

Instrumentos de avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia no paciente com mieloma múltiplo

DA SILVA AL¹, FIGUEIREDO MODESTO AC², MEDRADO E SILVA PB¹, CORDEIRO DE FARIAS DL³, PANDOLFO PROVIN M⁴, ALMEIDA MATTEUCCI FERREIRA TX²

1 Farmacêutica. Especialista em Hematologia e Hemoterapia. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - HC/UFG (Brasil)

2 Farmacêutica. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - HC/UFG (Brasil)

3 Médica Hematologista. Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás - HC/UFG (Brasil)

4 Farmacêutica docente da Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Goiás - UFG (Brasil)

Fecha de recepción: 17/02/2021 - Fecha de aceptación: 22/03/2021

RESUMO

Objetivo: Identificar instrumentos de avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia que possam ser traduzidos ou adaptados para monitoramento dessa reação adversa a medicamentos em pacientes com mieloma múltiplo. **Método:** Revisão narrativa, realizada entre julho de 2018 a maio de 2019. Foram elegíveis artigos publicados em inglês e português, entre junho de 2007 a janeiro de 2019, disponíveis na íntegra de maneira livre ou em periódicos do Portal da CAPES Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. Foram excluídos estudos com animais, monografias, guidelines, teses, casos clínicos e estudos que não da área de saúde.

Resultados: Foram identificados cinco instrumentos: *Patient Neurotoxicity Questionnaire*; *Funcional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologyc Group – Neurotoxicity*; *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool*; *Funcional Assessment Cancer Therapy/Taxane*; *Indication for Common Toxicity Criteria – Grading of Peripheral Neuropathy Questionnaire* (ICPNQ). Após análise de cada ferramenta apresentada, o ICPNQ se mostrou válido e aplicável na prática clínica, porém, encontra-se em língua inglesa. **Conclusão:** A tradução e validação do instrumento ICPNQ para o português, possibilitaria sua incorporação à prática clínica no monitoramento da neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes com Mieloma Múltiplo.

Descritores: Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, antineoplásicos, tratamento farmacológico, doenças do sistema nervoso periférico, doenças hematológicas.

Evaluation instruments of peripheral neuropathy induced by chemotherapy in patients with multiple myeloma

SUMMARY

Objective: To identify instruments for evaluation of peripheral neuropathy induced by chemotherapy that can be translated or adapted to monitor this adverse drug reaction in patients with multiple myeloma.

Method: Narrative review, conducted between July 2018 and may 2019. Articles published in English and Portuguese were eligible between June

2007 and January 2019, available in full in a free manner or in periodicals of the CAPES Coordination Portal for Improvement of Level Personnel Higher. Animal studies, monographs, guidelines, theses, clinical cases and non-health studies were excluded.

Results: Five instruments were identified: *Patient Neurotoxicity Questionnaire*; *Funcional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologyc Group – Neurotoxicity*;

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool; *Funcional Assessment Cancer Therapy/Taxane*; *Indication for Common Toxicity Criteria – Grading of Peripheral Neuropathy Questionnaire* (ICPNQ). After analyzing each tool presented, the ICPNQ proved to be valid and applicable in clinical practice, however, it is in the English language.

Conclusion: The translation and validation of the ICPNQ instrument into Portuguese would allow its incorporation into clinical practice in the monitoring of peripheral neuropathy induced by chemotherapy in patients with multiple myeloma.

Key words: Drug-related side effects and adverse reactions, antineoplastic agents, drug therapy, peripheral nervous system diseases, hematologic diseases.

INTRODUÇÃO

Conforme dados do Instituto Nacional do Câncer, as doenças e agravos não transmissíveis, incluindo as neoplasias malignas, representam a maior parte dos adoecimentos e óbitos em todo o mundo, provocando as chamadas transições demográfica e epidemiológica^{1,2}.

Neste contexto, as doenças onco-hematológicas, representam 7% das hemopatias e estão relacionadas ao comprometimento funcional hematopoiético de linhagens mielóide, linfóide, mastócitos, macrófagos e seus precursores³. As alterações na produção de células hematopoiéticas da medula óssea são responsáveis pela origem das neoplasias hematológicas, que compreendem principalmente as leucemias, linfomas e mieloma múltiplo (MM)⁴.

O MM é uma neoplasia maligna de células linfóides medulares, a segunda doença onco-hematológica com maior prevalência, e representa 1% de todas as doenças oncológicas. Também conhecido como doença do idoso, a incidência do MM é maior a partir dos 40 anos, com discreto predomínio em pessoas do sexo masculino. Acredita-se que alguns agentes infecciosos, exposição a agrotóxicos, radiação ionizante e benzeno sejam algumas das possíveis causas para o surgimento da doença^{3,5-7}.

O MM ainda é uma neoplasia incurável e o tratamento tem por objetivo o controle da doença, com redução dos efeitos no organismo e melhoria da qualidade de vida. A farmacoterapia é a base do tratamento e envolve a utilização de esquemas quimioterápicos que combinam de 2 a 4 fármacos diferentes⁸.

