



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Enfermagem

RAFAELA MOREIRA DA SILVA CANILLE

**ALTERAÇÕES DERMATO-NEUROLÓGICAS
RELACIONADAS AO USO DE CAPECITABINA EM
PACIENTES COM NEOPLASIA DO TRATO
GASTROINTESTINAL**

São José do Rio Preto
2019

RAFAELA MOREIRA DA SILVA CANILLE

**ALTERAÇÕES DERMATO-NEUROLÓGICAS
RELACIONADAS AO USO DE CAPECITABINA EM
PACIENTES COM NEOPLASIA DO TRATO
GASTROINTESTINAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
Área de Concentração: Processo de Trabalho em Saúde.
Linha de Pesquisa: Processo de cuidar nos ciclos de vida.
Grupo de Pesquisa: Educação em Saúde (EDUS).

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena Pinto.

**São José do Rio Preto
2019**

Moreira da Silva Canille, Rafaela

Alterações dermatoneurológicas relacionadas ao uso de Capecitabina em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal. São José do Rio Preto; 2019.

78 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Área de Concentração: Processo de Trabalho em Saúde.

Linha de Pesquisa: Processo de cuidar nos ciclos de vida.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Helena Pinto.

Neoplasias; 2. Capecitabina; 3. Enfermagem Oncológica; 4. Quimioterapia; 5. Doenças do Sistema Nervoso Periférico; 6. Síndrome Mão-Pé.

BANCA EXAMINADORA

Prof^(a). Dr^(a). Maria Helena Pinto
Orientadora

Prof^(a). Dr^(a). Tamara Veiga Faria
1º Examinador

Prof^(a). Dr^(a). Kátia Jaira Galisteu
2º Examinador

Prof^(a). Dr^(a). Renilda Rosa Dias Ferreira
1º Suplente

São José do Rio Preto, __/__/__

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
EPÍGRAFE	iv
LISTA DE FIGURA	v
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE ABREVIATURAS	vii
RESUMO	ix
ABSTRACT	x
RESUMÉN	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	7
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	9
3.1 Tipo de estudo	10
3.2 Local do estudo	10
3.3 População e amostra	11
3.4 Instrumentos de Coleta de Dados	12
3.5 Tratamento dos dados e análises estatísticas	14
3.6 Aspectos éticos	15
4. RESULTADOS	16
5. DISCUSSÃO	26
6. CONCLUSÃO	33
7. REFERÊNCIAS	35
8. ANEXOS	45
9. MANUSCRITO	59

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, José Artur e Vânia, que foram minha base em toda trajetória de vida pessoal, sempre me dando apoio em todas as horas, encorajando a buscar novos horizontes. Meu eterno amor e gratidão.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por estar sempre ao meu lado, trilhando meus passos, proporcionando-me saúde física e emocional para batalhar em busca de meus objetivos;

À minha querida orientadora, Profa. Dra. Maria Helena Pinto, que desde o primeiro momento acreditou em minha capacidade e depositou toda confiança em meu trabalho. Serei eternamente grata pela sua dedicação, paciência, ensinamentos e conselhos;

Aos meus irmãos, Lillian e Artur, por toda paciência e apoio durante os períodos de estudos, por todo amor e carinho dispensado a mim;

Aos meus tios (Mário, Regina e Alceu) e tios do coração (Mônica, Simone, Valdecir, Carla e Cristiane) por sempre apoiarem os meus estudos;

Às amigas que a FAMERP me presenteou Fernanda Ferreira e Kátia Galisteu, pelos conselhos, palavras de apoio e longos anos de amizade;

Às amigas de profissão Luana Bertolazzi e Laís Ferrari, que sempre me aconselharam e apoiaram nos momentos mais difíceis;

Às amigas Taciane Gambarini, Roberta Magalhães, Danielle Pavani, Camila Facca, Márcia Spolaor e Mayara Pavani pela amizade, companheirismo e apoio;

Aos amigos do mestrado Renata Cunha, Isabela Frutuoso e Renato Mendonça por terem sido companhias de estudos, trabalhos e incentivos;

À toda equipe do setor de Quimioterapia, em especial a minha supervisora Márcia Lanza, pela paciência, apoio e compreensão;

À Banca Examinadora e aos Professores do Programa de Pós Graduação em Enfermagem agradeço por todas as contribuições e valiosos ensinamentos;

À Coordenação, Vice Coordenação e Secretária do Programa de Pós Graduação em Enfermagem, agradeço por toda ajuda e carinho dispensado a mim;

À todos os pacientes em tratamento quimioterápico que contribuíram como participantes desta pesquisa;

Muito Obrigada.

EPÍGRAFE

“A verdadeira coragem é ir atrás de seus sonhos mesmo quando todos dizem que ele é impossível.”

Cora Carolina

“A persistência é o caminho do êxito.”

Charles Chaplin

LISTA DE FIGURA

Figura 1.	Etapas da coleta de dados realizadas na pesquisa	14
-----------	--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Distribuição dos participantes, segundo os dados sociodemográficos.....	17
Tabela 2-	Distribuição do tempo de tratamento e uso prévio de antineoplásicos, segundo as neoplasias.....	18
Tabela 3-	Distribuição das principais comorbidades e antecedentes de uso de álcool e fumo, segundo as neoplasias.....	19
Tabela 4-	Caracterização da síndrome mão-pé (SMP), conforme neoplasia, ciclo e protocolo antineoplásico.....	21
Tabela 5-	Frequência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ), conforme neoplasia, ciclo e protocolo antineoplásico.....	22
Tabela 6-	Distribuição dos sintomas sensitivos e motores, conforme o ciclo e o protocolo.....	24
Tabela 7-	Interferências nas atividades de vida diária (AVDs), segundo a média e DP.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

AVDs	Atividades de vida diária
BEV	Bevacizumabe
CACON	Centro de Alta Complexidade em Oncologia
CAPOX	Capecitabina e Oxaliplatina
CAP	Capecitabina
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CID	Classificação Internacional de Doenças
CTCAE	Terminologia Comum para Critérios de Eventos Adversos
5'DFRC	5'desoxi-5fluorcitidina
5-DFUR	desoxi-5-fluoruridina
5-FU	5 fluorouracil
DM	Diabetes Mellitus
DRS XV	Departamento Regional de Saúde XV
EOX	Epirrubicina, Oxaliplatina e Capecitabina
EPI	Epirrubicina
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
FANPIQ	Ferramenta de Avaliação de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia
FDA	Food and Drug Administration
FOLFOX	Oxaliplatina, Ácido Folínico e Fluorouracil
FU	Fluorouracil
GENC	Gencitabina
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
INCA	Instituto Nacional do Câncer

