiperalgesia mecânica, ao frio e ao quente, alodínea mecânica dinâmica, a somação temporal e limiares de detecção vibratório na mão esquerda e os graus de significância referente a Visita Basal, Visita Término de tratamento e Visita Seguimento

Visitas de avaliação	**Visita Basal (n=107)**	**Visita Término (n=73)**	**Visita Seguimento (n= 60)**	**p***
Parâmetros Mão Esquerda	**Média ± DP (Min-Max)**	**Média± DP (Min-Max)**	**Média± DP (Min-Max)**	
Limiar Detecção Mecânica	3,83±1,52 (1,7-14,00)	4,44±3,22 (0,00-22,00)	3,72±1,18 (3,00-8,00)	0,205
Limiar Detecção Frio	29,17±1,8 (17,50-31,70)	28,75±2,33 (19,00-31,10)	28,70±2,26 (19,40-31,30)	0,149
Limiar Detecção Quente	34,52±1,7 (32,70-47,50)	34,64±1,40 (32,70-38,70)	34,50±1,55 (32,40-42,70)	0,411
Limiar Dor Mecânica	16,17±12,44 (9,00-137,3)	14,40±4,00 (0,00-20,00)	16,70±2,70§ (10,00-19,00)	0,001*
Limiar Dor ao Frio	14,07±12,26 (0,00-49,70)	16,30±8,44∞ (0,00-48,40)	12,10±7,63§ (0,00-28,60)	0,001*
Limiar Dor ao Quente	41,54±10,34 (0,80-50,00)	43,84±6,73 (12,30-80,00)	45,70±5,95§ (37,50-80,00)	0,010*
Hiperalgesia Mecânica	8,45±11,60 (0,00-56,00)	10,13±10,07 (0,00-36,00)	5,14±8,82§ (0,00-38,00)	0,010*
Hiperalgesia ao Frio	18,95±20,78 (0,00-88,50)	22,21±20,17 (0,00-89,50)	22,85±25,47 (0,00-100,00)	0,623
Hiperalgesia ao Quente	20,40±20,44 (0,00-90,50)	22,25±21,02 (0,00-96,50)	22,30±24,55 (0,00-95,00)	0,507
Alodínea Mecânica dinâmica	0,60±3,10 (0,00-23,00)	1,00±4,04 (0,00-26,00)	1,38±9,86 (0,00-75,00)	0,677
Somação temporal	1,70±1,63 (0,00-10,00)	1,17±0,57 (0,00-2,50)	1,29±1,11 (0,00-4,25)	0,531
Limiar Detecção Vibratório	8,23±43,74 (0,00-453,00)	4,83±4,33 (0,00-29,00)	3,13±2,81§ (0,00-15,13)	0,003*

Legenda: VB: Visita Basal; VT: visita término do tratamento; VS: visita de seguimento após 6 meses do término do tratamento; ºC (graus centígrados); mPa (miliPascal); DP: Desvio padrão; *Anova de medidas repetidas (Bonferroni); ∞ grau de significância <0,05 em relação a VB e VT; § grau de significância <0,05 em relação a VT e VS; £ grau de significância <0,05 em relação a VB e VS;

Tabela 4. Distribuição das médias e desvios padrões dos valores dos limiares para detecção dos estímulos mecânicos, frio, quente, limiares de dor com estímulos mecânico, frio, quente, hiperalgesia mecânica, ao frio e ao quente, alodínea mecânica dinâmica, a somação temporal e limiares de detecção vibratório na mão esquerda e os graus de significância referente a Visita Basal, Visita Término de tratamento e Visita Seguimento comparados a um grupo de Voluntários Saudáveis

Visitas de avaliação	**Visita Basal (n=107)**	**Visita Término (n=73)**	**Visita Seguimento (n= 60)**	**Voluntários (n=232)**	**p***
Parâmetros Mão Esquerda	**Média ± DP (Min-Max)**	**Média± DP (Min-Max)**	**Média± DP (Min-Max)**	**Média± DP (Min-Max)**	
Limiar Detecção Mecânica	3,83±1,52 (1,7-14,00)	4,44±3,22 (0,00-22,00)	3,72±1,18 (3,00-8,00)	1,41±2,07¥¤€ (0,004-11,00)	0,001*
Limiar Detecção Frio	29,17±1,8 (17,50-31,70)	28,75±2,33 (19,00-31,10)	28,70±2,26 (19,40-31,30)	29,79±1,90¥¤€ (15,70-31,50	0,001*
Limiar Detecção Quente	34,52±1,7 (32,70-47,50)	34,64±1,40 (32,70-38,70)	34,50±1,55 (32,40-42,70)	33,90±1,35¥¤€ (32,30-44,20	0,001*
Limiar Dor Mecânica	16,17±12,44 (9,00-137,3)	14,40±4,00 (0,00-20,00)	16,70±2,70 (10,00-19,00)	53,28±96,29€ (0,60-300,0)	0,001*
Limiar Dor ao Frio	14,07±12,26 (0,00-49,70)	16,30±8,44 (0,00-48,40)	12,10±7,63 (0,00-28,60)	13,08±7,80¤ (0,00-28,50)	0,008*
Limiar Dor ao Quente	41,54±10,34 (0,80-50,00)	43,84±6,73 (12,30-80,00)	45,70±5,95 (37,50-80,00)	44,23±3,56€ (35,50-50,00)	0,029*
Hiperalgesia Mecânica	8,45±11,60 (0,00-56,00)	10,13±10,07 (0,00-36,00)	5,14±8,82 (0,00-38,00)	5,65±9,92¥¤ (0,0-60,0)	0,013*
Hiperalgesia ao Frio	18,95±20,78 (0,00-88,50)	22,21±20,17 (0,00-89,50)	22,85±25,47 (0,00-100,00)	32,11±26,96¥¤€ (0,0-100,0)	0,007*
Hiperalgesia ao Quente	20,40±20,44 (0,00-90,50)	22,25±21,02 (0,00-96,50)	22,30±24,55 (0,00-95,00)	35,87±28,53¥¤€ (0,0-100,0)	0,001*
Alodínea Mecânica dinâmica	0,60±3,10 (0,00-23,00)	1,00±4,04 (0,00-26,00)	1,38±9,86 (0,00-75,00)	0,34±2,54¤ (0,00-35,00)	0,028*
Somação temporal	1,70±1,63 (0,00-10,00)	1,17±0,57 (0,00-2,50)	1,29±1,11 (0,00-4,25)	1,98±2,62€ (0,0-24,50)	0,008*
Limiar Detecção Vibratório	8,23±43,74 (0,00-453,00)	4,83±4,33 (0,00-29,00)	3,13±2,81 (0,00-15,13)	1,17±0,71¥¤€ (0,07-4,47)	0,001*

Legenda: VB: Visita Basal; VT: visita término do tratamento; VS: visita de seguimento após 6 meses do término do tratamento; ºC (graus centígrados); mPa (miliPascal); DP: Desvio padrão; *Anova de medidas repetidas (Bonferroni); ¥ grau de significância < 0,05 entre VB e Voluntários Saudáveis; ¤ grau de significância <0,05 entre VT e Voluntários Saudáveis; € grau de significância <0,05 entre VS e Voluntários Saudáveis

Tabela 5. Distribuição das médias e desvios padrões dos valores dos limiares para detecção dos estímulos mecânicos, frio, quente, limiares de dor com estímulos mecânico, frio, quente, hiperalgesia mecânica, ao frio e ao quente, alodínea mecânica dinâmica, a somação temporal e limiares de detecção vibratório no pé esquerda e os graus de significância referente a Visita Basal, Visita Término de tratamento e Visita Seguimento

Visitas de avaliação	**Visita Basal (n=107)**	**Visita Término (n=73)**	**Visita Seguimento (n= 60)**	**p***
Parâmetros Pé Esquerdo	**Média ± DP (Min-Max)**	**Média± DP (Min-Max)**	**Média± DP (Min-Max)**	
Limiar Detecção Mecânica	3,76±7,18 (1,70-72,50)	6,30±19,51 (1,70-137,30)	5,30±13,56 (0,00-90,00)	0,149
Limiar Detecção Frio	25,60±4,90 (5,60-41,00)	25,23±6,30 (0,00-31,10)	25,70±5,10 (0,00-31,60)	0,947
Limiar Detecção Quente	39,56±7,00 (33,50-98,10)	37,40±5,72 (6,90-49,10)	43,45±39,24 (2,00-335,70)	0,124
Limiar Dor Mecânica	54,16±37,48 (3,30-137,30)	55,86±40,30 (0,00-137,30)	83,45±50,81§ (1,70-137,30)	0,003*
Limiar Dor ao Frio	17,76±46,66 (0,00-478,00)	17,70±17,74∞ (0,00-105,00)	13,10±11,00 (0,00-49,80)	0,049*
Limiar Dor ao Quente	43,16±10,88 (0,00-50,00)	45,00±6,11∞ (6,00-50,00)	46,70±2,96 (37,20-50,00)	0,001*
Hiperalgesia Mecânica	14,49±16,95 (0,00-85,00)	13,00±14,65 (0,00-60,00)	11,21±16,52 (0,00-80,00)	0,189
Hiperalgesia ao Frio	17,33±19,83 (0,00-88,00)	20,24±20,84 (0,00-89,00)	21,64±26,19 (0,00-90,50)	0,596
Hiperalgesia ao Quente	21,96±23,22 (0,00-92,50)	22,85±23,90 (0,00-97,00)	21,96±23,22 (0,00-92,50)	0,746
Alodínea Mecânica dinâmica	1,27±4,75 (0,00-34,00)	1,67±4,41 (0,00-22,00)	2,58±12,22 (0,00-85,00)	0,134
Somação temporal	1,42±1,02 (0,00-5,50)	1,84±1,99 (0,00-12,00)	1,42±1,02 (0,00-5,50)	0,663
Limiar Detecção Vibratório	8,78±12,84 (0,65-96,23)	14,52±18,98∞ (0,00-95,90)	12,90±22,33 (0,00-130,00)	0,003*

Legenda: VB: Visita Basal; VT: visita término do tratamento; VS: visita de seguimento após 6 meses do término do tratamento; ºC (graus centígrados); mPa (miliPascal); DP: Desvio padrão; *Anova de medidas repetidas (Bonferroni); ∞ grau de significância <0,05 em relação a VB e VT; § grau de significância < 0,05 em relação a VT e VS; £ grau de significância <0,05 em relação a VB e VS;

Tabela 6. Distribuição das médias e desvios padrões dos valores dos limiares para detecção dos estímulos mecânicos, frio, quente, limiares de dor com estímulos mecânico, frio, quente, hiperalgesia mecânica, ao frio e ao quente, alodínea mecânica dinâmica, a somação temporal e limiares de detecção vibratório no pé esquerda e os graus de significância referente a Visita Basal, Visita Término de tratamento e Visita Seguimento comparados a um grupo de voluntários saudáveis