Dentre os medicamentos que compõem a quimioterapia do paciente com MM inclui-se a talidomida e bortezomibe, os quais podem provocar um tipo de reação adversa que consiste em lesão dos nervos do sistema nervoso periférico: a neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ). A NPIQ é relatada entre 10 e 55% dos pacientes em uso de talidomida e entre 31 e 64% daqueles em uso de bortezomibe. Nesses pacientes a NPIQ se manifesta por meio de sintomas como formigamento, dormência em extremidades, disestesia, dor neuropática, eventos gastrointestinais, desordens motoras e neurodegenerativas^{9,10}.

Não existem agentes terapêuticos preventivos para a NPIQ, por isso, é de suma importância a identificação e manejo farmacoterapêutico do paciente, com diminuição da dose ou suspensão do quimioterápico neurotóxico, antes que sintomas incapacitantes acometam o paciente.

Diante do exposto, o objetivo do estudo foi identificar, por meio da revisão de literatura, instrumentos que avaliem a NPIQ e que possam ser adaptados ou traduzidos para ser utilizados na prática clínica do cuidado ao paciente com MM.

MÉTODO

O presente estudo trata-se de uma Revisão Narrativa. Esse tipo de estudo permite, sob ponto de vista teórico ou contextual, discorrer de forma analítica e crítica sobre determinado assunto que se deseja explorar¹¹. Para isso o roteiro dessa revisão foi dividido em seis etapas: 1. Escolha do tema e delineamento da pergunta norteadora; 2. Seleção das bases de dados e construção das estratégias de busca; 3. Seleção e categorização dos estudos; 4. Análise crítica dos artigos incluídos; 5. Interpretação dos resultados; 6. Discussão detalhada dos artigos que atenderam aos critérios de inclusão¹².

O levantamento bibliográfico foi realizado por meio de fontes de informações secundárias da Biblioteca Virtual em

Saúde - BVS, Scopus, Scientific Electronic Library Online – SciELO e U.S. National Library of Medicine – PubMed.

Considerando a importância das estratégias de busca foram realizadas combinações entre descritores do *Medical Subject Headings* (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), com termos em inglês e português para pesquisas na BVS, e apenas em língua inglesa para as bases SciELO, Scopus e PubMed. Os descritores utilizados foram: Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos (*Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions*), Lista de checagem (*Checklist*), Antineoplásicos (*Antineoplastic Agents*), Tratamento farmacológico (*Drug Therapy*), Doenças do Sistema Nervoso Periférico (*Peripheral Nervous System Diseases*) e Doenças Hematológicas (*Hematologic Diseases*). Embora não encontrado no DeCs e MeSH o descritor Neuropatia (*Neuropathy*), é um termo importante para o contexto do estudo, e por isso, foi incluído. Aos descritores foram associados os operadores booleanos "AND" e "OR".

O levantamento bibliográfico transcorreu no período de julho de 2018 a maio de 2019. Foram elegíveis artigos publicados em inglês e português, disponíveis na íntegra de maneira livre ou em periódicos assinados pelo Portal de Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior com abrangência temporal de junho de 2007 a janeiro de 2019. Foram excluídos estudos realizados com animais, monografias, *guidelines*, teses, casos clínicos e estudos que não são da área da saúde.

Após analisar cada artigo quanto à sua pertinência ao tema, foram excluídos aqueles que não dispunham na introdução, resumo ou íntegra, instrumentos para avaliação de NPIQ. De forma complementar, foram incluídas manualmente outras referências que atendiam ao propósito do estudo, que eram de conhecimento prévio dos próprios pesquisadores e/ou que foram identificadas a partir das referências dos artigos incluídos e analisados.

Os dados referentes ao levantamento bibliográfico e categorização do material foram armazenados em planilha eletrônica Microsoft Excel.

RESULTADOS

As buscas retornaram um total de 127 publicações. Após aplicados os critérios de elegibilidade, 40 foram excluídas por duplicidade, 54 após leitura do título e 14 após leitura do resumo. Outros três estudos também foram excluídos: um *guideline* sobre manejo do linfoma linfoplasmocitário, e dois por não estarem disponíveis na íntegra.

Ao final do processo, 16 artigos foram avaliados na íntegra quanto ao seu conteúdo. Destes, 14 foram excluídos pois, embora discorressem sobre a NPIQ, não apresentavam instrumentos que permitissem a avaliação do paciente. Portanto, após a exploração do material e aplicação dos critérios de elegibilidade, apenas dois artigos foram válidos. A partir das referências dos artigos incluídos e analisados, foram incorporados manualmente quatro artigos, e um outro estudo que era do conhecimento dos pesquisadores. Por fim, sete artigos contemplaram o objetivo desse trabalho, e todo o processo metodológico de inclusão e exclusão de artigos estão descritos na figura 1.