LV	Leucovorin
MMII	Membros Inferiores
MMSS	Membros Superiores
NCI	Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos
NPIQ	Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia
NPM	Neuropatia Periférica Motora
OXA	Oxaliplatina
SNP	Sistema Nervoso Periférico
SMP	Síndrome Mão Pé
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TGI	Trato Gastrointestinal
UQ	Unidade de Quimioterapia

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ocorrência de reações de síndrome de mão-pé e neuropatia periférica induzida por quimioterapia relacionadas ao uso de Capecitabina em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal. **Casuística e Métodos:** Estudo descritivo, longitudinal, prospectivo, de natureza quantitativa, realizado em uma Unidade de Quimioterapia de um Hospital Quaternário no interior do estado de São Paulo. Participaram do estudo pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal, em tratamento monoterápico ou terapia combinada com Capecitabina, que responderam três instrumentos em forma de entrevista, sendo um de caracterização sociodemográfica, os instrumentos de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia e Avaliação Visual da Síndrome mão-pé. A coleta de dados foi realizada no período de Julho de 2016 a Março de 2017. Os participantes foram entrevistados por no mínimo dois ciclos. **Resultados:** Dos participantes, 97,2% desenvolveram NPIQ e SMP. Ambas, foram predominantes com o protocolo CAPOX, com 83,3% e 80,5% respectivamente. Dos participantes, 94,4% desenvolveram SMP grau 1. Dos sintomas sensitivos, houve predomínio de sensibilidade ao frio, com 63,7%, e dos sintomas motores, a fraqueza de MMSS e MMII foram predominantes. **Conclusão:** O estudo mostrou que a ocorrência de síndrome mão-pé foi incidente em pacientes tratados com Capecitabina, e a neuropatia periférica induzida por esta droga é mais frequente em terapia combinada, principalmente com Oxaliplatina. Os sintomas causados pelos efeitos colaterais de drogas antineoplásicas afetam negativamente a qualidade de vida, impactando na performance status dos pacientes, levando a redução de dose e consequentemente diminuindo a resposta terapêutica.

Palavras-chave: Neoplasias; Capecitabina; Enfermagem Oncológica; Quimioterapia; Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Síndrome Mão-Pé.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the occurrence of hand-foot syndrome and peripheral neuropathy reactions induced by chemotherapy related to the use of Capecitabine in patients with neoplasia of the gastrointestinal tract. **Casuística and Methods:** A descriptive, longitudinal, prospective study of a quantitative nature performed in a Chemotherapy Unit of a Quaternary Hospital in the interior of São Paulo state. Patients with neoplasia of the gastrointestinal tract, in a monotherapy treatment or combined therapy with Capecitabine participated in the study. They answered three instruments by means of interviews, being one of sociodemographic characterization, the instruments of Peripheral Neuropathy Induced by Chemotherapy and Visual Evaluation of Hand-Foot Syndrome. Data collection was performed from July 2016 to March 2017. Participants were interviewed for at least two cycles. **Results:** Out of the participants, 97.2% developed NPIQ and HFS. Both were predominant according to the CAPOX protocol, with 83.3% and 80.5%, respectively. Out of the participants, 94.4% developed grade 1. In relation to the sensitive symptoms, there was a predominance of sensitivity to cold, with 63.7%, and motor symptoms, weakness of MMSS and MMII were predominant. **Conclusion:** The study showed that the occurrence of hand-foot syndrome was incident in patients treated with Capecitabine, and the peripheral neuropathy induced by this drug is more frequent in combination therapy, mainly with Oxaliplatin. The symptoms caused by the side effects of antineoplastic drugs negatively affect the quality of life, impacting on the patients' performance status, leading to dose reduction and consequently reducing the therapeutic response.

Keywords: Neoplasms; Capecitabine; Oncologic Nursing; Chemotherapy; Peripheral Nervous System Diseases; Hand-foot Syndrome.

RESUMÉN

Objetivo: Evaluar la ocurrencia de reacciones de síndrome de mano-pie y neuropatía periférica inducida por quimioterapia relacionadas al uso de Capecitabina en pacientes con neoplasia del tracto gastrointestinal. **Casuales y Metodos:** Estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, de naturaleza cuantitativa, realizado en una Unidad de Quimioterapia de un Hospital Cuaternario en el interior del estado de São Paulo. En el estudio participaron pacientes con neoplasia del tracto gastrointestinal, en tratamiento monoterápico o terapia combinada con Capecitabina, que respondieron tres instrumentos en forma de entrevista, siendo uno de caracterización sociodemográfica, los instrumentos de Neuropatía Periférica Inducida por Quimioterapia y Evaluación Visual del Síndrome mano-pie. La recolección de datos se realizó en el período de julio de 2016 a marzo de 2017. Los participantes fueron entrevistados por al menos dos ciclos. **Resultados:** De los participantes, el 97,2% desarrolló NPIQ y SMP. Ambas, fueron predominantes con el protocolo CAPOX, con 83,3% y 80,5% respectivamente. De los participantes, 94,4% desarrollaron SMP grado 1. De los síntomas sensitivos, hubo predominio de sensibilidad al frío, con 63,7%, y de los síntomas motores, la debilidad de MMSS y MMII fueron predominantes. **Conclusión:** El estudio mostró que la ocurrencia de síndrome mano-pie fue incidente en pacientes tratados con Capecitabina, y la neuropatía periférica inducida por esta droga es más frecuente en terapia combinada, principalmente con Oxaliplatino. Los síntomas causados por los efectos colaterales de drogas antineoplásicas afectan negativamente la calidad de vida, impactando en la performance status de los pacientes, llevando la reducción de dosis y consecuentemente disminuyendo la respuesta terapéutica.

Palabras clave: Neoplasias; Capecitabina; Enfermería Oncológica; Quimioterapia; Enfermedades Del Sistema Nervioso Periferico; Síndrome Mano-Pie.

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Em processo ordenado, a célula geralmente sofre divisão, diferenciação e morte celular. Quando a célula perde o controle sobre o processo de crescimento e replicação, inicia-se o câncer. O câncer pode ser definido como consequência de alterações moleculares sofrida pela célula, causando modificações fisiológicas⁽¹⁾.