Visitas de avaliação Parâmetros Pé Esquerdo	Visita Basal (n=107) Média ± DP (Min-Max)	Visita Término (n=73) Média± DP (Min-Max)	Visita Seguimento (n= 60) Média± DP (Min-Max)	Voluntários saudáveis (n=232) Média± DP (Min-Max)	p*
Limiar Detecção Mecânica	3,76±7,18 (1,70-72,50)	6,30±19,51 (1,70-137,30)	5,30±13,56 (0,00-90,00)	1,94±3,08¥¤€ (0,01-17,00)	0,001*
Limiar Detecção Frio	25,60±4,90 (5,60-41,00)	25,23±6,30 (0,00-31,10)	25,70±5,10 (0,00-31,60)	27,86±2,85¥¤€ (15,50-36,00)	0,001*
Limiar Detecção Quente	39,56±7,00 (33,50-98,10)	37,40±5,72 (6,90-49,10)	43,45±39,24 (2,00-335,70)	36,66±2,52¥€ (32,90-46,00)	0,005*
Limiar Dor Mecânica	54,16±37,48 (3,30-137,30)	55,86±40,30 (0,00-137,30)	83,45±50,81 (1,70-137,30)	36,14±74,64¥¤€ (0,16-300,0)	0,001*
Limiar Dor ao Frio	17,76±46,66 (0,00-478,00)	17,70±17,74 (0,00-105,00)	13,10±11,00 (0,00-49,80)	12,00±8,84¤ (0,00-28,80)	0,027*
Limiar Dor ao Quente	43,16±10,88 (0,00-50,00)	45,00±6,11 (6,00-50,00)	46,70±2,96 (37,20-50,00)	46,30±26,45¥¤€ (35,30-444,0)	0,001*
Hiperalgesia Mecânica	14,49±16,95 (0,00-85,00)	13,00±14,65 (0,00-60,00)	11,21±16,52 (0,00-80,00)	9,23±14,14¥¤ (0,00-100,0)	0,005*
Hiperalgesia ao Frio	17,33±19,83 (0,00-88,00)	20,24±20,84 (0,00-89,00)	21,64±26,19 (0,00-90,50)	30,36±26,29¥¤€ (0,00-97,0)	0,006*
Hiperalgesia ao Quente	21,96±23,22 (0,00-92,50)	22,85±23,90 (0,00-97,00)	21,96±23,22 (0,00-92,50)	43,00±30,34¥¤€ (0,00-100,0)	0,001*
Alodínea Mecânica dinâmica	1,27±4,75 (0,00-34,00)	1,67±4,41 (0,00-22,00)	2,58±12,22 (0,00-85,00)	0,36±2,00¤ (0,00-23,00)	0,002*
Somação temporal	1,42±1,02 (0,00-5,50)	1,84±1,99 (0,00-12,00)	1,42±1,02 (0,00-5,50)	1,65±1,42¤ (0,00-13,20)	0,174
Limiar Detecção Vibratório	8,78±12,84 (0,65-96,23)	14,52±18,98 (0,00-95,90)	12,90±22,33 (0,00-130,00)	2,35±1,61¥¤€ (0,66-8,47)	0,001*

Legenda: VB: Visita Basal; VT: visita término do tratamento; VS: visita de seguimento após 6 meses do término do tratamento; ºC (graus centígrados); mPa (miliPascal); DP: Desvio padrão; *Anova de medidas repetidas (Bonferroni); ¥ grau de significância < 0,05 entre VB e Voluntários Saudáveis; ¤ grau de significância <0,05 entre VT e Voluntários Saudáveis; € grau de significância <0,05 entre VS e Voluntários Saudáveis

6. DISCUSSÃO

A discussão percorrerá a mesma sequência dos resultados apresentados neste estudo.

6.1. Discussão das variáveis sociodemográficas e variáveis relacionadas ao histórico de saúde

A amostra foi composta por 110 participantes com neoplasia colorretal, sendo que 64 eram do sexo feminino, a média de idade foi de 55,60 anos (variação de 29 a 74 anos), maioria casadas, com ensino fundamental completo e a renda familiar média era de, aproximadamente, R$ 2225,00. Tal perfil sociodemográfico e clínico são condizentes aos estudos realizados no município de São Paulo por Marques (2006), Souza (2011) e Tacani (2014).

Quanto a presença de metástases, 38,9% dos doentes não apresentaram doença em outra região do corpo antes de iniciar o tratamento quimioterápico, em 33,3% dos doentes não foi possível avaliar no momento da primeira consulta, 1,8% dos doentes não tinham a informação registrada na primeira consulta oncológica. A neoplasia colorretal tem uma preferência em 75% em ocasionar metástases no fígado (Lupinacci et al., 2013), sendo presente em 14,7% dos participantes deste estudo. A presença da hipertensão arterial sistêmica com 40,9% vem de encontro aos achados dos estudos de comorbidades associadas a neoplasia colorretal de Pinto e Uga (2011), Souza (2011) e Santos e colegas (2012).

6.2. Discussão das variáveis avaliadas pelos questionários de dor e os questionários para dor neuropática

No estudo de Guo e colegas (2014) foi aplicado BPI para verificar a dor em quatro grupos de pacientes submetidos ao tratamento com oxaliplatina, cisplatina, intervenção com ácido alfa lipóico e placebo. Foi encontrado semelhanças entre o presente estudo e o grupo oxaliplatina, principalmente, na intensidade da dor ao término do tratamento e nos itens que sofreram interferências.

No estudo de Reddy et al. (2016) em 19 pacientes com câncer colorretal em tratamento com oxaliplatina, a média da questão de dor do BPI foi de 1,5 entre os que desenvolveram neuropatia comparados com os aqueles que não desenvolveram.

Neste estudo foi aplicado o questionário McGill reduzido o que difere de muitas publicações por não contemplar alguns descritores. No entanto, Binder e colaboradores (2007) aplicou a forma reduzida e evidenciou os principais descritores, sendo estes, dormência, frio, congelante, picada, forte e agulhada. Desta forma, pode-se demonstrar que a neuropatia aguda ocasionada pela oxaliplatina cursa com sintomas caraterizado por um perfil somatossensitivo específico, como a hiperalgesia mecânica e frio e, também se verificou a presença da hiperalgesia de calor adicional e hipoestesia quente, que agrupados mostram a sensibilização nociceptiva no sistema periférico e central como mecanismos subjacentes.

No que diz respeito ao rastreamento da dor neuropática com aplicação do instrumento DN4 há uma escassez na literatura científica. Perez et al (2015) avaliou 358 pacientes oncológicos, destes 54,2% apresentavam dor, sendo que esta tinha características neuropáticas em 20,1%, o DN4 foi positivo para 86,8%. Já o estudo de Golan-Vered e Pud (2013), foram avaliadas 40 mulheres com neoplasia de mama tratadas com paclitaxel e, obtiveram DN4 positivo (DN4≥4/10) 50% das participantes. Enquanto que, o estudo bicêntrico de Zandonai e colaboradores (2016) com amostra mista de 209 pacientes oncológicos, 28,7% obtiveram DN4 positivo com prevalência nos sintomas neuropáticos como dormência (32,7%), formigamento (32,3%) e hipoestasia a picada da agulha (27,3%).

Quando aplicado o NPSI neste estudo, os sintomas neuropáticos com escore mais elevado foram a dormência, sensação de alfinetadas e agulhadas e choque elétrico. O mesmo não foi evidenciado no estudo de Durand et al (2012) que encontrou os sintomas prevalentes como dor evocada pelo frio, formigamento e alfinetadas e agulhadas. Entretanto, Zandonai et al. (2016) com aplicação do NPSI encontrou a média do escore (0-10) para sensação de dormência de 2,93 (DP=±3,36), sensação de alfinetadas e agulhadas 1,42 (DP=±2,81) e dor com sensação de choque elétrico com 1,00 (DP=±2,29). Kus et al (2016) fez uma intervenção medicamentosa com venlafaxina em um grupo de 23 pacientes em tratamento com oxaliplatina e, durante a avaliação com NPSI encontrou o sintoma de agulhada/alfinetada em 56,5% e dor ao frio em 69,5% dos participantes.

O escore do NPSI dos 19 pacientes com câncer colorretal em tratamento com oxaliplatina do estudo de Reddy et al. (2016) indicaram um

aumento nos escores de dor durante as avaliações iniciais, durante e término do tratamento e seguimento de doze meses após o tratamento.

Os estudos que utilizaram o TNS devem ser comparados com cautela, uma vez que estes apresentam avaliações em momentos diferentes e amostra pequenas. Foi encontrado resultados similares a estes no estudo de Velasco et al. (2014) em 200 pacientes com neoplasia colorretal submetidos a oxaliplatina, que conforme avaliado pelo TNS 18% dos doentes desenvolveram neuropatia grau 3, 29,5% grau 2 e 25% grau 1. 16,5% precisou redução de dose de oxaliplatina. No estudo de Briani et al (2014), amostra de 91 pacientes com neoplasia colorretal em tratamento com oxaliplatina evidenciou que nenhum participante pontuou grau 3 de neuropatia logo após quimioterapia. Os escores TNS foram 9,0 (intervalo: 2-15) na visita basal e 4.0 (variação: 2-12) após quimioterapia.

Reddy et al. (2016) levantou os principais sintomas neuropáticos em 19 pacientes com neoplasia colorretal submetidos a oxaliplatina, que foram: dor em queimação ou desconforto com o frio (50%), desconforto na garganta (43%), formigamento na boca (21%) e dor mandibular (14%). Também encontrou outros sintomas atípicos como queimação e desconforto ocular, problemas respiratórios e movimentos involuntários nas mãos em 7% cada.

Há uma escassez de estudos que avaliaram ansiedade e depressão com questionário HADS em pacientes com neoplasia colorretal. Tais achados são condizentes em alguns estudos como de Zhang et al (2014) mostrou que a ansiedade obteve uma média de 6,0 e depressão 4,0 em pacientes com colorretal após ressecção do tumor. Cardoso et al (2015) dividiu sua amostra pelo escore, na qual acima de 8 obteve-se 30% com ansiedade e 24% com

depressão, semelhante ao resultado do presente estudo com 30,9% pontuaram para ansiedade na visita basal, 28,4% na visita término e 17,6% na visita de seguimento e, para depressão teve-se 25,7% na visita basal, 34,6% no término do tratamento e 16,4% na visita de seguimento.

Quanto aos impactos na qualidade de vida, neste estudo não encontrou diferenças estatisticamente significativas. Entretanto, na revisão de Mols et al (2014) encontrou oito estudos que a qualidade de vida ficou prejudicada com a NPIQ. Calhoun et al. (2003), Morita et al (2003) e Ramchandren et al. (2009) também não encontraram diferenças significativas na qualidade de vida em pacientes com NPIQ.

6.3.Discussão dos resultados encontrados pelo Teste Quantitativo Sensitivo

6.3.1. Discussão dos limiares de detecção mecânica e térmica (frio e quente)

Neste estudo, o limiar de detecção mecânica e térmica (frio e quente) nas áreas teste não apresentou valores significantes entre as visitas basal, término de tratamento e seguimento. Tais resultados assemelham-se aos do estudo de Attal e colegas (2009), na qual os limiares de detecção mecânica e térmica nas mãos permaneceram inalterados após os ciclos de infusão de

oxaliplatina ou cisplatina e, na área teste do pé, apenas o limiar de detecção térmica manteve-se normal. No estudo de Krøiga°rd et al. (2014) em sua amostra de 20 pacientes tratados com oxaliplatina, seis pacientes apresentavam dor, nenhum manifestou sinais ou sintomas de comprometimento do nervo motor (fraqueza ou atrofia muscular) e, os achados do TQS evidenciaram valores de anormalidade em onze pacientes para o limiar de detecção mecânica, em cinco pacientes para limiar de detecção ao frio e quente. Assim, com este estudo Krøiga°rd et al. (2014) conclui que o tratamento com oxaliplatina é capaz de afetar as fibras grossas (mais comumente) e as fibras finas e, em ambos, nervos sensitivos e motores, ocasionando uma neuropatia com sinais e sintomas neurológicos moderados e ausência de perda de função sensitiva quando examinados pelo TQS.