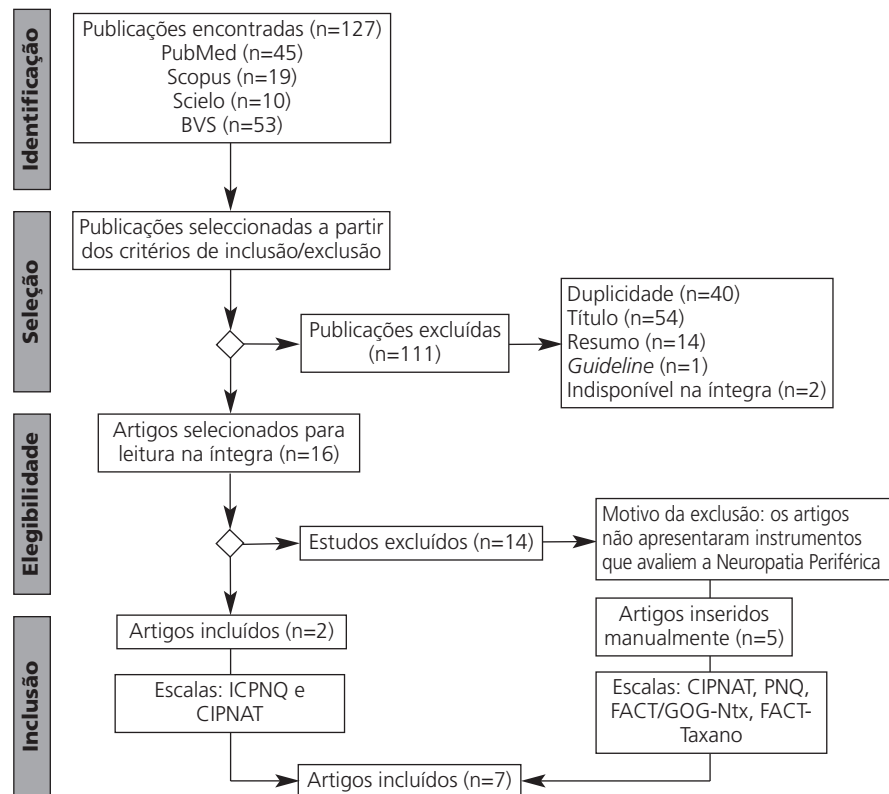
Os objetivos dos sete estudos foram claramente explicitados pelos autores, conforme apresentados no tabela 1. De modo geral, os estudos buscaram avaliar resultados de intervenções, verificar fatores preditores da NPIQ, bem como outros fatores relacionados à ocorrência, incidência,

impacto na vida do paciente e validade dos instrumentos apresentados. Ao final, cinco instrumentos foram apresentados nos sete estudos avaliados.

Os estudos foram realizados na Holanda (n=1), Estados Unidos (n=2), Austrália (n=1), Japão (n=1), Turquia (n=1), e um Multicêntrico – *Celgene Corporation* (n=1).

Um total de 2.667 participantes, maiores de 18 anos foram envolvidos nos sete estudos analisados, sendo a maior parte constituída por pessoas do sexo feminino. Dentre os tipos de cânceres considerados nas pesquisas incluiu-se o de mama, pulmão, estômago, pâncreas, colorretal, carcinoma endometrial e mieloma múltiplo. Uma variedade de agentes quimioterápicos foi descrita, como a talidomida, bortezomibe, lenalidomida, vincristina, taxanos (docetaxel, paclitaxel), derivados da platina (oxaliplatina, cisplatina e carboplatina) e doxorubicina.

Figura 1. Fluxograma de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão de publicações encontradas no PubMed, Scopus, SciELO e BVS



Instrumentos de avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ)

O presente estudo permitiu identificar cinco instrumentos de avaliação de NPIQ que foram descritos na tabela 2, são eles: *Patient Neurotoxicity Questionnaire* (PNQ); *Funcional Assessment of Cancer Therapy/Gynecology Group – Neurotoxicity* (FACT/GOG-Ntx); *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool* (CIPNAT); *Funcional Assessment Cancer Therapy/Taxane* (FACT-Taxano); *Indication for Common Toxicity Criteria – Grading of Peripheral Neuropathy Questionnaire* (ICPNQ).

Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ)

Em um dos estudos apresentados o PNQ foi aplicado em pacientes com neoplasia colorretal submetidos previamente ao tratamento com oxaliplatina que mesmo após interrupção ou término da terapia antineoplásica apresentavam algum grau de NP. O corpo clínico utilizou a classificação do NCI CTCAE versão 3.0 para avaliar a gravidade de neuropatia: grau 1: leve ou assintomático; 2: moderado, com alterações sensoriais como formigamento e parestesia; 3: grave, com limitações para o autocuidado; 4: risco de morte; 5: morte relacionada a evento adverso. A pontuação máxima obtida frente os sintomas apresentados foi utilizada pelo médico como referência para determinar o maior nível de neuropatia¹³.

O PNQ é um questionário simples, respondido pelo paciente e consiste de duas seções que identificam a incidência e gravidade de distúrbios sensoriais e motores. Cada seção dispõe de cinco itens que são respondidos pelo paciente sobre os níveis de neuropatia por ele experimentado. As respostas referidas pelo paciente são subjetivas e depen-

dem de sua percepção a respeito dos sintomas observados. Na primeira seção são avaliados sintomas sensoriais como dormência, dor, queimação, formigamento, alterações táteis e, também alterações de sensibilidade nos pés e boca. A seção 2 avalia sintomas motores como a deglutição, respiração e mastigação. Cada um dos cinco itens corresponde: "A" ausência de neuropatia, "B" leve, "C" moderada, "D" moderada a grave e "E" neuropatia grave. É possível também que o paciente indique quais sintomas interferem nas atividades de vida diária^{13,14}.