O tratamento para o câncer inclui diversas modalidades, entre eles a quimioterapia. A quimioterapia antineoplásica corresponde a uma terapêutica sistêmica, que utiliza agentes químicos isolados ou em combinação, para curar ou controlar as neoplasias⁽²⁾. Historicamente, sais metálicos, tais como o arsênico, cobre e chumbo foram os primeiros fármacos quimioterápicos utilizados, especialmente pelos egípcios e gregos antigos⁽³⁻⁴⁾. Para o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a quimioterapia antineoplásica da Era Moderna desenvolveu-se a partir do gás mostarda, utilizado nas duas Guerras Mundiais como arma química, dadas as suas propriedades vesicantes, que em 1946 passaram a ser utilizadas em ensaios clínicos no combate aos linfomas e leucemias⁽³⁾.

A terapia quimioterápica pode ser administrada por várias vias, dentre elas, endovenosa, intramuscular, subcutânea e via oral⁽⁵⁾. A Capecitabina é um exemplo de quimioterápicos administrados por via oral. Trata-se de uma droga derivada do carbamato de fluoropirimidina, um agente citotóxico tumor ativado e tumor seletivo. A Capecitabina é atóxica *in vitro*; *in vivo*, no entanto, é sequencialmente metabolizada por via hepática em uma tripla cascata de ativação até a sua fração citotóxica 5-fluoruracila (5-FU)⁽⁶⁾.

Na primeira etapa, a capecitabina é hidrolisada pela enzima carboxilesterase, convertendo-se em 5'DFCR (5'-desoxi-5-fluorcitidina). Na segunda etapa, a enzima citidina desaminase converte 5'-DFCR em 5-DFUR (desoxi-5-fluoruridina) e na terceira etapa ocorre conversão deste em 5-FU (5-fluoruracila). A ação de 5-FU ocorre preferencialmente no tumor

por um fator angiogênico associado ao tumor, denominado timidina fosforilase (dThdPase), minimizando assim a exposição dos tecidos sadios do organismo⁽⁷⁾.

A Capecitabina foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) em 1998 e é utilizada em monoterapia para câncer de mama e colorretal ou terapia combinada nos tumores de mama, colorretal e gástrico. Apesar da elevada especificidade de ação tumoral, a capecitabina não é livre de reações adversas e/ou efeitos colaterais⁽⁶⁾.

Dentre as reações adversas mais prevalentes da Capecitabina destacam-se a neutropenia, leucopenia, diminuição do apetite, aumento do lacrimejamento, artralgia, mialgia, fraqueza, dor nas extremidades, diarreia, disestesia, parestesia, e as reações dermato-neurológicas, como a síndrome mão-pé e neuropatia periférica⁽⁶⁾.

A síndrome mão-pé e neuropatia periférica foram reações estudadas nesta pesquisa.

Entende-se por neuropatia periférica um dano causado ao neurônio periférico motor, sensitivo e autonômico⁽⁸⁾, que comumente associada ao uso de quimioterapia é denominada Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia (NPIQ). A vulnerabilidade do sistema nervoso periférico (SNP) aos efeitos das drogas neurotóxicas se deve ao fato de não ser protegido pela barreira hematoencefálica⁽⁹⁾.

Embora a patogênese da NPIQ não esteja completamente esclarecida, estudos inferem que as drogas quimioterápicas são capazes de, gradativamente, danificar os axônios sensitivos e, posteriormente, degenerá-los e causando morte destes e de sua bainha de mielina, com progressão na ponta distal do axônio subindo para as extremidades⁽⁹⁻¹¹⁾. A lesão axonal pode ser resultante de alterações celulares mais complexas, com modificações mitocondriais⁽¹²⁾, interferência dos microtúbulos, mudanças na membrana neuronal, estresse oxidativo e apoptose neuronal⁽¹³⁻¹⁵⁾.

A NPIQ é uma complicação debilitante ocasionada, normalmente, após a infusão de agentes quimioterápicos neurotóxicos, como os taxanos, as platinas, bortezomibe, talidomida,

alcalóides da vinca e capecitabina. Comprovadamente, a sobrevida global dos pacientes torna-se elevada com o uso destas drogas, no entanto, eleva-se concomitantemente, os efeitos adversos, como a NPIQ, que atinge aproximadamente 30% a 40% dos pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico com drogas neurotóxicas^(16-20,10).

A neuropatia periférica manifesta-se em sinais e sintomas sensitivos e motores, sendo eles: parestesia de dedos das mãos e /ou pés, dormência, hipoestesia, perda de propriocepção, perda de discriminação para o toque e temperatura, arreflexia, dor e fraqueza⁽²¹⁾. A incidência e a gravidade da NPIQ dependem da dose acumulativa, regime e duração da administração de agentes neurotóxicos⁽²²⁻²³⁾, assim como fatores de riscos individuais, a coexistência ou pré-existência de condições que podem predispor o paciente ao aumento da incidência de formas mais graves de NPIQ, como o diabetes mellitus, alcoolismo e deficiências nutricionais específicas^(24-27,11).

A NPIQ pode se desenvolver de forma crônica em um terço dos pacientes submetidos à terapia com antineoplásicos neurotóxicos, persistindo os sintomas por meses e até anos⁽²⁸⁾. As principais medidas adotadas no tratamento da NPIQ é a redução da dose ou modificação no esquema terapêutico para o reparo da função do nervo, caso seja possível⁽²⁹⁻³⁰⁾. Porém, nem sempre é possível a modificação do esquema antineoplásico sem comprometer a eficácia terapêutica. A interrupção da administração da droga pode ser realizada em esquemas com intenção paliativa, mas para aqueles com intenção curativa dificilmente pode ser substituídos⁽³¹⁾.

Como citado, a Síndrome Mão-Pé (SMP) também é uma complicação comumente associada ao uso da Capecitabina. A SMP ou eritrodisestesia palmo-plantar é uma reação cutânea tóxica, que decorre da alta vulnerabilidade dos tecidos cutâneos à ação das drogas antineoplásicas. Caracteriza-se por edema, dor, eritema e descamação de mãos e pés após administração de drogas como Capecitabina, Fluorouracil (em infusão contínua), Citarabina e

Doxorrubicina Lipossomal⁽³²⁾. A maior incidência de SMP ocorre aproximadamente após 79 dias do início do uso do capecitabina, podendo variar de 11 a 360 dias⁽⁶⁾.

Historicamente, estudos inferem que a SMP foi descrita em associação com quimioterápicos pela primeira vez em 1974 com o uso de Mitotano⁽³³⁻³⁴⁾ e, em 1984, com infusão contínua de 5-fluorouracil (5-FU)⁽³⁵⁾. A SMP está classificada entre as toxicidades dermatológicas sistêmicas e é também conhecida como Eritema Acral, Reação de Burgdorf, ou Síndrome de Lokich-Moore⁽³⁶⁾.