Em uma amostra mista de 29 pacientes com diversos tipos de neoplasia submetidos a quimioterapia com taxanos e platinas, Griffith et al. (2013) realizaram TQS na área teste do dedo do pé encontraram os resultados alterados como o limiar de detecção mecânica e o limiar de detecção térmica ao frio aumentado e limiar de detecção térmica ao quente diminuído.

No estudo de Binder et al. (2007) numa amostra de 16 paciente tratados com oxaliplatina não identificou alteração nos demais parâmetros, apenas no limiar de detecção ao quente que se mostrava aumentado.

Velasco et al (2015) avaliou grupo de pacientes com neoplasia colorretal em tratamento com oxaliplatina e comparou com grupo de voluntários saudáveis. Em sua avaliação baseline não houve diferenças significativas entre as médias do estímulo de detecção ao frio e quente. Nas avaliações seguintes não mostraram mudanças. Em contrapartida, o estudo de Carvalho Barbosa et

al (2014), também com pacientes diagnosticados com câncer colorretal em tratamento com oxaliplatina foi comparado a um grupo de voluntários e testado três áreas, sendo estas, a ponta do dedo indicador da mão, eminência tenar da mão e face interna da mão, que observou um aumento nos limiares de detecção mecânica na região de eminência tenar da mão de acordo com o aumento da dose do quimioterápico, houve um aumento nos limiares de detecção térmica ao quente nas três áreas testadas e uma diminuição no limiar de detecção ao frio na ponta do dedo indicador e na face interna do antebraço.

Recentemente, o estudo prospectivo de Reddy et al. (2016), com uma amostra final de 19 pacientes com câncer colorretal em tratamento com oxaliplatina, evidenciou um prejuízo no limiar de detecção térmica (quente e frio), na área teste da região palmar da mão e pé dominante, principalmente entre a avaliação inicial e a de seguimento (após doze meses de tratamento), ou seja, os limiares de detecção térmica mostravam-se aumentados. Enquanto que o limiar de detecção mecânica nas áreas teste encontravam-se diminuídos.

6.3.2. Discussão dos limiares de dor pelo estímulo mecânico e térmico (frio e quente)

Os resultados deste estudo mostraram que o limiar de dor mecânica, para ambas áreas teste, foram significativos entre a visita término de tratamento e a visita de seguimento. O limiar de dor ao frio e quente, na área

teste do pé, foi significativo entre as visitas basal e término do tratamento. Sendo que, na área teste da mão o limiar de dor ao frio e quente foi significativo entre a visita término de tratamento e a visita de seguimento. O estudo de Attal e colaboradores (2009) notou que a oxaliplatina induziu uma diminuição significativa nos limiares de dor ao frio na mão e pé testados. Já o estudo de Krøiga°rd et al. (2014) com 20 pacientes tratados com oxaliplatina apenas um paciente apresentou valores anormais para o limiar de detecção doloroso. Já o estudo de Binder et al. (2007) evidenciou, na amostra de 16 pacientes tratados com oxaliplatina, que estavam diminuídos os valores dos limiares dolorosos mecânico e térmico.

No estudo de Velasco et al. (2015) com pacientes com câncer colorretal e grupo de voluntários saudáveis, no TQS da sua avaliação baseline não foi encontrada diferenças entre as médias do estímulo doloroso ao frio e quente. Nas avaliações seguintes houve uma diminuição nos dois grupos, embora ocorreu uma mudança relativa na avaliação baseline cerca de duas vezes maior nos pacientes em relação ao grupo de voluntários saudáveis. A média dos limiares dolorosos, em cada avaliação, separou-se dos limiares basal progressivamente após sucessivos ciclos de resfriamento e aquecimentos. Quando comparado os limiares de detecção ao frio com o limiar doloroso ao frio houve uma diminuição na média na terceira avaliação. Tal efeito foi similar para os dois grupos. Não se observou um efeito análogo entre o limiar de detecção ao quente com o limiar doloroso ao quente.

No estudo de Carvalho Barbosa et al. (2014) em sua amostra de pacientes com câncer colorretal avaliados durante e após o tratamento com oxaliplatina, na área teste ponta do dedo indicador da mão, eminência tenar da

mão e face interna do antebraço, comparados a um grupo de voluntários, identificou um aumento apenas no limiar doloroso térmico ao frio. Ao contrário do achado de Reddy et al. (2016) que encontrou o limiar doloroso ao frio diminuído em uma amostra de 19 pacientes com a mesma patologia e curso do tratamento, avaliada a área de região palmar de mão e pé dominante.

6.3.3. Discussão dos supralimiares para hiperalgesia mecânica e térmica (frio e quente)

Somente foi observado valores significativos para hiperalgesia mecânica na área teste da mão entre as visitas término do tratamento e seguimento. Em contrapartida, o estudo de Attal et al. (2009) não evidenciou nenhuma alteração para os valores de hiperalgesia mecânica nas áreas testadas. No estudo de Binder et al. (2007), sua amostra de pacientes tratados com oxaliplatina, apresentaram valores diminuídos para a hiperalgesia mecânica e térmica.

No estudo de Velasco et al. (2015), os pacientes com câncer colorretal em tratamento com oxaliplatina, relataram um aumento na intensidade de dor ao frio quando comparado ao grupo de voluntários saudáveis durante as visitas de seguimento.

6.3.4 Discussão da alodínia mecânica

A alodínia mecânica dinâmica não foi significativa entre as visitas de avaliação em nenhuma das áreas testadas. Tais achados são compatíveis aos estudos de Binder et al. (2007), Attal et al. (2009), Griffith et al. (2013) e Krøiga°rd et al. (2014). Entretanto quando comparado os valores, em ambas áreas teste, encontra-se significância entre a visita término do tratamento e a avaliação grupo de voluntários saudáveis. No estudo de Rolke et al. (2006) com intuito de obter valores padronizados para o TQS, não esteve presente a alodínia mecânica dinâmica em seus voluntários saudáveis.

6.3.5. Discussão da somação temporal (wind up)

Não houve valores significativo entre as visitas de avaliação nas duas áreas testadas para somação temporal. Não foram mencionados resultados quanto a somação temporal nos estudos de TQS de Binder et al. (2007), Attal et al. (2009), Griffith et al. (2013), de Carvalho Barbosa et al. (2014), Krøiga°rd et al. (2014), Velasco et al. (2015) e Reddy et al. (2016).

Rolke et at. (2006) em seu estudo não conseguiu obter o valor da somação temporal (*wind up*).

6.3.6. Discussão dos limiares de detecção vibratório

Neste estudo os limiares de detecção vibratório, na área teste da mão, foi significativo entre a visita término do tratamento e a visita de seguimento, mas na área teste do pé foi significativo entre a visita basal e a término de tratamento. Tais limiares observados na área teste da mão são semelhantes ao encontrado no estudo de Attal e colaboradores (2009), na qual os pacientes com neoplasia colorretal submetidos ao tratamento com oxaliplatina, evidenciaram durante as avaliações pelo TQS nos ciclos 1, 3, 6 e 9, um aumento significativo no limiar em questão, o que sugere um prejuízo na fibra grossa mielinizada Aβ. No pé, observou-se um perda significativa nos limiares de detecção vibratório causado pela oxaliplatina (Attal et al., 2009). Embora, o estudo de Griffith et al (2013) avaliou pacientes com qualquer tipo de neoplasia em tratamento com taxanos e platinas, o seu TQS, no dedo do pé direito, evidenciou que o limiar de detecção vibratório teve uma diminuição a cada avaliação.

Neste mesmo sentido, o recente estudo prospectivo de Reddy et al. (2016) também encontrou os limiares de detecção vibratório diminuídos numa amostra de 19 pacientes com câncer colorretal em regime quimioterápico com oxaliplatina, avaliados no início, durante o tratamento, no término e seguidos após doze meses de tratamento.

Em algum momento, das três visitas de avaliação, o TQS indicou alterações significativas quando comparado o grupo de pacientes com câncer

colorretal submetidos ao tratamento com oxaliplatina com o grupo de voluntários saudáveis. Pode-se afirmar que tais alterações são influenciadas pela presença da neoplasia e outras patologias de base.

Com intuito de organizar os resultados encontrados e confrontar com a literatura científica foi construída a **Quadro 4**.

Quadro 4. Síntese comparativa entre o presente estudo e os disponíveis na literatura científica.

TQS	Presente estudo	Literatura científica						
		Binder et al (2007)	Attal et al (2009)	Griffith et al (2013)	Krøiga°rd et al (2014)	de Carvalho Barbosa et al (2014)	Velasco et al (2015)	Reddy et al (2016)
Área teste	Eminência tenar de mão e pé esquerdo	Dorso da mão direita	Mão e pé	1º Dedo do pé direito	Proximal e distal da perna	Ponta do dedo indicador da mão,eminência tenar da mão e parte interna do antebraço	Mão	Região palmar de mão e pé dominante
Limiar de detecção mecânica	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações	Aumentado	Alterado com sinais e sintomas neurológicos moderados	Região tenar houve um aumento com a dose do quimioterápico	Não relata	Diminuído
Limiar de detecção térmica ao frio	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações	Aumentado	Alterado com sinais e sintomas neurológicos moderados	Diminuído na ponta dos dedos e na face interna do antebraço	Diminuído	Aumentado Prejuízo entre a avaliação inicial e avaliação de seguimento
Limiar de detecção térmica ao quente	Sem alterações	Aumentado	Sem alterações	Diminuído	Alterado com sinais e sintomas neurológicos moderados	Aumentado nas três áreas testadas	Sem alterações	Aumentado Prejuízo entre a avaliação inicial e avaliação de seguimento
Limiar de dor mecânica	Aumento significativo entre VT e VS	Diminuído	Não relata	Não relata	Alterado com sinais e sintomas	Não relata	Não relata	Sem alteração

					neurológicos moderados			
Limiar de dor térmica ao frio	Mão: aumento significativo entre VB e VT e, diminuição significativa entre VT e VS; Pé: aumento significativo entre VB e VT	Diminuído	Diminuído	Não relata	Alterado com sinais e sintomas neurológicos moderados	Aumentado na eminência tenar e na face interna do antebraço	Diminuído	Diminuído
Limiar de dor térmica ao quente	Mão: aumento significativo entre VT e VS Pé: aumento significativo entre VB e VT	Diminuído	Não relata	Não relata	Alterado com sinais e sintomas neurológicos moderados	Sem alterações	Sem alterações	Sem alterações
Hiperalgesia mecânica	Mão: diminuição significativa entre VT e VS Pé: não significativo	Diminuído	Sem alterações	Não relata	Não relata	Não relata	Não relata	Não relata
Hiperalgesia térmica ao frio	Não significativo	Diminuído	Aumentados	Não relata	Não relata	Não relata	Aumentado	Não relata
Hiperalgesia térmica ao quente	Não significativo	Diminuído	Pé: moderado	Não relata	Não relata	Aumentado	Sem alterações	Não relata
Alodínia	Não significativo	Sem alterações	Sem alterações	Não relata	Não relata	Não relata	Não relata	Não relata
Somação temporal (wind up)	Não significativo	Sem alterações	Não relata	Não relata	Não relata	Não relata	Não relata	Não relata
Limiar de detecção vibratório	Mão: diminuição significativo entre VT e VS Pé: aumento significativo entre VB e VT	Sem alterações	Mão: aumentado Pé: prejuízo	Diminuição a cada visita de avaliação	Não relata	Não relata	Não relata	Diminuído

Legenda: VB: Visita Basal; VT: visita término do tratamento; VS: Visita de Seguimento;

7. IMPLICAÇÕES PARA ENFERMAGEM

A maioria dos pacientes com câncer em algum momento, seja da evolução da doença ou pela terapia antineoplásica, irá experimentar os sintomas de alteração sensorial acompanhados ou não de dor. A partir da melhor compreensão do tipo de alteração sensorial, seu perfil, mecanismo e consequências no paciente com câncer, o enfermeiro pode compreender os mecanismos pelos quais os fármacos quimioterápicos causam a alteração sensorial e propor alternativas de manejo não-farmacológico para esse sintoma, que poderá se comportar como uma sequela a terapia antineoplásica.