Funcional Assessment of Cancer Therapy/Gynecology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx)

O instrumento FACT/GOG-Ntx é uma subescala produzida a partir da escala FACT, e foi criada para avaliação de NP em pacientes de ginecologia. O instrumento foi utilizado em um estudo clínico randomizado para avaliar a toxicidade entre dois esquemas de tratamento em pacientes com câncer endometrial. Destes, um grupo foi tratado com cisplatina e doxorubicina e o outro grupo com cisplatina, doxorubicina e paclitaxel. A escala foi aplicada no início, durante e após seis meses de tratamento e evidenciou que o sistema sensorial foi o mais afetado (Cella *et al.*, 2010).

A subescala FACT/GOG-Ntx é um instrumento validado, composto por 11 itens específicos que avaliam sintomas neurotóxicos (mãos, pés, deambulação e desconforto auditivo) e o impacto que eles produzem nas atividades diárias, tendo por referência os sete dias que antecedem à avaliação. Outros 27 itens que compõem a escala são específicos para mensurações gerais sobre a qualidade de vida (bem-estar físico/social/familiar e emocional). No total, a escala é composta por 38 itens¹⁵.

Tabela 1. Estudos de avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) empregando diferentes instrumentos clínicos

Autores, ano e país	Objetivo	Desenho da pesquisa	Instrumento	Desfecho	Estatística
Shimozuma <i>et al.</i> , 2009. Japão	Determinar a viabilidade e validade de um novo instrumento baseado na percepção do paciente para classificação de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ)	Estudo prospectivo com 300 pacientes do sexo feminino tratadas com taxanos para câncer de mama primário	Testado: PNQ ⁸ Referência: FACT/GOG-Ntx ⁴	O PNQ apresentou viabilidade e validade aplicável, útil para o diagnóstico de NPIQ. Porém, os profissionais que aplicaram o questionário não foram precisos em suas avaliações	Sintomas sensoriais $r=0,66$ e motores $r=0,51$
Cella <i>et al.</i> , 2010. EUA	Comparar NPIQ relatadas por pacientes em tratamento de câncer endometrial comparando-se dois esquemas terapêuticos distintos	Estudo clínico randomizado e exploratório realizado com 659 pacientes	Testado: FACT/GOG – Ntx ⁴ Referência: NCI CTCAE ⁷	O FACT/GOG-Ntx permitiu diferenciar os graus de neuropatia entre os dois esquemas terapêuticos, especialmente em relação ao componente sensorial da NPIQ	Coefficiente de Pearson: sintomas sensoriais 11 itens 0,67 e 4 itens 0,69
Toftshagen; McMillan; Kip. 2011. EUA	Desenvolver e avaliar a confiabilidade e a validade de uma nova ferramenta de autorrelato projetada para medir a NPIQ	Estudo psicométrico realizado com 167 pacientes que receberam quimioterapia ambulatorial com paclitaxel, docetaxel, cisplatina ou oxaliplatina	Testado: CIPNAT ¹ Referência: FACT/GOG-Ntx ⁴	CIPNAT mostrou-se como um instrumento confiável e internamente consistente, e que pode ser usado para à avaliação da NPIQ	Validade convergente: $r=0,83$ $p<0,001$ Teste-reteste: $r=0,92$ $p<0,001$ Alfa de Cronbach: $\alpha=0,95$
Bennett <i>et al.</i> , 2012. Austrália	Explorar os sintomas neuropáticos em pacientes tratados com oxaliplatina, avaliados por diferentes métodos	Estudo clínico semiestruturado com 20 pacientes sintomáticos que relataram NPIQ com oxaliplatina para câncer colorretal	Testado: PNQ ⁸ Referência: NCI CTCAE ⁷	Discordância entre o grau de neuropatia relatado pelo paciente (PNQ) e a avaliação médica	Coefficiente de Pearson: ($r=0,790$ $p<0,0005$)
Hirsh <i>et al.</i> , 2014. Multicêntrico	Explorar os sintomas avaliados pelo paciente e pelo médico relacionados ao tratamento com nab-Paclitaxel + Carboplatina (nab-P/C) versus sb-Paclitaxel + Carboplatina (sb-P/C) em pacientes com câncer avançado de pulmão de não pequenas células (CPNPC)	Estudo randomizado de fase III com 1.038 pacientes apresentando CPNPC comparando a eficácia e segurança do nab-P/C versus sb-P/C em relação aos efeitos adversos – NPIQ	Testado: FACT-Taxano ⁵ Referência: FACT-Geral ³	O FACT-Taxano se mostrou um instrumento importante na avaliação de sintomas de neurotoxicidade, incluindo neuropatia periférica. A partir do estudo os autores concluíram qual terapia tinha menor impacto na qualidade de vida do paciente em tratamento com taxanos	Não apresentado no estudo
Beijers <i>et al.</i> , 2016. Holanda	Realizar uma avaliação psicométrica do ICPNQ e examinar a prevalência de NPIQ e sua influência na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) em pacientes com mieloma múltiplo (MM)	Estudo psicométrico realizado com 156 pacientes diagnosticados com MM entre os anos 2000 e 2014	Testado: ICPNQ ⁶ Referência: EORTC ²	O ICPNQ mostrou-se um instrumento válido para distinguir graus de neuropatia sensitiva, motora e autonômica de acordo com os Critérios Comuns de Toxicidade (CTC), necessários para decidir sobre as modificações de dose da quimioterapia na prática clínica	Alfa de Cronbach para sintomas sensoriais $\alpha=0,84$, motores $\alpha=0,74$ e autonômicos $\alpha=0,61$ (Referência $\geq 0,7$)
Kutluturkan <i>et al.</i> , 2017. Turquia	Avaliar a validade e confiabilidade da ferramenta de avaliação de NPIQ em pacientes turcos	Estudo psicométrico realizado com 327 pacientes tratados com quimioterápicos que provocam neurotoxicidade periférica	Testado: CIPNAT ¹ Referência: EORTC ²	O CIPNAT demonstrou ser uma ferramenta suficiente, válida e confiável para a avaliação da dor neuropatia sensitiva e motora em pacientes com câncer	Alfa de Cronbach $\alpha=0,97$