Os mecanismos precisos que levam ao aparecimento da SMP também são ainda pouco elucidados. Há uma hipótese teórica de que as mãos e pés estejam submetidos a diferenças de temperatura, diferenciação de microvascularização, elevada taxa de queratinócitos, glândulas écrinas e rápida divisão das células epidérmicas^(37,28).

Estudo descreve a possibilidade de que a terapia citostática possa mediar um efeito tóxico sobre os queratinócitos basais, tornando a taxa de reprodução dessas células suscetível a toxicidade da quimioterapia. Foram observadas através de investigações histológicas e estruturais algumas alterações, como a hiperproliferação da epiderme irregular e prematura queratinização e aumento de mastócitos⁽³⁸⁾.

Considerando-se o elevado grau de prejuízo à qualidade de vida do paciente, tão visada durante um tratamento quimioterápico, o desenvolvimento da SMP pode levar a interrupção do tratamento e, com frequência, a redução da dose do quimioterápico. Mesmo não representando um fator dose-limitante das drogas antineoplásicas, a SMP pode causar desconforto crônico, bem como limitação das atividades de vida diária (AVDs)⁽³⁹⁻⁴⁰⁾.

Em relação aos eventos adversos estudados, as evidências apontam que ao menos metade dos pacientes em uso de capecitabina desenvolverá a SMP, mas ainda é pouco elucidada a ocorrência da NPIQ relacionada a esta medicação. O estudo propôs responder a questão: qual

a ocorrência da SMP e NPIQ entre os pacientes com neoplasia do Trato Gastrointestinal (TGI) em tratamento quimioterápico com Capecitabina?

Tendo em vista que a NPIQ e a SMP podem afetar a qualidade de vida dos pacientes, este estudo espera complementar a literatura vigente, tão escassa na realidade dos centros quimioterápicos brasileiros, além de direcionar a enfermagem a desenvolver ações voltadas a avaliação e educação do paciente, realizando precocemente a intervenção multidisciplinar quando necessário.

2 OBJETIVO

2. OBJETIVO

Avaliar a ocorrência de reações de síndrome de mão-pé e neuropatia periférica induzida por quimioterapia relacionadas ao uso de capecitabina em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal (TGI).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal, prospectivo, de natureza quantitativa, para avaliar a ocorrência das reações de síndrome de mão-pé e neuropatia periférica induzida por quimioterapia relacionada ao uso de capecitabina, em uma Unidade de Quimioterapia (UQ).

Os estudos descritivos determinam as doenças ou condições relacionadas a saúde, segundo o tempo, o lugar e as características relacionadas ao indivíduo⁽⁴¹⁾. O propósito da pesquisa descritiva é observar, descrever e explorar aspectos de uma determinada situação⁽⁴²⁾.

Os estudos longitudinais são delineamentos de pesquisas elaborados para coletar dados em mais de um momento. Podem demonstrar com clareza mudanças que ocorreram com o passar do tempo⁽⁴²⁾.

3.2. LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado na UQ de um hospital geral de ensino, localizado no interior do estado de São Paulo, Brasil. A instituição é de nível quaternário, abrangência regional, integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) e classificado como Centro de Alta Complexidade em Oncologia (CACON).

As UQ são unidades ambulatoriais onde se realiza todo o processo de manipulação e administração de drogas antineoplásicas e/ou citotóxicas⁽²⁾. Neste campo de estudo, a UQ permite a infusão quimioterápica endovenosa a 21 pacientes simultaneamente, realizando em média 1.200 infusões mensais. Realiza, também, outros procedimentos ambulatoriais, tais como administração de quimioterápicos subcutâneos e intramusculares, salinizações de cateteres totalmente implantados sob a pele em pacientes que já concluíram o tratamento, e entrega/dispensação de alguns quimioterápicos via oral, como a capecitabina.

Os pacientes atendidos na UQ provêm de 102 municípios da região, contemplados pelo Departamento Regional de Saúde (DRS XV do estado de São Paulo)⁽⁴³⁾ e inseridos na Rede Hebe Camargo.

3.3. POPULAÇÃO E AMOSTRA

Participaram do estudo, os pacientes oncológicos diagnosticados com Neoplasia Maligna de Esôfago (CID 159), Estômago (CID C160-C169), Colón ou Reto (CIDs C180-189, C20), em tratamento mono ou poliquimioterapia com Capecitabina, inseridos nos protocolos CAPOX (Capecitabina + Oxaliplatina), EOX (Epirrubicina, Oxaliplatina e Capecitabina), CAP + GENC (Capecitabina + Gencitabina), e CAP + BEV (Capecitabina + Bevacizumabe), que iniciaram o tratamento no período entre Julho de 2016 à Janeiro de 2017, e que foram acompanhados até Março de 2017, de ambos os sexos, com idade mínima de 18 anos e com capacidade de compreensão dos instrumentos de coleta de dados. Além disso, a amostra foi composta por pacientes que puderam ter, no mínimo, dois ciclos do uso da capecitabina (intervalo de 21 ou 28 dias entre as doses, a depender do protocolo antineoplásico estabelecido).

Os critérios de exclusão foram: pacientes que já estavam em tratamento com capecitabina, pacientes com outro tipo de neoplasia que não contemplava o trato gastrointestinal, pacientes em monoterapia com capecitabina, onde a medicação foi dispensada ao familiar, sendo inviável o acompanhamento destes, pacientes que fizeram apenas um ciclo do antineoplásico (óbito ou progressão de doença oncológica), pacientes com dificuldade de compreensão dos instrumentos (avaliado por meio de perguntas simples como orientação em tempo e espaço) e pacientes que não aceitaram participar da pesquisa.

Do total de 144 pacientes que fizeram o uso de capecitabina, no período de Julho de 2016 à Janeiro de 2017 foram excluídos 108 pacientes, por não atenderem aos critérios de inclusão. Portanto, a amostra final deste estudo foi de 36 pacientes.

A coleta de dados foi iniciada após a abordagem e esclarecimento aos participantes sobre a importância do estudo, com a assinatura em duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO D). Foi assegurado aos participantes o direito de preservação da identidade por sigilo absoluto. Os mesmos foram informados que poderiam desistir da pesquisa e retirar o seu TCLE a qualquer momento, sem qualquer tipo de prejuízo ao seu tratamento na instituição.

3.4. INSTRUMENTOS DE COLETA DOS DADOS

Três instrumentos de coleta de dados foram aplicados: um de caracterização sociodemográfica; a ferramenta de avaliação/agravamento da NPIQ e o instrumento de avaliação visual da SMP.