Desta forma os enfermeiros podem estabelecer um plano de cuidados que compreenda: 1) Pré-identificação do paciente com potencial risco para desenvolvimento de alteração sensorial; 2) Educação do paciente e cuidador sobre fármaco e seus eventos adversos; 3) Estratégias de monitoramento da alteração sensorial: rápida identificação e tratamento.

No que se refere a seleção de tratamentos não-farmacológicos para as alterações sensitivas, motoras, dolorosas e não-dolorosas, há evidência na literatura do papel da orientação e medidas de segurança realizadas pelo enfermeiro, na assistência ao paciente: avaliar previamente a temperatura da água, usar luvas de proteção para lavar louça, usar pegadores de panela, usar meias de algodão, aumentar iluminação dos cômodos, manter corredores livres, tomar cuidados com os pés (inspeção visual, calçados confortáveis) (Visovsky et al., 2007).

O presente estudo visa contribuir para a formação do enfermeiro, auxiliando-o no processo de identificação e avaliação da alteração sensorial.

A avaliação sensorial deve ser realizada através do exame físico e de instrumentos específicos (escalas e/ou testes) que auxiliam na identificação dos sintomas neuropáticos.

Não há trabalhos publicados por enfermeiros referente ao estudo do aspecto sensorial da NPIQ com a técnica do TQS. Daí a grande e valiosa oportunidade para que os colegas se aventurem nesse estudo e possam galgar degraus na implantação de uma assistência e cuidados baseados em evidências.

8. CONCLUSÃO

Conclui-se que o presente estudo contemplou todos os objetivos com:

- A caracterização da dor pelos questionários, sendo que, nesta amostra o BPI mostrou que os pacientes com câncer colorretal iniciaram o tratamento com oxaliplatina sem dor e ao término do tratamento e no seguimento apresentavam dor capaz de interferir nas atividades de vida diária; o questionário McGill Breve sinalizou discretas alterações no domínio sensitivo e afetivo no início do tratamento e que tornaram-se marcantes durante o término do tratamento; ao término do tratamento o DN4 indicou a presença de dor com características neuropáticas em 21,7% dos pacientes e na avaliação de seguimento em 10% destes; o NPSI evidenciou a presença de sintomas neuropáticos, como dormência, choque elétrico e alfinetadas e agulhadas na visita basal e, ao término do tratamento sensibilidade ao frio e dor em aperto foram adicionados aos demais;

- As alterações indicadas pelo TQS, tais como nos limiares de detecção dor mecânica entre a visita término do tratamento e no seguimento para ambas áreas avaliadas; aumento no limiar doloroso ao frio entre a visita basal e a término do tratamento nas duas áreas teste; aumento do limiar doloroso ao quente nas duas áreas testada, porém em momentos diferentes; na área teste da mão houve uma diminuição da hiperalgesia mecânica entre o

término do tratamento e seguimento; o limiar de detecção vibratório mostrou-se diminuído na mão entre a visita término do tratamento e a de seguimento e, no pé apresentou um aumento entre a visita basal e a término do tratamento;

- A comparação entre os pacientes com câncer colorretal e o grupo de voluntários saudáveis, o TQS indicou alterações durante as visitas de avaliação, na qual se atribui essas alterações pela presença da neoplasia e outras comorbidade associadas.

9. ANEXOS

ANEXO A. Aprovação do estudo pelo Comitê de ética do Instituto do Câncer do estado de São Paulo.

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Memo ICESP – Pesquisa 31/11

São Paulo, 6 de janeiro de 2011.

A/C: Dr. Daniel Ciampi Araujo de Andrade

Depto: RADIOLOGIA

Referente ao projeto

"Estudo Clínico de Fase III, aleatorizado, duplo-cego, placebo controlado, para avaliar a eficácia e a segurança da pregabalina na avaliação e redução da neuropatia dolorosa induzida por oxaliplatina".

Pesquisador responsável:

Encaminhamos Parecer do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo referente à solicitação de execução do projeto supracitado no ICESP para que seja encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa.

Por gentileza, após aprovação/ciência do Comitê de Ética em Pesquisa, solicitamos que nos envie os documentos citados abaixo:

- Envio Mensal da lista de pacientes incluídos no estudo;
- Envio da carta de aprovação/ciência do CEP referente a participação do ICESP;
- Cópia dos Relatórios Semestrais/Final e publicação;

Por gentileza, protocolar esta carta confirmando o recebimento e enviar por fax 55 (11) 3893-3504

Agradecemos à colaboração e estamos disponíveis para maiores esclarecimentos.

Roberto Jun Arai
Gerente de Pesquisa Clínica
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo ICESP

Ana Claudia P Sanguin
Assuntos regulatórios
Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP

Pesquisa Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octávio Frias de Oliveira"
Av. Dr. Arnaldo, 251, 12º Andar, Sala 5, Cerqueira César, São Paulo – SP, 01246-000 Brasil
Telefone: 55 11 3983-2619, Fax: 55 11 3893-3504
www.icesp.org.br

ANEXO B. Aprovação do estudo pelo Comitê de ética do Hospital da Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

MEDICINA
USP
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **09.02.2011, APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **007/11** intitulado: **"Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, fase 3, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança da pregabalina na prevenção e redução da neuropatia dolorosa induzida por oxaliplatina"** e seus anexos, apresentado pelo **Instituto do Câncer do Estado de São Paulo "Octavio Frias de Oliveira"**

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa.

Pesquisador (a) Responsável: Daniel Ciampi de Andrade
Pesquisador (a) Executante: Manoel Jacbsen Teixeira

CEP-FMUSP, 09 de fevereiro de 2011.

Prof. Dr. Daniel Romero Muñoz
Vice-coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Av. Dr. Arnaldo , 455 – Instituto Oscar Freire 1º andar CEP 01246903 – Fone : 3061-8004
mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

ANEXO C. Ciencia do Comitê de ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

MEDICINA

USP

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 15.08.12 tomou conhecimento que o Protocolo de Pesquisa nº **007/11**, intitulado: **"Ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, fase 3, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança da pregabalina na prevenção e redução da neuropatia dolorosa induzida por oxaliplatina."**contempla o **sub-projeto** intitulado: "*Preditores da ocorrência de neuropatia Aguda após Quimioterapia: Teste Quantitativo da Sensibilidade*" que será **mestrado** da(o) aluna(o) **Paula Braz malieno**, tendo como **orientador(a) Dr. Daniel Ciampi de Andrade, Departamento de Neurologia.**

CEP-FMUSP, 15 de agosto de 2012.

Prof. Dr.Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Av. Dr. Arnaldo , 455 – Instituto Oscar Freire 2º andar CEP 01246903 – Fone : 3061-8004
mail: cep.fm@usp.br

ANEXO D. Inscrição do estudo no sistema Clinical Trials.gov

ClinicalTrials.gov
Protocol Registration System

Protocol Registration Receipt
04/26/2010

Trial to Evaluate The Efficacy and Safety Of Pregabalin In Prevention and Reduction of Oxaliplatin-Induced Painful Neuropathy (Preox) (PreOx)

This study is not yet open for participant recruitment.
Verified by University of Sao Paulo, April 2010

Sponsor:	University of Sao Paulo
Collaborators:	Pfizer
Information provided by:	University of Sao Paulo
ClinicalTrials.gov Identifier:	

Purpose

Oxaliplatin (Ox) is part of most treatment regimens for colorectal cancer. However, it may induce side effects, such as a specific injury to peripheral nerves called neuropathy. Ox-induced neuropathy is frequently painful. The presence of pain after its administration may hamper the full chemotherapeutic treatment of patients with colorectal cancer receiving this agent. Recently, it has been suggested that the appearance of acute neuropathy after oxaliplatin (Ox) infusion could predict the distal polyneuropathy seen some months after treatment. These two adverse events related to Ox treatment probably share different mechanistic backgrounds. However, recent experimental data suggest that both types of peripheral neuropathies are able to induce central sensitization, a major step to the occurrence of chronic pain. Pregabalin is a molecule used to teat neuropathic pain since it can diminish the peripheral sensitization seen in this painful condition. Recently, it has also been shown that pregabalin can be used to treat neuropathic pain related to Ox treatment. In the present study, we will test the hypothesis that Pregabalin administrated exclusively for three days before and three days after the Ox infusion is able to prevent the occurrence of pain secondary to both the acute and chronic Ox-associated neuropathies. In the classical FLOX chemotherapeutic regimen, Ox is infused in nine sessions during a six-month period. Patients

ANEXO E. Termo de consentimento livre-esclarecido do estudo.

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:..... .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **" Estudo Clínico, randomizado, duplo-cego, fase III, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança da pregabalina na prevenção e redução da neuropatia dolorosa induzida por oxaliplatina." (PRE-OX)**

PESQUISADOR : **Dr. Daniel Ciampi de Andrade**

CARGO/FUNÇÃO: **Médico Neurologista** INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº **108232**

UNIDADE: **ICESP**

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO X

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

1 – Justificativa e os objetivos da pesquisa

Você foi convidado a participar desta pesquisa pois possui um câncer colo-retal que será tratado um tipo de quimioterápico chamado Oxaliplatina. Em alguns doentes, a oxaliplatina pode provocar uma alteração nos nervos, chamada de neuropatia, que pode provocar uma dor crônica. Esta pesquisa tem como objetivo testar a segurança de um remédio chamado de pregabalina para tentar prevenir o desenvolvimento de uma dor crônica causada pela Oxaliplatina.

2 – procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Metade das pessoas que participarão desta pesquisa receberá a medicação pregabalina ou placebo (medicação sem efeito ativo). Caso aceite participar do estudo, você será solicitado a tomar a medicação nos três dias antes e tres dias depois da infusão de oxaliplatina. Serão feitas avaliações periódicas dos efeitos colaterais e da presença ou não e da gravidade da neuropatia. Estas avaliações serão feitas através de entrevista e por exames da função dos nervos.

3 – Desconfortos e riscos esperados

Os desconfortos e riscos esperados deste estudo estão relacionados aos eventuais efeitos colaterais da pregabalina que podem incluir tontura, sonolência, boca seca, dor de cabeça, ganho de peso ou outros efeitos adversos da medicação durante o seu uso.