Conclusão

- 1 *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool*
- 2 *European Organization for Research and Treatment of Cancer*
- 3 *Funcional Assessment Cancer Therapy – General*
- 4 *Funcional Assessment Cancer Therapy/ Gynecologic Group – Neurotoxicity*
- 5 *Funcional Assessment Cancer Therapy – Taxane*
- 6 *Indication for Common Toxicity Criteria – Grading of Peripheral Neuropathy Questionnaire*
- 7 *National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria for Adverse Events*
- 8 *Patient Neurotoxicity Questionnaire*

A cada item da escala é possível atribuir pontos em um intervalo de 0 a 4, sendo 0 (nenhum), 1 (um pouco), 2 (pouco), 3 (moderado), 4 (muito). Paralelamente foi aplicado pelo médico a classificação de gravidade de reação adversa para neurotoxicidade do CTCAE. O instrumento é limitado pois a maioria dos itens são de avaliação de sintomas sensoriais¹⁵.

Funcional Assessment Cancer Therapy/Taxane (FACT-Taxano)

O questionário FACT-Taxano foi aplicado em um estudo multicêntrico comparativo entre esquemas de tratamento com paclitaxel e carboplatina (*nab-P/C* e *sb-P/C*) em pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células. O objetivo foi avaliar qual esquema apresentava menos sintomas relacionados ao tratamento¹⁶.

O FACT-Taxano é uma subescala e foi elaborado pelos mesmos autores do FACT- Geral, com acréscimo de itens para avaliação específica da toxicidade por taxanos. O FACT-Geral é um instrumento validado composto por 11 itens que avaliam a neurotoxicidade durante o tratamento com quimioterápicos. A partir da escala primária foi produzido o FACT-Taxano que contempla cinco itens adicionais com perguntas para avaliação de sintomas como artralgia, mialgia e lesões cutâneas. Juntas as duas escalas somam 16 itens¹⁶.

A escala utilizada no estudo considerou a classificação do NCI CTCAE versão 3.0 e do Dicionário Médico de Atividades Reguladoras (MedDRA) e foi aplicada no início do tratamento e a cada novo ciclo. Os itens da escala de neurotoxicidade (11 itens) avaliam a dormência ou formigamento em mãos e pés, desconforto em mãos e pés, dores articulares ou câimbras, fraqueza, dificuldades para ouvir, zumbido no ouvido, dificuldades para abotoar roupas, dificuldade de sentir pequenos objetos e dificuldade para andar¹⁶.

A escala específica para taxanos (5 itens) avalia a presença de edema em mãos, pernas e pés, dor na ponta dos dedos e desconforto nos pés. A cada pergunta o paciente deve responder 0 (nenhum), 1 (um pouco), 2 (pouco), 3 (moderado), 4 (muito) e quanto maior o número, maior o risco. Em seguida, os itens foram reagrupados em neuropatia periférica (dormência, formigamento, dificuldade para abotoar e sentir a forma de pequenos objetos), dor (dor ou desconforto ponta dos dedos e mãos), audição (dificuldade para ouvir ou zumbido) e edema (corpo, mãos e pés)¹⁶.

De forma complementar, os médicos realizaram a cada ciclo à avaliação da neuropatia sensorial, para isso, foi utilizada a classificação do NCI CTCAE versão 3.0: grau 1, presença de sintomas sensoriais/ formigamento ou parestesia, mas que não interfere nas atividades da vida diária; 2, presença de sintomas sensoriais que interferem nas atividades da vida diária; 3, os sintomas sensoriais prejudicam o autocuidado; 4, coloca em risco a vida do paciente; 5, morte¹⁶.

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT)

O instrumento CIPNAT foi desenvolvido e validado nos Estados Unidos, por médicos e enfermeiros¹⁷. Outro estudo foi conduzido com o objetivo de testar a validade e confiabilidade de CIPNAT na NPIQ em pacientes turcos em tratamento ambulatorial¹⁸.