O instrumento de caracterização sociodemográfica contendo os seguintes dados: tempo de diagnóstico, protocolo antineoplásico, sexo, idade, nível educacional, estado civil, religião, situação de trabalho, avaliação da saúde, comorbidades, uso de bebida alcoólica e uso de fumo/tabaco (ANEXO A).

A ferramenta de avaliação/agravamento de NPIQ é um instrumento internacional, traduzido, validado, adaptado e autorizado por Zandonai⁽⁴⁴⁾. A aplicação do instrumento é recomendada a cada sessão ou ciclo do quimioterápico neurotóxico, para o acompanhamento e mensuração dos sinais e sintomas da NPIQ (ANEXO B).

Para a coleta dos dados o participante foi questionado quanto ao desenvolvimento de sintomas desde o início da quimioterapia. Para as questões de 1 a 9, se o participante respondesse “sim” para uma das perguntas iniciais, logo era questionado sobre as características do sintoma (localização anatômica, frequência, período de maior gravidade), se respondesse “não”, o pesquisador passava para a próxima pergunta. As respostas “não” receberam a pontuação de 0 e “sim” pontuação de 1. Se o participante respondeu “sim” para qualquer

questão, houve orientação para atribuir uma pontuação de 0 a 10 (escala de Likert), que correspondia a quanto os sintomas relatados estavam interferindo na realização de AVDs (atividades de vida diária). O desenvolvimento da NPIQ já é considerado a partir de uma única resposta afirmativa nas questões de 1 a 9 e o seu agravamento é determinado pelo maior número de respostas afirmativas⁽⁴⁴⁾.

Alguns itens do instrumento não foram pontuados por serem itens descritivos, como localização anatômica dos sintomas, período do dia em que ocorrem com mais gravidade, e quando os sintomas são mais agravantes⁽⁴⁵⁾ (ANEXO B).

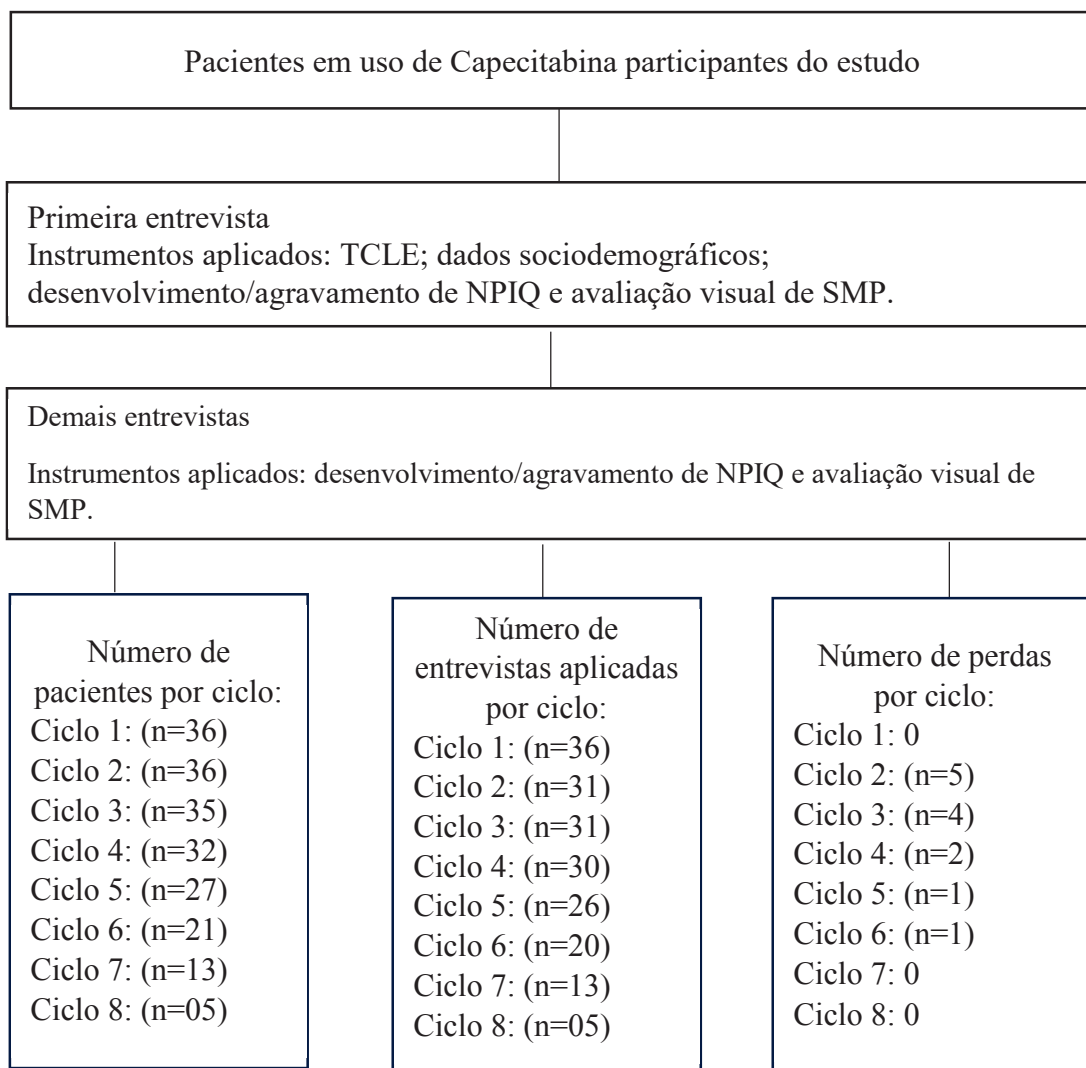
Para graduar a NPIQ foi utilizada a avaliação baseada na Terminologia Comum para Critérios de Eventos Adversos (CTCAE, v.5)⁽⁴⁶⁾ estabelecida pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI). Segundo esta classificação, a NP é graduada em cinco graus, sendo o grau 1 considerado assintomático; grau 2, sintomas moderados que limitam AVDs; grau 3, sintomas graves/severos limitantes do autocuidado; grau 4, sintomas que colocam a vida em risco e requer intervenção urgente; grau 5, morte. Neste estudo foram utilizados os graus 2, 3 e 4, e excluídos os graus 1 e 5 por não serem aplicados aos pacientes. A graduação foi realizada ao término da coleta de dados e para cada participante, foi elaborada uma média das frequências (escala de Likert) da sintomatologia descritas na ferramenta de avaliação/agravamento de NPIQ e após, graduado a NP a partir das interferências em AVDs (escala de Likert)(ANEXO C).