4 – Benefícios que poderão ser obtidos

O beneficio esperado com o estudo é o de reduzir a chance do desenvolvimento de dor crônica relacionada a lesão dos nervos pela Oxaliplatina.

5 – Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Este trabalho não modificará o seu tratamento para o Câncer. Seu médico continuará tratando você normalmente.

6 – Garantia de Acesso

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Daniel Ciampi que pode ser encontrado no endereço: Av. Dr. Arnaldo, 251 – 12º andar – CEP: 01246-000 Telefone(s) 11 – 3893-2617. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa FMUSP (CEP) – Instituto Oscar Freire da FMUSP – Avenida Dr. Arnaldo 455, 1º andar, CEP: 01246903 no telefone 11- 3061-8004 ou no e-mail: cep.fmusp@hcnet.usp.br

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

7 - É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

8 – Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

9 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

10 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 - O Pesquisar se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: "Ensaio clínico, randomizado, duplo cego, fase III, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança da pregabalina na prevenção e redução da neuropatia dolorosa induzida pó oxaliplatina". Eu discuti com o Dr. Daniel Ciampi, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO
Octávio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Assinatura do paciente/representante legal Data ___/___/___

Assinatura da testemunha Data ___/___/___

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ___/___/___

ANEXO F. Ficha de avaliação sócio-demográfica

I.DADOS SÓCIODEMOGRAFICOS		
SEXO	IDADE	DATA DE NASCIMENTO
1.masculino ( ) 2.feminino ( )	_____ anos	/ /
NÍVEL EDUCACIONAL:		
1.Analfabeto( ) 2. Ensino médio ( ) 3. Ensino fundamental ( ) 4.Superior ( ) 5.pós-graduação ( )		
ESTADO CIVIL:		
1.solteiro( ) 2.casado( ) 3.união consensual( ) 4.separado( ) 5.divorciado( ) 6.viúvo( )		
SITUAÇÃO CONJUGAL: 1.Com companheiro( ) 2.sem companheiro( )		
RELIGIÃO:		
1.ateu( ) 2.evangélico( ) 3.católico( ) 4.espírito( ) 5.Outro		
PRATICANTE:	SITUAÇÃO DE TRABALHO:	
0. não( ) 1. sim ( )	1.empregado( ) 2.desempregado( ) 3.aposentado( ) 4.dona de casa( ) 5.autônomo( ) 6.estudante( ) 7.Licença saúde( ) 8.informal( )	
Você está trabalhando atualmente? 0.não ( ) 1.sim ( )		
RENDA:		
I.individual(mensal):R$		
II.Suficiente para suprir necessidades? 0.não ( ) 1.sim ( )		
III.familiar (mensal): R$	IV.Nº de pessoas que vivem com esta renda:	
VI.Você é o principal responsável pelo sustento de sua família? 0.não ( ) 1.sim ( )		
CASO VOCÊ NÃO TENHA RENDA PRÓPRIA		
I. Como você se mantém?		
1. ajuda da família ( ) 2. ajuda de instituição ( ) qual?_____ 3. ajuda de vizinhos ou amigos ( ) 4. ajuda de pessoas estranhas ( )		
COMO AVALIA A SUA SAÚDE DE FORMA GERAL		
1.muito ruim( ) 2.ruim( ) 3. nem ruim nem boa( ) 4. Boa( ) 5. muito boa ( )		
II. DADOS CLÍNICOS		
1.Diagnóstico (Tipo de Câncer):_____ 2.Tempo de diagnostico:_____meses .Data da Biopsia: ___/__/___ 3. Estadiamento_____ 4. Extensão da doença: 1 tumor local ( ) 2. Disseminação regional ( ) 3.Disseminação distante ou sistêmica ( ) 5. Metastase: 1. osso ( ) 2. TGI ( ) 3. Cérebro( ) 4.pulmão ( ) 5. SG ( ) 6.SU 7. Coluna vertebral ( ) 8. Fígado ( ) 10. Outros_____ 6. Tratamentos realizados: há quanto tempo? _____ 1. QT ( )_____m 2.QT via oral ( )_____m 3. RT( ) _____m 4.Hormônio ( )_____m 5.Cirurgia ( )_____m 6. BT ( )_____		

2.Você tem alguma das seguintes doenças:

	Não 0	Sim1
1. Diabetes Mellitus		
2. Cerebrovascular		
3. Hipertensão arterial		
4. Doenças vascular periférica		
5. Doença renal crônica		
6. Neoplasia maligna		
7. Doença cardiocirculatória		
8. Doença hepática		
9.Depressão		
10. Doença do trato gastrointestinal		
11. Doença autoimune		
12.Outras:_____		

3.KARNOFSKY PERFORMANCE STATUS (KPS):_____
(Escala de Desempenho Funcional)

4.Escala de ZUBROD – ECOG: _____

III. EXAME FISÍCO

Alterações nos principais sistemas:

	Não ^{0}	Sim^{1}	Quais alterações
Neurológico			
Circulatório Respiratório			
Gastrointestinal superior			
Gastrointestinal inferior			
Geniturinário			
Esquelético			
Dermatológico			
Muscular			

IV. SINAIS VITAIS
1. Pressão Arterial: 2.FC: 3.FR: 4. Temperatura:

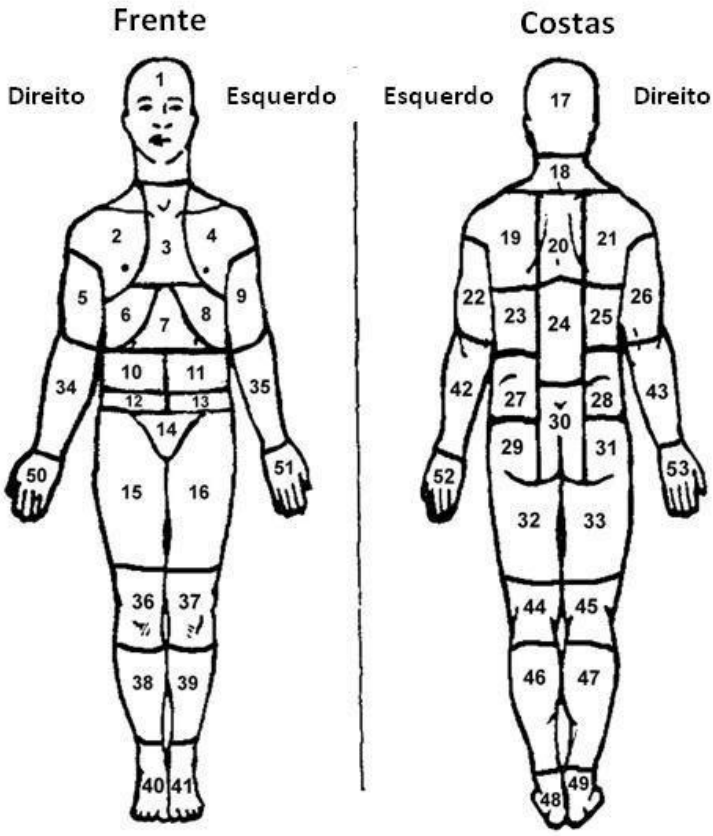
ANEXO G. Inventário breve de dor.

INVENTÁRIO BREVE DE DOR

1) Durante a vida, a maioria das pessoas apresenta dor de vez em quando (dor de cabeça, dor de dente, etc.). Você teve hoje, dor diferente dessas?

1.Sim ☐ 2.Não ☐

2) Marque sobre o diagrama, com um X, as áreas onde você sente dor, e onde a dor é mais intensa.



3)Circule o número que melhor descreve a pior dor que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível

4) Circule o número que melhor descreve a dor mais fraca que você sentiu nas últimas 24 horas.

Sem dor O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível

5) Circule o número que melhor descreve a média da sua dor.

Sem dor O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor possível

6) Circule o número que mostra quanta dor você está sentindo agora (neste momento).

O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sem dor	Pior dor possível

7) Quais tratamentos ou medicações você está recebendo para dor?		
Nome	**Dose/ Freqüência**	**Data de Início**

8) Nas últimas 24 horas, qual a intensidade da melhora proporcionada pelos tratamentos ou medicações que você está usando?
Circule o percentual que melhor representa o alívio que você obteve.

Sem alívio completo | 0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% | alívio

9) Circule o número que melhor descreve como, nas últimas 24 horas, a dor interferiu na sua:

Atividade geral

Não interferiu completamente | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu

Humor

Não interferiu completamente | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu

Habilidade de caminhar

Não interferiu completamente | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu

Trabalho

Não interferiu completamente | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu

Relacionamento com outras pessoas

Não interferiu completamente | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu

Sono

Não interferiu completamente | O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 | interferiu

Habilidade para apreciar a vida

O 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Não interferiu completamente ├──────────────────────────────┤ interferiu

ANEXO H. Inventário de sintomas de dor neuropática.

Inventário de Sintomas de Dor Neuropática (NPSI)

Você tem sofrido de dor devido a lesão ou doença do sistema nervoso. Esta dor pode ser de diversos tipos. Você pode ter dor espontânea, ex: dor na ausência de qualquer estímulo, que pode ser duradoura ou ocorrer em ataques breves. Você pode também ter dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão ou contato com o frio na área dolorosa. Você pode sentir um ou mais tipos de dor. Este questionário foi desenvolvido para ajudar o seu médico a melhor avaliar e tratar diferentes tipos de dor que possa sentir.
Nós queremos saber se você sente dor espontânea, isto é dor sem qualquer estímulo. Para cada uma das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a sua gravidade média da dor espontânea durante as últimas 24 horas. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule o número apenas).

Q1. A sua dor dá a sensação de queimação?
Não queima 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior Queimadura Imaginável

Q2. A sua dor dá a sensação de apertar?
Não aperta 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Aperta O pior Imaginável

Q3. A sua dor dá a sensação de pressão?

Sem pressão 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior pressão Imaginável

Q4. Durante as últimas 24 horas, a sua dor espontânea tem estado presente:
Selecione a resposta que melhor descreve o seu caso
Permanentemente ( )
Entre 8 e 12 h ( )
Entre 4 e 7 h ( )
Entre 1 e 3 h ( )
menos que 1 h ( )

Nós queremos saber se você teve ataques breves de dor. Para cada uma das seguintes questões, por favor, selecione o número que melhor descreve a gravidade média dos seus ataques de dor durante as últimas 24 horas. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).
Q5 A sua dor dá a sensação de choque elétrico?

Sem choque elétrico 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O pior Choque elétrico imaginável

Q6 A sua dor dá a sensação de apunhalar?
Sem apunhalar 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A Pior punhalada

imaginável

Q7. Durante as últimas 24 horas, quantos destes ataques de dor teve? Selecione a resposta que melhor descreve o seu caso.

Mais de 20 ( )
Entre 11 e 20 ( )
Entre 6 e10 ( )
Entre 1 e 5 ( )
Sem ataque de dor ( )

Nós queremos saber se você sente dor provocada ou aumentada por leve toque, pressão, contacto com frio na área onde dói. Para cada das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a gravidade media da dor provocada durante as últimas 24 horas. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).