Tabela 2. Distribuição dos sintomas neuropáticos de acordo com a escala apresentada

Instrumento	Sintomas sensoriais	Sintomas motores	Sintomas autonômicos
NPQ	x	x	
FACT/GOG-Ntx	x	x	
FACT-Taxano	x	x	
CIPNAT	x	x	
ICPNQ	x	x	x

bilidade de CIPNAT na NPIQ em pacientes turcos em tratamento ambulatorial¹⁸.

A versão final do instrumento contempla 36 itens e dispõe de duas seções. A primeira seção avalia sintomas neuropáticos específicos quanto a sua gravidade, intensidade e frequência. Desses, nove são específicos para avaliação de sintomas neuropáticos como dormência e formigamento em mãos e pés, sensibilidade ao frio, perda de equilíbrio, dor muscular e articular. As seis primeiras perguntas são relacionadas a neuropatia sensitiva, o sétimo, oitavo e nono versam sobre sintomas motores. A segunda seção é composta de 14 itens que avaliam o impacto que os sintomas de NP sensitiva e motora produzem na qualidade de vida do paciente. Esses sintomas incluem: dormir, caminhar, destreza manual, pegar objetos, escrever, atividades de lazer, relacionamentos, atividades domésticas, exercícios trabalho, atividade sexual e dirigir^{17,18}.

É possível, ainda, que sejam acrescentados ao CIPNAT 19 itens que não são pontuados, mas permitem uma melhor descrição anatômica e localização dos sintomas reportados pelo paciente, onde ele descreve com detalhes o sintoma apresentado¹⁷.

Indication for Common Toxicity Criteria – Grading of Peripheral Neuropathy Questionnaire (ICPNQ)

O instrumento ICPNQ foi desenvolvido e validado na Holanda para avaliação da NPIQ em pacientes com mieloma múltiplo. Foram envolvidos profissionais da área de hematologia e neurologia¹⁹.

O instrumento contém três subescalas hipotéticas que avaliam sintomas sensoriais, autonômicos e motores. A escala sensorial inclui cinco itens referentes à percepção do paciente sobre alterações no tato, dormência, formigamento e alterações na sensação de temperatura e dor. A escala autonômica contém nove itens referentes à percepção do paciente sobre alterações nas funções autonômicas. A escala motora é dividida em três itens que avaliam a força em membros, o seu comprometimento para atividades instrumentais e autocuidado¹⁹.

A avaliação das respostas do paciente ao questionário permite uma indicação em relação ao grau CTCAE da NPIQ: grau 0, assintomático; grau 1, a presença de sintomas sensoriais na ausência de sintomas motores e autonômicos; grau 2, presença de sintomas autonômicos e/ou perda de força, e/ou problemas vivenciados em atividades instrumentais acompanhadas de sintomas sensoriais e/ou dor; e grau 3, presença de problemas nas atividades de autocuidado acompanhadas de sintomas sensoriais e/ou dor e/ou perda de força. A neuropatia de grau 1 e 2 pode ser dividida em categorias com ou sem dor neuropática associada¹⁹.

DISCUSSÃO

A partir da avaliação dos instrumentos acima apresentados e considerando o objetivo do estudo foi realizado uma análise da validade, aplicabilidade e viabilidade de cada instrumento.

O instrumento PNQ se mostrou útil na tomada de decisões clínicas e alterações na farmacoterapia como interrupção do tratamento, alterações de dose ou medidas profiláticas para evitar uma NPIQ. Quanto à validade do instrumento os sintomas sensoriais ($r=0,66$) e motores ($r=0,51$) do PNQ e do FACT/GOG-Ntx se mostraram significativos (Shimozuma *et al.*, 2009). Outro estudo apontou que, o instrumento, quando aplicado pelo avaliador de pesquisa expressou melhores resultados se comparado a aplicação realizada pelo médico. A correlação do PNQ com NCI foi feita pelo coeficiente de *Pearson* ($r=0,790$, $p<0,0005$)¹³.

Os pesquisadores concluíram que apesar de o PNQ ser um instrumento viável e aplicável, ele apresenta limitações. Os autores descreveram discordância entre os resultados de NPIQ detectados quando médicos utilizavam o FACT/GOG-Ntx comparado aos do PNQ, com resultados maiores de NPIQ detectada pelo instrumento respondido pelo próprio paciente. Essa falta de sensibilidade dificulta a tomada de decisões para o manejo adequado da NP. Uma outra limitação do estudo é que os pacientes apresentaram dificuldade na distinção de seus sintomas o que leva a um preenchimento inadequado no instrumento^{13,14}.

Outro instrumento apresentado é o FACT/GOG-Ntx. Para fins de comparação e validade, o número total de itens (11) foi subdividido em neuropatia sensorial (4 itens), problemas funcionais relacionados a neuropatia (3 itens), problemas auditivos (2 itens) e mialgia (2 itens). A validade do instrumento foi verificada considerando os critérios de neuropatia definidos pelo NCI CTCAE. Para isso, foi aplicado o coeficiente de *Pearson* para avaliação de sintomas sensoriais, com valores de 0,67 para os 11 itens e 0,69 para 4 itens. Embora haja correlação entre o FACT/GOG-Ntx e os critérios de toxicidade do NCI CTCAE os itens avaliados são distintos (sensorial e motora), e assim essa avaliação é mais específica para sintomas sensoriais¹⁵.