Na classificação da SMP optou-se pelo instrumento de avaliação visual e em sintomas descritos pelos pacientes, também baseado na Terminologia Comum para Critérios de Eventos Adversos (CTCAE, v.5)⁽⁴⁶⁾. Segundo esta classificação, a SMP é estadiada em três graus, sendo o grau 1 caracterizado por alterações cutâneas mínimas ou dermatite não dolorosa (eritema, edema ou hiperqueratose); grau 2, alterações cutâneas com dor (bolhas, descamação leve, feridas, edema ou hiperqueratose), limitando as atividades diárias; e grau 3, alterações cutâneas

severas, como descamação grave, dor constante, e limitação severa do autocuidado⁽⁴⁶⁾ (ANEXO D).

A ferramenta de avaliação/agravamento da NPIQ e o instrumento de Avaliação Visual foram aplicados e monitorados a cada ciclo do paciente (21 ou 28 dias, a depender do protocolo médico definido para o tratamento), por meio de entrevista e avaliação visual realizada pela própria pesquisadora.

FIGURA 1. ETAPAS DA COLETA DE DADOS REALIZADAS NA PESQUISA



3.5. TRATAMENTO DOS DADOS E ANÁLISES ESTATÍSTICA

Os dados obtidos no estudo foram analisados por meio de estatística descritiva, incluindo-se médias, frequências e desvio padrão. O teste de Regressão Linear Multivariada foi utilizado para analisar o comportamento da variável dependente (protocolo antineoplásico) em relação às variáveis independentes (SMP, NPIQ, sintomas sensitivos e motores, AVDs). Uma análise de regressão múltipla tenta indicar se uma variável independente está relacionada à variável dependente. Foi considerado como significativo os valores de $p \leq 0,05$.

Os dados foram computados através do programa Software Statistical Package for Social Sciences – SPSS v. 20.0.

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP) sob o CAAE no 56494616.4.0000.5415 e aprovado em 25 de Maio de 2016, com o Parecer no 1.578.170 (ANEXO E).

4 RESULTADOS

4. RESULTADOS

A amostra do estudo foi composta por 36 participantes com neoplasia do trato gastrointestinal. Houve predomínio de sexo masculino. A idade dos participantes variou de 30 a 85 anos, com média de 59,02 anos \pm 12,74. Destes, 47,2% eram idosos.

A seguir, apresentação de algumas características sociodemográficas (Tabela 1). Observou-se que 52,8% possuíam ensino fundamental e 75% eram casados. O catolicismo foi religião prevalente (61,1%) e 41,7% eram aposentados.

Tabela 1. Distribuição dos participantes, segundo os dados sociodemográficos. São José do Rio Preto, 2017.

Características Sociodemográficas		n	%
Nível educacional	Analfabeto	4	11.1
	Ensino Fundamental	19	<u>52.8</u>
	Ensino Médio	5	13.9
	Superior	7	19.4
	Pós-Graduação	1	2.8
Estado Civil	Casado	27	<u>75.0</u>
	Divorciado	3	8,3
	Solteiro	1	2,8
	Viúvo	5	13,9
Religião	Católico	22	<u>61,1</u>
	Evangélico	12	33,3
	Espírita	2	5,6
Situação trabalhista	Aposentado	15	<u>41,7</u>
	Autônomo	5	13,9
	Dona de Casa	8	22,2
	Empregado	1	2,8
	Licença Saúde	7	19,4
<i>Total</i>		<i>36</i>	<i>100,0</i>

O tipo de neoplasia predominante foi de cólon (63,9%); 66,7% estavam em tratamento por um tempo menor ou igual há seis meses, e 69,5% eram livres de tratamento prévio com antineoplásicos (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição do Tempo de tratamento e uso prévio de antineoplásicos, segundo as neoplasias. São José do Rio Preto, 2017.

Neoplasia	Tempo de tratamento (em meses)										Uso prévio de antineoplásicos	
			0 - 6		7 - 12		13 - 24		>25			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Esôfago	2	5,6	1	2,8	-	-	-	-	1	2,8	1	2,8
Estômago	7	19,4	7	19,4	-	-	-	-	-	-	1	2,8
Cólon	23	63,9	14	38,9	3	8,3	4	11,1	2	5,6	9	24,9
Retto	4	11,1	2	5,6	2	5,6	-	-	-	-	-	-
Total	36	100,0	24	66,7	5	13,9	4	11,1	3	8,3	11	30,5

A hipertensão arterial foi prevalente entre as principais comorbidades e antecedentes pessoais (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição das principais comorbidades e antecedentes de uso de álcool e fumo, segundo as neoplasias. São José do Rio Preto, 2017.

Neoplasia	Pacientes		Comorbidades								Antecedentes do uso de fumo e álcool					
			DM		Doença Hepática		Doença TGI*		Doença venosa periférica		HAS		Fumo		Álcool	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Esôfago	2	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,8	-	-	-	-
Estômago	7	19,4	2	5,6	-	-	-	-	1	2,8	3	9,3	5	13,9	2	5,6
Cólon	23	63,9	1	2,8	1	2,8	1	2,8	-	-	9	25,0	4	11,1	4	11,1
Reto	4	11,1	1	2,8	-	-	-	-	-	-	1	2,8	-	-	-	-
Total	36	100,0	4	11,1	1	2,8	1	2,8	1	2,8	14	38,9	9	25,0	6	16,7

**Legenda: DM – DIABETES MELLITUS; HAS – HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA
TGI* - Trato Gastrointestinal**

A Tabela 4 apresenta a graduação da SMP conforme a neoplasia, o protocolo de droga e o intervalo de ciclo do antineoplásico. Assim, o predomínio foi 94,5% dos pacientes em grau 1 de SMP, 80,5% destes com o protocolo CAPOX e 61,2% desenvolveram a SMP entre os ciclos 3-4.

Neste estudo, apenas um participante (2,8%), que foi avaliado durante três ciclos, não desenvolveu SMP durante o tratamento. Daqueles que a apresentaram, quatro (11,1%) evoluíram para grau 2 e destes, um (2,8%) teve progressão para grau 3.

Dos que tiveram evolução da SMP para grau 2, três (8,3%) evoluíram no quarto ciclo, um (2,8%) evoluiu no quinto ciclo e o único paciente (2,8%) que progrediu para grau 3 foi no quinto ciclo do antineoplásico. Houve um paciente que, no primeiro ciclo, não apresentava SMP e, após avaliação no segundo ciclo foi classificado como grau 2. O teste de regressão linear multivariada trouxe $p = 0,783$.

Tabela 4. Frequência de Síndrome Mão-Pé (SMP) conforme a neoplasia, o ciclo e o protocolo antineoplásico. São José do Rio Preto, 2017.