Q8. A sua dor é provocada ou aumentada por um leve toque na área dolorosa?
Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor
Imaginável

Q9. A sua dor é provocada ou aumentada por pressão na área dolorosa?
Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 A pior dor
Imaginável

Q10. A sua dor é provocada ou aumentada por contacto com algo frio na área dolorosa?
Sem dor 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Pior dor
Imaginável

Nós queremos saber se você sente sensações anormais na zona onde dói. Para cada uma das seguintes questões, por favor selecione o número que melhor descreve a gravidade média das sensações anormais durante as últimas 24 horas. Selecione o número 0 se você não sentiu tal dor (circule um número apenas).

Q11. Sente alfinetadas e agulhadas?
Sem alfinetes nem agulhas 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Os piores alfinetadas
e agulhadas
I Imagináveis

Q12. Sente Dormente?
Sem Dormência 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 O mais dormente
Imaginável

ANEXO I. Questionário de dor neuropática.

Questionário para Diagnóstico de Dor Neuropática 4 – DN4[1]

Versão Brasileira 1.0[2,3]

Por favor, nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número:

ENTREVISTA DO PACIENTE

Questão 1: A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?

	Sim	Não
1 - Queimação		
2 - Sensação de frio dolorosa		
3 - Choque elétrico		

Questão 2: Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?

	Sim	Não
4 - Formigamento		
5 - Alfinetada e Agulhada		
6 - Adormecimento		
7 - Coceira		

EXAME DO PACIENTE

Questão 3. A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes caraterísticas?

	Sim	Não
8- Hipoestesia ao toque		
9- Hipoestesia a picada de agulha		

Questão 4. Na área dolorosa, a dor pode ser causada ou aumentada por:

	Sim	Não
10 - Escovação		

[1] Bouhassira D et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). Pain. 2005 Mar;114(1-2):29-36.

[2] Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. J Pain. 2010 May;11(5):484-90. Epub 2009 Dec 16.

[3] Ferreira KASL, Teixeira MJ. Tradução e validação da versão brasileira do Questionário DN4 para identificação de dor neuropática. Revista Dor é Coisa Séria. 2008;26 – 29.

ANEXO J. Questionário de dor McGill.

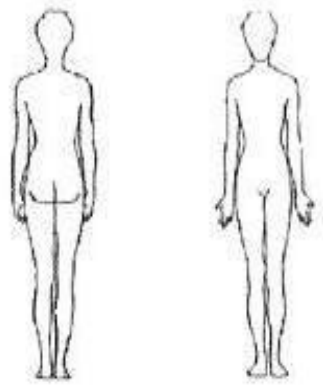
McGILL breve		
Dimensão	**Presente[1]**	**Ausente[0]**
Sensorial 1.Latejante		
2.Pontada		
3.Choque		
4.Fina-Agulhada		
5.Fisgada		
6.Queimação		
7.Espalha		
8.Dolorida		
Afetivo 9.Cansativa-exaustiva		
10.Enjoada		
11.Sufocante		
12.Apavorante-Enlouquecedora		
13.Aborrecida		
Avaliativo 14.que incomoda		
15.Insuportável		

Intensidade Da Dor Presente

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sem Dor — Pior Dor Possível

Localização da Dor



ANEXO K. Total Neuropathy Score (TNS) / Escore total de neuropatia

ESCORE					
Parâmetros	0	1	2	3	4
A- Sintomas Sensoriais	Nada	Sintomas limitados nos dedos dos pés	Sintomas estendidos para tornozelos e punhos	Sintomas estendidos para cotovelos e joelhos	Sintomas acima dos joelhos ou cotovelos, ou funcionalmente incapacitante
B- Sintomas Motor	Nada	Dificuldade Leve	Dificuldade moderada	Necessita de ajuda/ assistência	Paralisia
Sintomas Autonômicos	**0**	**1**	**2**	**3**	**4 ou 5**
C- Pinos de Sensibilidades	Normal	Reduzido nos dedos dos pés	Reduzido até o punho e tornozelo	Reduzido até o cotovelo e joelho	Reduzido acima do cotovelo e joelho
D- Sensibilidade Vibratória	Normal	Reduzido nos dedos dos pés	Reduzido até os punhos e tornozelos	Reduzido até os cotovelos e joelho	Reduzido acima dos cotovelo e oelhos
E- Força	Normal	Fraqueza leve	Fraqueza moderada	Fraqueza Grave/intensa	Paralisia
F- Reflexos	Normal	Reflexos nos tornozelos reduzidos	Reflexos nos tornozelos ausentes	Reflexos nos tornozelos ausentes e outros reduzidos	Todos os reflexos ausentes
G- Sensações Vibratórias (QST)	Normal de 125% ULN	126% a 150% ULN	151% a 200% ULN	201 a 300% ULN	> 300% ULN
H- Amplitude Sural	Normal/reduzido de < 5% LLN	76 a 95% de LLN	51 a 75% de LLN	26 a 50% de LLN	0 a 25% de LLN
I- Amplitude Peroneal	Normal/reduzido de < 5% LLN	76 a 95% de LLN	51 a 75% de LLN	26 a 50% de LLN	0 a 25% de LLN

QST = Teste Quantitativo Sensorial ULN = Limite Superior de Normalidade LLN = Limite Inferior de Normalidade

ANEXO L. EORTC QLQ C-30

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Responda você mesmo/a, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Escreva as iniciais do seu nome: □□□

A data de nascimento (dia, mês, ano): □□□□□□□□□□

A data de hoje (dia, mês, ano): □□□□□□□□□□

	Não	**Um pouco**	**Bastante**	**Muito**
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	**1**	**2**	**3**	**4**
2. Custa-lhe percorrer uma grande distância a pé?	**1**	**2**	**3**	**4**
3. Custa-lhe dar um pequeno passeio a pé, fora de casa?	**1**	**2**	**3**	**4**
4. Precisa ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	**1**	**2**	**3**	**4**
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	**1**	**2**	**3**	**4**

Durante a última semana:

	Não	**Um pouco**	**Bastante**	**Muito**

6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas atividades diárias?	**1**	**2**	**3**	**4**
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras atividades de laser?	**1**	**2**	**3**	**4**
8. Teve falta de ar	**1**	**2**	**3**	**4**
9. Teve dores?	**1**	**2**	**3**	**4**
10. Precisou descansar?	**1**	**2**	**3**	**4**
11. Teve dificuldade em dormir?	**1**	**2**	**3**	**4**
12. Sentiu-se fraco/a?	**1**	**2**	**3**	**4**
13. Teve falta de apetite?	**1**	**2**	**3**	**4**
14. Teve enjoos?	**1**	**2**	**3**	**4**
15. Vomitou?				

Durante a última semana:

	Não	**Um pouco**	**Bastante**	**Muito**
16. Teve prisão de ventre?	**1**	**2**	**3**	**4**
17. Teve diarréia?	**1**	**2**	**3**	**4**
18. Sentiu-se cansado/a?	**1**	**2**	**3**	**4**
	1	**2**	**3**	**4**

19. As dores perturbaram as suas atividades diárias?	**1**	**2**	**3**	**4**
20. Teve dificuldade em concentrar-se, por exemplo, para ler o jornal ou ver televisão?	**1**	**2**	**3**	**4**
21. Sentiu-se tenso/a?	**1**	**2**	**3**	**4**
22. Teve preocupações?	**1**	**2**	**3**	**4**
23. Sentiu-se irritável?	**1**	**2**	**3**	**4**
24. Sentiu-se deprimido/a?	**1**	**2**	**3**	**4**
25. Teve dificuldade em lembrar-se das coisas?	**1**	**2**	**3**	**4**
26. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua vida familiar?	**1**	**2**	**3**	**4**
27. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua atividade social?	**1**	**2**	**3**	**4**
28. O seu estado físico ou tratamento médico causaram-Ihe problemas de ordem financeira?	**1**	**2**	**3**	**4**

Nas perguntas que se seguem faça um círculo à volta do número, entre 1 e 7, que melhor se aplica ao seu caso:

29. Como classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						**Ótima**

30. Como classificaria a sua qualidade de vida global durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						**Ótima**

ANEXO M. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

Este questionário ajudará o seu médico, a saber, como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:
3 ( ) A maior parte do tempo
2 ( ) Boa parte do tempo
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Nunca

D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
0 ( ) Sim, do mesmo jeito que antes
1 ( ) Não tanto quanto antes
2 ( ) Só um pouco
3 ( ) Já não sinto mais prazer em nada

A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
3 ( ) Sim, e de um jeito muito forte
2 ( ) Sim, mas não tão forte
1 ( ) Um pouco, mas isso não me preocupa
0 ( ) Não sinto nada disso

D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
0 ( ) Do mesmo jeito que antes
1 ( ) Atualmente um pouco menos
2 ( ) Atualmente bem menos
3 ( ) Não consigo mais

A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:
3 ( ) A maior parte do tempo
2 ( ) Boa parte do tempo
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Raramente

D 6) Eu me sinto alegre:
3 ( ) Nunca
2 ( ) Poucas vezes
1 ( ) Muitas vezes
0 ( ) A maior parte do tempo

A 7) Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
0 ( ) Sim, quase sempre
1 ( ) Muitas vezes
2 ( ) Poucas vezes

3 ( ) Nunca

D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
3 ( ) Quase sempre
2 ( ) Muitas vezes
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Nunca

A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
0 ( ) Nunca
1 ( ) De vez em quando
2 ( ) Muitas vezes
3 ( ) Quase sempre

D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
3 ( ) Completamente
2 ( ) Não estou mais me cuidando como deveria
1 ( ) Talvez não tanto quanto antes
0 ( ) Me cuido do mesmo jeito que antes

A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
3 ( ) Sim, demais
2 ( ) Bastante
1 ( ) Um pouco
0 ( ) Não me sinto assim

D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
0 ( ) Do mesmo jeito que antes
1 ( ) Um pouco menos do que antes
2 ( ) Bem menos do que antes
3 ( ) Quase nunca

A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
3 ( ) A quase todo momento
2 ( ) Várias vezes
1 ( ) De vez em quando
0 ( ) Não sinto isso

D 14) Consigo sentir prazer quando assisto a um bom programa
de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:
0 ( ) Quase sempre
1 ( ) Várias vezes
2 ( ) Poucas vezes
3 ( ) Quase nunca

REFERÊNCIAS

- Andre T., Boni C., Navarro M., Tabernero J., Hickish T., Topham C., et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009. 27(19): 3109–3116

- Attal N, Bouhassira D, Gautron M et al. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: A prospective quantified sensory assessment study. Pain. 2009; 144; 245-252.

- Augusto C, Pietro M, Cinzia M et al. Peripheral neuropathy due to paclitaxel: study of the temporal relationships between the therapeutic schedule and the clinical quantitative score (QST) and comparison with neurophysiological findings. J Neurooncol. 2008; 86; 89-99.

- Backonja et al. Quantitative Sensory Testing in Measurement of Neuropathic Pain Phenomena and Other Sensory Abnormalities. Clin J Pain, 25:7, 2009; 641-650.
- Barbosa M de C, Kosturakis AK, Eng C, Wendelschafer- Crabb G, Kennedy WR, Simone DA, Wang XS, Cleeland CS, Dougherty PM. Quantitative Sensory Analysis of Peripheral Neuropathy Produced by Colorectal Cancer and its Exacerbation by Cumulative Dose of Oxaliplatin Chemotherapy. Cancer Res. 2014 November 1; 74(21): 5955–5962

- Bertelsmann FW, et al. Quantitative Sensory Testing in Health and Disease. In: Bovie J, et al. Touch, Temperature, and Pain in Health and disease: mechanisms and assessments, progress in Pain Research and Management. 1994. V.3, p.98-103.