O instrumento FACT-Taxano foi construído¹⁵ a partir da FACT-G, com acréscimo de itens específicos para avaliação de pacientes em tratamento com taxanos. Ao aplicar o instrumento, foram observadas diferenças significativas na neuropatia relatada, dor neuropática nas mãos e pés e perda auditiva entre pacientes em terapia antineoplásica para CPNPC, porém, é uma escala limitada, com avaliação majoritária de sintomas sensoriais¹⁶.

De modo geral, as escalas FACT (FACT/GOG-Ntx e FACT-Taxano) avaliam a qualidade de vida do paciente relacionada a neuropatia que pode se manifestar durante ou após o tratamento com antineoplásicos²⁰. Por isso ela dispõe de poucos itens que se aplicam a NPIQ, não sendo viável para aplicação em pacientes onco-hematológicos.

O instrumento CIPNAT foi correlacionada ao FACT/GOG-Ntx ($r=0,83$, $p<0,001$, $n=167$) e atestou fortes evidências de validade convergente. A confiabilidade do instrumento foi mensurada por meio de teste-reteste ($r=0,92$, $p<0,001$) e alfa de *Cronbach* total ($\alpha=0,95$) para consistência interna. Juntos os dois procedimentos de análise forneceram forte evidência de validade e confiabilidade do construto¹⁷.

O CIPNAT foi aplicado em uma amostra de 327 pacientes com o objetivo de analisar a validade e aplicabilidade do

instrumento na NPIQ. Os resultados estatísticos para este estudo correlacionaram CIPNAT e EORTC com valor para alfa de *Cronbach* ($\alpha=0,97$) que se mostrou satisfatória e confiável para CIPNAT, evidenciando a confiabilidade do instrumento¹⁸.

Em razão do número de itens e o tempo necessário para aplicação do CIPNAT (cerca de 15 minutos), os autores sugerem que o instrumento seja replicado e aprimorado, para que, assim, se torne mais objetivo e demande menos tempo para aplicação, o que é fundamental na prática clínica¹⁷. Os autores reportaram ainda dificuldades no levantamento de estudos que aplicaram o instrumento, demonstrando que, mesmo sendo um instrumento confiável e aplicável, ele ainda é pouco utilizado¹⁸.

E, por fim, o instrumento ICPNQ foi construído e validado em 2016 pela hematologista Dra. Monique Minnema e sua equipe. A confiabilidade do ICPNQ foi confirmada pelo de *Cronbach* (referência $\geq 0,7$) para sintomas sensoriais (0,84) e motores (0,74). O de *Cronbach* para sintomas autonômicos (0,61) ficou abaixo de 0,7, o que foi considerada uma limitação do estudo em relação a esse item. De modo geral, os autores confirmam que há evidências altas de correlação com o instrumento EORTC. A confiabilidade teste-reteste e validade do construto foram positivas para todas as subescalas. O instrumento pode ter sua avaliação prejudicada se o paciente não for capaz de identificar a presença de sintomas neuropáticos pré-existent e outras condições de saúde como deficiência de vitaminas e diabetes *mellitus*¹⁹.

O instrumento se mostrou de fácil compreensão pelo paciente e pelo profissional aplicador, objetivo, rápido e, em razão disso, o tempo médio para o preenchimento foi de até cinco minutos. Assim, o ICPNQ demonstra ser válido para distinguir entre os graus mais altos e mais baixos dos Critérios Comuns de Toxicidade (CTC), necessários para decidir sobre as modificações de dose da quimioterapia na prática clínica diária¹⁹.

Os instrumentos preenchidos pelos profissionais de saúde empregam escalas de classificação ordinal, que se tornam uma limitação na detecção de pequenas mudanças na NPIQ. Além disso, embora sejam instrumentos utilizados na prática clínica, geralmente a interpretação com precisão é dificultada devido aos diferentes parâmetros usados para descrever a neurotoxicidade periférica por essas escalas^{21,22}. Ainda, as escalas podem ser interpretadas de maneira diferente levando a divergências entre os resultados encontrados²³.

A ausência de um instrumento simples, clinicamente útil, válido, em uma linguagem universalmente conhecida na oncologia e que possa ser implementado pelos diferentes profissionais de saúde torna-se necessário. Além disso, o desenvolvimento de novos instrumentos ou validação e aplicação de questionários já disponíveis, faz-se importante para um melhor manejo, detecção e resolução da NPIQ, em especial nos centros oncológicos no Brasil.

Portanto, a partir dos instrumentos apresentados é possível inferir que aquele que mais se aproxima do objetivo desse trabalho é o instrumento ICPNQ, por ser um instrumento objetivo, rápido e capaz de avaliar os três tipos de neuropatia periférica associados à quimioterapia em pacientes onco-hematológicos – sensorial, motora e autonômica. Esse é um instrumento que pode ser incorporado facilmente pelo farmacêutico e profissional médico na prática clínica¹⁹.

O instrumento permite avaliar graus diversos de neuropatia, o que auxilia na tomada de decisões frente a mudanças ou suspensão da farmacoterapia, e, assim, melhorar a qualidade de vida e o tratamento do paciente.