Neoplasia	Ciclo (intervalos)								Protocolo						Gradação SMP									
	1-2		3-4		5-6		CAP		CAP + BEV		EOX		CAPOX		CAP + GENC		1		2		3			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Esôfago	2	5,6	-	-	2	5,6	-	-	-	-	-	-	1	2,8	1	2,8	-	-	2	5,6	1	2,8	-	-
Estômago	7	19,4	2	5,6	4	11,1	-	-	-	-	-	-	-	-	6	16,6	-	-	6	16,6	-	-	-	-
Cólon	23	63,9	6	16,6	13	36,1	4	11,1	2	5,6	2	5,6	-	-	18	50,0	1	2,8	22	61,2	4	11,1	1	2,8
Reto	4	11,1	1	2,8	3	8,4	-	-	-	-	-	-	-	-	4	11,1	-	-	4	11,1	-	-	-	-
Total	36	100,0	9	25,0	22	61,2	4	11,1	2	5,6	2	5,6	1	2,8	29	80,5	1	2,8	34	94,5	5	13,9	1	2,8

Legenda: CAP – CAPECITABINA; BEV – BEVACIZUMABE; EOX – EPIRRUBICINA, OXALIPLATINA E CAPECITABINA; CAPOX – CAPECITABINA E OXALIPLATINA; GENC - GENCITABINA

A maioria dos participantes (97,2%) desenvolveu NPIQ, de graduação 2, especialmente com o protocolo CAPOX (83,3%), geralmente no intervalo de 1-3 ciclos (88,9%). Um participante (2,8%) que estava apenas em uso de CAP, fez três ciclos de medicação e não desenvolveu NPIQ.

O teste de regressão linear multivariada trouxe $p = 0,001$. (Tabela 5).

Tabela 5. Frequência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ), conforme a neoplasia, o ciclo e o protocolo antineoplásico. São José do Rio Preto, 2017.

Neoplasia	Ciclos (intervalos)								Protocolo						Graduação de NPIQ							
	1-3		4-6		CAP		CAP + BEV		EOX		CAPOX		CAP + GENC		2		3		4			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%		
Esôfago	2	5,6	2	5,6	-	-	-	-	-	-	1	2,8	1	2,8	-	-	2	5,6	-	-	-	-
Estômago	7	19,4	7	19,4	-	-	-	-	-	-	-	-	7	19,4	-	-	7	19,4	-	-	-	-
Cólon	23	63,9	21	58,3	1	2,8	2	5,6	2	5,6	-	-	18	50,0	1	2,8	20	55,5	2	5,6	-	-
Reto	4	11,1	2	5,6	2	5,6	-	-	-	-	-	-	4	11,1	-	-	4	11,1	-	-	-	-
Total	36	100,0	32	88,9	3	8,4	2	5,6	2	5,6	1	2,8	30	83,3	1	2,8	33	91,6	2	5,6	-	-

Legenda: CAP – CAPECITABINA; BEV – BEVACIZUMABE; EOX – EPIRRUBICINA, OXALIPLATINA E CAPECITABINA; CAPOX – CAPECITABINA E OXALIPLATINA; GENC - GENCITABINA

Os sintomas sensitivos e motores são apresentados na Tabela 6, conforme o ciclo e o protocolo. Dentre os sintomas neuropáticos foram mais frequentes a sensibilidade ao frio (63,7%) e neuralgia (62,1%), com $p= 0,030$ e $0,110$ respectivamente, predominantes nos ciclos 3-4, com o protocolo CAPOX. Embora os sintomas de dormência nas mãos e nos pés não tenham sido tão frequentes, o valor de p foi significativo para os dois, respectivamente $0,001$ e $0,012$. Dos sintomas motores, fraqueza em MMSS (membros superiores) e MMII (membros inferiores) foram predominantes (43,0%), seguido de dores musculares e articulares (36,2%), com valores de $p 0,174$ e $0,002$. Dores musculares e articulares foram predominantes nos ciclos 1-2, e fraqueza de MMSS e MMII nos ciclos 3-4, ambos com o protocolo CAPOX.

Tabela 6. Distribuição dos sintomas sensitivos e motores, conforme o ciclo e o protocolo. São José do Rio Preto, 2017

Sintomas	Ciclos (intervalos)												Protocolo								
				1-2		3-4		5-6		7-8		CAP		CAP + BEV		EOX		CAPOX		CAP + GENC	
	n	%	p - valor (*)	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sensitivos																					
Dormência nas mãos	46	23,8	0,001	8	4,1	15	7,8	18	9,3	5	2,6	-	-	8	4,1	1	0,5	37	19,1	-	-
Dormência nos pés	41	21,2	0,012	8	4,1	13	6,7	13	6,7	7	3,6	-	-	8	4,1	-	-	33	17,0	-	-
Formigamento nas mãos	74	38,3	0,541	13	6,7	30	15,5	22	11,4	9	4,6	-	-	4	2,1	3	1,5	67	34,7	-	-
Formigamento nos pés	47	24,3	0,781	9	4,6	17	8,8	15	7,8	6	3,1	-	-	8	4,1	-	-	39	20,2	-	-
Sensibilidade ao frio	123	63,7	0,030	28	14,5	42	21,8	37	19,1	16	8,3	-	-	6	3,1	4	2,1	112	58,0	1	0,5
Neuralgia	120	62,1	0,110	19	9,8	48	24,9	36	18,6	17	8,8	1	0,5	6	3,1	1	0,5	110	57,0	2	1,0
Motores																					
Dores musculares e articulares	70	36,2	0,002	22	11,4	18	9,3	19	9,8	11	5,7	1	0,5	10	5,2	2	1,0	54	28,0	3	1,5
Fraqueza em MMSS e MMII (*)	83	43,0	0,174	29	15,0	30	15,5	16	8,3	8	4,1	-	-	11	5,7	3	1,5	69	35,8	-	-
Perda de equilíbrio ou tontura	47	24,3	0,575	12	6,2	16	8,3	15	7,8	4	2,0	-	-	6	3,1	1	0,5	40	20,7	-	-

Legenda: CAP – CAPECITABINA; BEV – BEVACIZUMABE; EOX – EPIRRUBICINA, OXALIPLATINA E CAPECITABINA; CAPOX – CAPECITABINA E OXALIPLATINA; GENC – GENCITABINA

*MMSS – membros superiores; MMII – membros inferiores

p (*) – Teste de regressão linear multivariada

Na Tabela 7 estão descritas as interferências dos sintomas neuropáticos e motores nas AVDs dos pacientes, como segurar objeto, com média de score de $\pm 3,87$ (Dp 3,46), pegar objeto com $\pm 3,68$ (Dp 3,38) e realizar tarefas domésticas com $\pm 3,39$ (Dp 2,96). As médias foram obtidas através da Escala de Likert (pontuação de 0-10) onde zero (0) significa não interfere em nada; cinco (5) interfere mais ou menos e dez (10) interfere totalmente.