- Binder A, Stengel M, Maag R et al. Pain in oxaliplatin-induced neuropathy – Sensitisation in the peripheral and central nociceptive system. European Journal of Cancer. 2007; 43; 2658-2666.

- Binder A, Stengel M, Maag R, Wasner G, Schoch R, Moosig F, et al. Pain in oxaliplatin-induced neuropathy - Sensitization in the peripheral and central nociceptive system. Eur J Cancer 2007;43:2658-63.

- Bonassa EMA. Reações adversas dos agentes antineoplásicos. In: Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em terapêutica oncológica. São Paulo (SP): Atheneu; 2012. p. 305-310.

- Bouhassira D, Lantéri-Minet, Attal et al. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. Pain, 2008;136(3):380-387.

- Boyette-Davis JA, Cata JP, Driver LC et al. Persistent chemoneuropathy in patients receiving the plant alkaloids paclitaxel and vincristine. Cancer Chemother Pharmacol. 2013; 71; 619-626.

- Boyette-Davis JA, Cata JP, Zhang H et al. Follow-Up Psychophysical Studies in Bortezomib-Related Chemoneuropathy Patients. The Journal of Pain. 2011; 12(9); 1017-1024.

- Boyette-Davis JA, Eng C, Wang XS et al . Subclinical Peripheral Neuropathy Is a Common Finding in Colorectal Cancer Patients Prior to Chemotherapy. Cancer Therapy: Clinical. 2012; 18(11); 3180-3187.

- Brakel et al. Early Diagnosis of Neuropathy in Leprosy. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2008; 2:4, 212-220.
- BRASIL. Cuidados paliativos oncológicos: controle da dor. In: INCA-MS, editor. Rio de Janeiro; 2001.p. 1-45.

- Briani C, Argyriou AA, Izquierdo C, Velasco R, Campagnolo M, Alberti P, Frigeni B, Cacciavillani M, Bergamo F, Cortinovis D, Cazzaniga M, Bruna J, Cavaletti G,Kalofonos HP. Long-term course of oxaliplatin-induced

polyneuropathy: a prospective 2-year follow-up study. J Peripher Nerv Syst. 2014 Dec;19(4):299-306.

- Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, et al. Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Terapy/Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2003;13:741-748.

- Cardoso G, Graca J, Klut C, Trancas B, Papoila A. Depression and anxiety symptoms following cancer diagnosis: a cross-sectional study. Psychol Health Med. 2015 Dec 18:1-9.

- Chaudhry V, Cornblath DR, Corse A, Freimer M, Simmons-O'Brien E, Vogelsang G. Thalidomide-induced neuropathy. Neurology. 2003 Dec 24; 59(12):1872-5.

- CLARKE, W.C.; KASHANIA; C.S.B. A mensuração da dor In: Segredos em Clínica de Dor. Porto Alegre: ArtMed;1998. p. 41-50.

- Clauw DJ, Williams D, Lauerman W, Dahlman M, Aslami A, Nachemson AL, Kobrine AI, Wiesel SW. Pain sensitivity as a correlate of clinical status in individuals with chronic low back pain. Spine 1999; 24:2035–41.
- Cleeland CS. The impacto f pain on the patient with cancer. Pain and Cancer Suplement 1, December. 11(54): 2635-2641, 1984.

- Cornblath DR, Chaudhry V, Carter K, Lee D, Seysedadr M, Miernicki M, Joh T. Total neuropathy score: validation and reliability study. Neurology. 1999 Nov 10; 53(8):1660-4.

- Cornelissen et al. Pain hypersensitivity in juvenile idiopathic arthritis: a quantitative sensory testing study. Pediatric Rheumatology 2014, 12:39
- Costa TC et al. Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura. Revista da escola de enfermagem da USP. 2015; 49(2): 335-345.

- Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, Haanpaa M, Jensen TS, Serra J, Treede RD. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009. Eur J Neurol. 2010;17,1010-

1018.

- de Andrade DC, Ferreira KA, Nishimura CM, Yeng LT, Batista AF, de Sa K, et al. Psychometric validation of the Portuguese version of the Neuropathic Pain Symptoms Inventory. Health Qual Life Outcomes. 2011;9:107.
- de Carvalho Barbosa, M et al. A quantitative sensory analysis of peripheral neuropathy in colorectal câncer and its exarcebation by oxaliplatin chemotherapy. Cancer Res. 2014; 1, 74(21):5955-62.
- de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendler D, de Braud F, Wilson C, Morvan F & Bonetti A. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology, 2000. 18: 2938-2947.
- DEPARTMENT OF VETERANS AFFAIRS. The 5th Vital Signal. Revised ed. Washington, 2000. Disponível em:<http://www.va.gov/PAINMANAGEMENT/docs/TOOLKIT.pdf>Acesso em: 13 mai 2016.
- Dias T, Latorre MR, Appolinario J et al. The prevalence of chronic pain in São Paulo (Brazil): a population-based study using telefone interview, in: 5th World Pain Congress – World Institute of Pain. New York: Wiley-Blackell, 2009.
- Dougherty PM, Cata JP, Burtton AW et al . Dysfunction in Multiple Primary Afferent Fiber Subtypes Revealed By Quantitative Sensory Testing in Patients with Chronic Vincristine-Induced Pain. Journal of Pain and Symptom Management. 2007; 33(2); 166-179.
- Dyck PJ, Dyck PJ, Kennedy WR, Kesserwani H, Melanson M, Ochoa J, Shy M, Stevens JC, Suarez GA, O'Brien PC. Limitations of quantitative sensory testing when patients are biased toward a bad outcome.

Neurology. 1998;50(5):1213.

- Edwards RR et al. Quantitative assessment of experimental pain perception: multiple domains of clinical relevance. Pain xx (2005) 1–5.
- Edwards RR, Ness TJ, Weigent DA, Fillingim RB. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. Pain 2004a;106:427–37.
- FALEIROS SOUSA, F.A.E. Dor: o quinto sinal vital. Revista Latino Americana de Enfermagem, Ribeirão Preto, v.10, n.3, p.446-447, 2002.
- Fernandes JR AS et al. Sociedade Brasileira de cancerologia. Câncer de Cólon: Tratamento Quimioterápico. Diretrizes Cínicas na Saúde Suplementar. 2011. P.1-24.
- Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. Support Care Cancer. 2011;19(4):505-11.
- Ferreira KASL, Caponero R, Teixeira MJ. Dor induzida por quimioterapia antineoplásica: mecanismos, prevenção e tratamento. Prática Hospitalar. 2008;57:143-150.
- Ferreira KASL, de Andrade DC, Teixeira MJ. Development and validation of a Brazilian version of the Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF- MPQ). Pain Manag Nurs. 2013;14(4):210-219.
- Figueiró JA, Teixeira MJ. Dor e depressão parte 1. Revista Dor é coisa séria. 2007, 3,5. p. 11-17.
- Garcia-Larrea L. Objective pain diagnostics: Clinical neurophysiology. Clinical Neurophysiology. 2012, 42, p.187-197.
- Garófolo A, Avesani CM, Camargo KG. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. Rev. Nutr., Campinas, 2004; 17,4:491-505.

- Golan-Vered Y, Pud D. Chemotherapy-induced neuropathic pain and its relation to cluster symptoms in breast cancer patients treatedwith paclitaxel. Pain Pract. 2013 Jan;13(1):46-52.

- Granot M, Lowenstein L, Yarnitsky D, et al. Postcesarean section pain prediction by preoperative experimental pain assessment. Anesthesiology. 2003;98:1422–1426.
- Griffith KA, Couture DJ, Zhu S et al. Evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using current perception threshold and clinical evaluations. Support Care Cancer. 2013; 1-9.

- Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. Neuro Oncol. 2012 Sep;14 Suppl 4:iv45-54.

- Grothey A. Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. . Semin Oncol. 2003; 30(4 Suppl 15):5-13.

- Guerra MR, Gallo CVM, Azevedo G, Mendonça S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. Revista Brasileira de Cancerologia 2005; 51,3: 227-234.

- Guimarães JLM, Rosa, DD. Câncer de cólon. In: Rotinas em Oncologia. Porto Alegre: Artmed; 2008. p. 243-255.

- Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, Dakhil SR, Velasco MR, Matthias Weiss M, Gilman P, Mills GM, Noga SJ, Eng C, Overman MJ, Fisch MJ. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled Trial. Support Care Cancer, 2014, 22:1223–1231.

- Haanpaa M, et al. NEUPSIG Guidelines on neuropathic pain. Pain. 2011; 152, p.14-27.

- Habr-Gama A. Colorectal cancer: the importance of its prevention. Arq Gastroenterol. 2005 Jan-Mar;42(1):2-3. Epub 2005 Jun 22.

- Hansson et al. Usefulness and limitations of quantitative sensory testing: Clinical and research application in neuropathic pain states. Pain 129 (2007) 256–259
- Hayes et al., Clinical and Electrophysiologic Correlates of Quantitative Sensory Testing in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury. Arch Phys Med Rehabil Vol 83, November 2002. 1616-1620.
- Hershman DL, Weimer LH, Wang A, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2011;125:767-774.
- Hoff PMG et al. Câncer de cólon. In: Vários autores. SBOC. Manual de condutas. São Paulo. 2011. p. 211-222.
- Inca. Cuidados Pailativos Oncológicos – Controle de sintomas. Revista Brasileira d Cancerologia. 2002. 48:2, p.191-211.
- International Association for the Study of Pain. IASP. **Ano mundial contra a dor no câncer.** Boletim técnico. Outubro 2008/ 2009. Disponível em 15/maio/2016 URL: http://www.dor.org.br/profissionais/s_campanhas_cancer.asp
- Kautio AL, Haanpãã M, Kautiainen H, Leminen A, Kalso E, Saarto T. Oxaliplatin scale and National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria in the assessment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Anticancer Res. 2011;31(10):3493-6
- Kautio, A. L. et al. Amitriptyline in the prevention of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. Anticancer Res.2003; 29, 2601–2606.
- Krishnan V, Goldstein D, Frieldlander M, Kiernan MC.Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. Muscle Nerve. 2005;32(1):51-60.

- Krøiga rd T, Schrøder HD, Qvortrup C, Eckhoff L, Pfeiffer P, Gaist D, Sindrup H. Characterization and diagnostic evaluation of chronic polyneuropathies induced by oxaliplatin and docetaxel comparing skin biopsy to quantitative sensory testing and nerve conduction studies. European Journal of Neurology 2014, 21: 623–629.

- Kus T, Aktas G, Alpak G, Kalender ME, Sevinc A, Kul S, Temizer M, Camci C. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. Support Care Cancer. 2016 May;24(5):2085-91

- Lang et al. Sensory neuropathy and signs of central sensitization in patients with peripheral arterial disease. Pain 124 (2006) 190–200.
- Leonard GD, Wright MA, Quinn MG, et al. Survey of oxaliplatin-associated neurotoxicity using an interview-based questionnaire in patients with metastatic colorectal cancer. BMC Cancer. 2005;16; 5:116

- Lupinacci, RM. et al. Manejo atual das metástases hepáticas de câncer colorretal - recomendações do Clube do Fígado de São Paulo. Rev. Col. Bras. Cir.2013;40(3):p. 312-120.