CONCLUSÃO

Foram identificados instrumentos de avaliação da NPIQ em pacientes com mieloma múltiplo, no entanto nenhum deles está em língua portuguesa. É sugerível que seja realizada a tradução e validação do instrumento ICPNQ para o português, para que assim, ele possa ser aplicado na prática clínica em pacientes onco-hematológicos, especialmente de mieloma múltiplo.

Conflito de interesses: declaramos não haver conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

1. Instituto Nacional do Câncer – INCA [Internet]. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. [citado 12 jun 2018]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/medias/documentos/estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):359-386. [citado 18 dez 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>.
3. Hoffbrand AV, Moss PAH. Etiologia e genética das hemopatias malignas. In: Fundamentos em Hematologia. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013. cap. 11, p. 151-154.
4. Silva FC, Araújo LS, Frizzo MN. Neoplasias hematológicas no idoso: uma revisão. *Revista Saúde Integrada*. 2016;8:15-16.
5. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, Van Duin M, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(17046). [citado 13 nov 2018]. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrdp201746>.
6. Dias AG, Bomfim AB, Ferreira JB, Campos LA, Santos A. Caracterização dos sinais e sintomas clínicos do mieloma múltiplo e os atuais métodos de diagnóstico laboratorial. *Revista UNINGÁ Review*. 2015;21(1):11-16. [citado 03 ago 2018]. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/1620>.
7. Zago MA, Falcão RP, Pasquini R. Distúrbios dos plasmócitos e seus precursores. In: Tratado de hematologia. São Paulo: Atheneu, 2013. part. 13, p. 553-568.
8. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA, Palumbo A, Garcia Sanz R, Powles R, et al. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 2014;28(5):981-992. [citado 28 dez 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24177258>.
9. Expósito Vizcaino S, Casanova-Mollà J, Escoda L, Galán S, Miró J, et al. Dolor neuropático en pacientes oncológicos en tratamiento con bortezomib. *Neurologia*. 2018;33(1):28-34. [citado 28 dez 2018]. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485316300846?via%3Dihub>.
10. Kerckhove N, Collin A, Condé S, Chaletex C, Pezet D, Balaýssac D, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Symptomatology and epidemiology. *Bull Cancer*. 2018;105(11):1020-1032. [acesso 16 fev 2019]. Disponível

em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30244980>.

11. Rother ET. Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Pau. Enferm*. 2007;20(2).
12. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem*. 2008;17(4):758-764.
13. Bennett BK, Park SB, Lin CS, Friedlander ML, Kiernan MC, Goldstein D. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: A patient perspective. *Supportive Care Cancer*. 2012;20(11):2959-2967. [acesso 03 jan 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426503>.
14. Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. *Support Care Cancer*. 2009;17(12):1483-1491. [acesso 03 jan 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19330359>.
15. Cella D, Huang H, Homesley HD, Montag A, Salani R, De Geest K, et al. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. *Gynecol Oncol*. 2010;119(3):538-542. [acesso 03 jan 2019]. Disponível em: [https://www.gynecologicconcolony-online.net/article/S0090-8258\(10\)00616-5/fulltext](https://www.gynecologicconcolony-online.net/article/S0090-8258(10)00616-5/fulltext).
16. Hirsh V, Okamoto I, Hon JK, Page RD, Orsini J, Sakai H, et al. Patient-reported neuropathy and taxane-associated symptoms in a phase 3 trial of nab-paclitaxel plus carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin for advanced non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(1):83-90. [acesso 23 out 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346096>.
17. Toftthagen CS, McMillan SC, Kip KE. Development and psychometric evaluation of the chemotherapy-induced peripheral neuropathy assessment tool. *Cancer Nurs*. 2011;34(4):E10-20. [acesso 16 jan 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242773>.
18. Kutlutürkkan S, Öztürk ES, Arıkan F, Kahraman BB, Özcan K, Uçar MA. The psychometric properties of the Turkish version of the Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT). *Eur J Oncol Nurs*. 2017;31:84-89. [acesso 14 jan 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29173832>.
19. Beijers AJ, Vreugdenhil G, Oerlemans S, Eurlings M, Minnema MC, Eeltink CM, et al. Chemotherapy-induced neuropathy in multiple myeloma: influence on quality of life and development of a questionnaire to compose common toxicity criteria grading for use in daily clinical practice. *Supportive Care in Cancer*. 2016;24(6):2411-2420. [acesso 27 jan 2019]. Disponível em: <https://europepmc.org/abstract/med/26634561>.
20. Simão DAS. Avaliação de monofilamentos de Semmes-Weinstein e de um questionário de neurotoxicidade como instrumentos de detecção de neuropatia periférica induzida por quimioterapia [dissertação]. Belo Horizonte(MG): Universidade de Minas Gerais, 2011.
21. Zandonai AP. Adaptação transcultural e validação do instrumento Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT) para o Brasil [tese]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo, 2015.
22. Smith EML. Current methods for the assessment and management of taxane-related neuropathy. *Clin J Oncol Nurs*. 2013;17 Suppl 22-34.
23. Curcio KR. Instruments for Assessing Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Clin J Oncol Nurs*. 2016;20(2):144-151. [acesso 04 fev 2019]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26991707>.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento- NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.