- M. Sereno et al. Oxaliplatin induced-neuropathy in digestive tumors Critical Reviews in Oncology/Hematology 89 (2014) 166–178.

- Marcolino JAM, Mathias tells LADS, Filho LP, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LAC. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Estudo da Validade de Critério e da Confiabilidade com Pacientes no Pré-Operatório. Revista Bras Anest. 2007; 57: 1: 52-62.

- Marques, PAC. Pacientes com câncer em tratamento ambulatorial em um hospital privado: atitudes frente a terapia com antineoplásicos orais e lócus de controle de saúde. 2006. 147f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem)- Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

- Marquez JL. A dor e seus apectos multidimensionais. Revista ciência e

cultura. 63(2), São Paulo: abril. 2011.

- Mathias HMDC, Machado MCM, Rodrigues AC. Neuropatia Periférica em Pacientes com Câncer Colorretal em Tratamento com Oxaliplatina. Revista de Neurociência. 2013; 21:3, 435-488.

- Meyers C, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Cancer. 2005;104(4):788-93.

- Mihajlović J, Pechlivanoglou P, Miladinov-Mikov M, Zivković S, Postma MJ, Cancer incidence and mortality in Serbia 1999-2009. BMC Cancer. 2013 Jan 15;13:18. doi: 10.1186/1471-2407-13-18.
- Ministério da Saúde. Estimativa 212 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2011. p. 1-122.

- Ministério da Saúde. Estimativa Inca Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2016. Disponível em: http://www.inca.gov.br/dncc

- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM, Classificação de Tumores Malignos, 2004.

- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2008.

- Ministério da Saúde. Sistema de informações ambulatoriais Oncologia manual de bases tecnicas. Brasília –DF, 2015. p. 52-56.

- Ministério da Saúde. Situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2006. p. 1-117.

- Minson FP e colaboradores. Tratamento farmacológico da dor oncológica. In: II Consenso de dor oncológica. Moreira Jr Ed. 1 ed. São Paulo. 2011.

- MINSON, F.P.; MARANGONI, M.A. O tratamento da dor oncológica baseado na Escada Analgésica da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Revista Dor é coisa séria, São Paulo, v. 5, n.1, 2009.

- Mols F, Beijers AJM, Vreugdenhil G, Van de Poll-Franse LV. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: A systematic review. Support Care Cancer. 2014;22:2261-2269.
- Morey PM, Llovell C,Caro N, J, Picó N, Boltó V. Oxaliplatin-associated neurotoxicity in clinical practice. Farm Hosp. 2012;36(5): 336-42
- Morita S, Kobayashi K, Eguchi K, et al. Infuence of clinical parameters on quality of life during chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: application of a general linear model. Jpn J Clin Oncol. 2003;33:470-476.
- Mota MLS, Molina P, Conceitos Gerais em Quimioterapia Antineoplásica. In: Terâpeutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos. São Paulo: Atheneu; 2012. p. 1- 16.
- Nascimento AMVBDAS, Lourenço IMR. O conhecimento dos enfermeiros sobre o manejo da dor em pacientes oncológicos. 2010. 50f. Trabalho de conclusão de curso apresentado para curso de pós graduação em oncologia. Universidade Federal do Vale do Francisco, Salvador, Bahia.
  2010.
- Nebuloni DR, Mak MP, Souza FH, Saragiotto DF, Júlio T, DE Castro G Jr, Sabbaga J, Hoff PM. Modified FLOX as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer patients in the public health system in Brazil: Effectiveness and cost-utility analysis. Mol Clin Oncol. 2013 Jan;1(1):175-179.
- Nikolajsen L, Ilkjaer S, Jensen TS. Relationship between mechanical sensitivity and postamputation pain: a prospective study. Eur J Pain 2000;4:327–34.
- Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment. Clin Pharmacol Ther.

2011;90:377–87

- Pérez C, Sánchez-Martínez N, Ballesteros A, Blanco T, Collazo A, González F,Villoria. Prevalence of pain and relative diagnostic performance of screening tools for neuropathic pain in cancer patients: A cross-sectional study. Eur J Pain. 2015 Jul;19(6):752-61.

- Pimenta CADM, Koizumi MS, Teixeira MJ. Dor no doente com câncer: características e controle. Revista Brasileira de Cancerologia - Volume 43 n°1 Jan/Fev/Mar 1997

- Pinto LS, Casa ECGS. Sistematização da assistencia de enfermagem no tratamento da dor oncológica. Rev Enferm UNISA 2005; 6: 64-9.

- Pinto, M; Ugá, M.A.D. Custo do tratamento de pacientes com histórico de tabagismo em hospital especializado em câncer. Rev. Saúde Pública 2011;45(3):.

- Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. . J Neurol. 2002;249(1):9-17

- Ramchandren S, Leonard M, Mody RJ, et al. Peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. J Peripher Nerv Syst. 2009;14:184-189.

- Rao, R. D. et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy- induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo- controlled, crossover trial (N00C3). Cancer 110, 2110–2118 (2007).

- Rao, R. D. et al. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy- induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo- controlled trial, N01C3. Cancer 112, 2802–2808 (2008).

- Reddy SM et al. Quantitative Sensory Testing at Baseline and During Cycle 1 Oxaliplatin infusion Detects Subclinical Peripheral Neuropathy and

Predicts Clinically Overt Chronic neuropathy in Gastrointestinal Malignancies. Clinical Colorectal Cancer 2016;15:37-46

- Reddy SM, Vergo MT, Paice JA, Kwon N, Helenowski IB, Benson AB, Mulcahy MF, Nimeiri HS, Harden RN. Quantitative Sensory Testing at Baseline and During Cycle 1 Oxaliplatin Infusion Detects Subclinical Peripheral Neuropathy and Predicts Clinically Overt Chronic Neuropathy in Gastrointestinal Malignancies. Clinical Colorectal Cancer, Vol. 15, No. 1, 37-46. 2016.

- Rodrigues junior et al. Skin Denervation and Sensibility Loss in Leprosy. PLOS Neglected Tropical Diseases. 2012; 6:12, 1718-17125.
- Rolke R., Magerl W, Andrews Campbell K, Schaber C, Caspori S, Birklin F, Treede RD. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. Pain. 2006. 123, p.231-243.

- Roque, V. M. N; Forones, S. N. M. Evaluation of the toxicity and quality of life in patients with colorectal cancer treated with chemotherapy. Arq. Gastroenterol. v. 43, n. 2, p. 32-38, 2006.

- Sá K, Baptista AF, Matos MA, Lessa I. Prevalência de dor crônica e fatores associados na população de Salvador, Bahia. Revista Saúde Pública. 2009;43,4:622-630.

- Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. J Pain. 2010;11(5):484-90.

- Santos, ALA. et. al. Avaliação da Qualidade de Vida Relacionada à Saúde em Pacientes com Câncer do Colo do Útero em Tratamento Radioterápico. Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(3):507-515.

- Saragiotto DF, Riechelmann R, Junior UR, Hoff PMG. Tumores do Cólon. In: Hoff PMG et al. Tratado de Oncologia. São Paulo: Atheneu; 2013. p.1731-1766.

- Saunders, C. D. Care of the dying -4. Control of pain in terminal cancer. Nursing Times, London, v. 72, n. 22, p. 1133-35, 1976.

- Schmoll HJ et al. Esmo Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal câncer. A personalized approach to clinical decision making. Annals of Oncology. 2012; 23: 2479-2516.

- Seretny M. et al. Incidência, prevalência e preditores da neuropatia periférica induzida por quimioterapia: uma revisão sistemática e meta-análise. Pain. 2014; 155:2461-2470.

- Siao P, Cros DP. Quantitative sensory testing. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2003;14:261-286.

- Siegel RL; Miller KD; Ahmedin Jemal DVM, Cancer Statistics. CA CANCER J CLIN 2015;65:5–29.

- Siegel RL; Miller KD; Ahmedin Jemal DVM, Cancer Statistics. CA CANCER J CLIN 2015;66:7–30.

- Sisignano M, Baron R, Scholich K, Geisslingeret G et al. Mechanism-based treatment for chemotherapyinduced peripheral neuropathic pain. Nat. Rev. Neurol. 10, 694–707 (2014); published online 4 November 2014.

- Smith, E. M T, Bressler LR CE C N PB CL et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA. 2013 Apr 3; 309(13): 1359–1367.

- Souza, RS. Pacientes Oncológicos em Quimioterapia Paliativa: perfil e relações entre sintomas, capacidade funcional e qualidade de vida. 2011. 96f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011.

- Tacani, PM. et. al. Perfil clínico dos pacientes atendidos em um ambulatório de fisioterapia em oncologia do município de São Paulo. O Mundo da Saúde, -São Paulo 2014;38(4):439-447.

- Teixeira MJ. Dor neuropática. Dor é coisa séria. 2005; 1,1:13-20.

- Themistocleous A, et al. The painin neuropathy study: a cross-sectional observational study determining the somatosensory phenotype of painful and painless diabetic neuropathy. Pain. 157 (2016) 1132–1145

- Thomaz A. Dor Oncológica: conceitualização e tratamento farmacológico. Revista Onco&. Agosto/setembro, 2010.

- Velasco R, Bruna J, Briani C, Argyriou AA, Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, Cacciavillani M, Lonardi S, Cortinovis D, Cazzaniga M, Santos C, Kalofonos HP. Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014 Apr;85(4):392-8. doi: 10.1136/jnnp-2013-305334. Epub 2013 Jun 29.

- Velasco R, Videla S, Villoria J, Ortiz E, Navarro X, Bruna J. Reliability and accuracy of quantitative sensory testing for oxaliplatin-induced neurotoxicity. Acta Neurol Scand 2015: 131: 282–289.

- Vieira EBM, Posso IDP, Ferreira KASL. Epidemiologia da dor neuropática. In: Vários autores. Dor Neuropática: Avaliação e Tratamento. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2012. p.17-23.

- Vieira EBM, Posso IDP, Ferreira KASL. Instrumentos de autorrelato para avaliação da dor neuropática- anáslie de suas características e propriedades psicométrica. In: Vários autores. Dor Neuropática: Avaliação e Tratamento. São Paulo: Casa Leitura Médica; 2012. p.25-48.

- VISOVSKY, C. et. al. Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, v. 11, n. 6, p. 901-14, 2007.

- Walk et al. QST and Mapping of Patient With Neuropathic Pain. Clin J Pain, 25:7, September 2009, p.632-639.
- Wiermann EG et al. Consenso brasileiro sobre manejo da dor relacionada ao câncer. Revista brasileira de oncologia clínica. 2014; 10(38).p. 132-143.
- Wilkes GM, Therapeutic Options in the Management of Colon Cancer: 2005 Update. Clinical Journal of Oncology Nursing, 2005; 9(1): 31-44.
- Zandonai, AP. Adaptação transcultural e validação do instrumento Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT) para o Brasil. 2015. 199f. Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2015.
- Zhang M, Zheng M, Liu W, Wen Y, Wu X, Liu Q. The influence of demographics, psychological factors and self-efficacy on symptom distress in colorectal cancer patients undergoing post-surgical adjuvant chemotherapy. Eur J Oncol Nurs. 2015 Feb;19(1):89-96. doi: 10.1016/j.ejon.2014.08.002. Epub 2014 Sep 13.