Tabela 7. Interferências nas atividades de vida diária (AVDs), segundo a média e DP. São José do Rio Preto, 2017

Interferência nas AVDs	Média (Score de 0-10)	Dp
Vestir-se	1,58	1,88
Andar	2,23	2,43
Pegar objeto	3,68	3,38
Segurar objeto	3,87	3,46
Dirigir	0,80	1,42
Trabalhar	0,38	1,47
Atividades de Lazer	1,45	1,87
Exercício físico	0,68	2,07
Dormir	1,30	1,51
Relacionamento com as pessoas	1,13	1,04
Escrever	1,36	1,95
Tarefas domésticas	3,39	2,96
Aproveitar a vida	1,55	1,63

5 DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Os dados sociodemográficos estão semelhantes aos de outros estudos realizados na cidade de São Paulo, no estado de Minas Gerais e na região Sul do ^{Brasil}(47-49). As neoplasias de cólon e o seu predomínio em homens estão de acordo com estudo japonês⁽⁵⁰⁾, ademais aproximadamente 60% dos diagnósticos acometem idosos com 65 anos ou mais⁽⁵¹⁾. Essa mesma população, considerando faixa etárias e presença de comorbidades, apresenta maior risco de toxicidade grave quando tratados com quimioterapia⁽⁵²⁾, o que pode levar a descontinuação precoce ou modificações do tratamento mesmo em graus de toxicidades leves⁽⁵³⁾.

Considerando as comorbidades identificadas, a prevalência da hipertensão arterial sistêmica vem ao encontro de estudo realizado na capital paulista⁽⁴⁴⁾. Muitos antineoplásicos estão relacionados ao desenvolvimento ou piora da hipertensão arterial pré-existente, como por exemplo, o Bevacizumabe, que é um inibidor do fator angiogênico (anti-VEGF)⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾, indicado como primeira linha de tratamento do câncer colorretal metastático⁽⁵⁶⁾.

Diferente do presente estudo que evidenciou a prevalência de SMP grau 1, ensaio randomizado realizado durante três anos, com 280 pacientes de 70 anos ou mais, com câncer colorretal metastático submetidos ao tratamento com Capecitabina (CAP) ou associado com Bevacizumabe (CAP+BEV) foi observado eventos adversos relacionados ao tratamento, de grau 3 ou piores em 40% dos pacientes no grupo tratado com CAP+BEV e 22% no grupo CAP. Dentre os eventos adversos, os mais graves e mais comuns em quimioterapia foi a SMP, 49% no grupo CAP+BEV e 40% no grupo da CAP⁽⁵⁷⁾.

A SMP também foi o evento adverso mais comum (56%) em um estudo de pacientes com Câncer de Mama, em tratamento com CAP+BEV. Destes, 20% no grau 2 e 16% no grau 3⁽⁵⁸⁾, enquanto que outro estudo de coorte composto por 210 pacientes com neoplasia colorretal, conduzido pelo Centro Nacional de Câncer de Singapura avaliou que 31,4% dos pacientes apresentaram SMP grau 2 ou 3 durante o uso de CAP⁽⁵⁹⁾.

Estudo de caso de uma paciente de 48 anos com adenocarcinoma de cólon realizado em um Hospital Especializado em Oncologia observou os sintomas cutâneos a partir do primeiro ciclo da aplicação de CAPOX, com progressão para grau de severidade 3 no quarto ciclo⁽⁶⁰⁾. Estudo multicêntrico, de fase III, onde pacientes com neoplasia de pâncreas foram randomizados em dois grupos, um composto por pacientes em tratamento de primeira linha com Capecitabina + Erlotinib, e posteriormente Gencitabina + Erlotinib mostrou que a SMP ocorreu em 38% dos pacientes que receberam CAP em terapia de primeira linha. Destes, 77% desenvolveram SMP no final do terceiro ciclo de tratamento e oito pacientes classificados como grau 3, com relato de dificuldade nas AVDs⁽⁶¹⁾. Outros estudos de casos, realizados na Índia, em hospital universitário no nordeste brasileiro e hospital de referência no Kenia afirmaram desenvolvimento de SMP no segundo, terceiro e quinto ciclo do uso de CAP⁽⁶²⁻⁶⁴⁾. Neste estudo, a ocorrência de SMP foi predominante em grau 1, principalmente entre os ciclos 3-4 (aproximadamente após 63 dias de início do antineoplásico).

Como descrito acima, vários estudos descreveram a sintomatologia da SMP associada a interferências de AVDs e o ajuste de dose para regressão dos sintomas^(62,64-65). Estudo retrospectivo realizado na Holanda com pacientes tratados em monoterapia com CAP avaliou dois grupos, um de pacientes com mais de 70 anos e o outro com idade de 70 anos ou menos e observou que 34,9% e 20,3% respectivamente apresentaram a SMP, sendo necessário reajustar a dose⁽⁶⁶⁾.

Uma revisão de literatura sobre o controle do câncer colorretal entre idosos cita outro estudo que constatou que os efeitos colaterais entre idosos que receberam terapia com CAP foram significativamente menores do que os que receberam 5-FU/LV ($p < 0,01$), embora mais pacientes tenham apresentado SMP com a CAP do que aqueles que receberam 5-FU/LV endovenoso. Um estudo comparativo no cenário metastático demonstrou taxas mais altas de toxicidade e menor qualidade de vida dos pacientes tratados com a CAP em comparação com

5-FU. Os mesmos autores acrescentam que há necessidade de novos estudos para encontrar maneiras de equilibrar as estratégias de tratamento entre idosos, minimizando a toxicidade do quimioterápico e assim preservar a qualidade de vida durante o tratamento⁽⁵¹⁾.

Vale ressaltar que embora a idade não seja contraindicação ou limitação para quimioterapia, os efeitos adversos dos quimioterápicos tem relação direta com a idade e as comorbidades do paciente, o que provavelmente interferem na capacidade de tolerar o tratamento, pela alteração da absorção, distribuição, metabolismo e excreção da droga, assim como a própria ação da droga no organismo, a taxa de excreção e duração do efeito da terapia antineoplásica⁽⁶⁷⁾. Portanto, é importante a assistência individualizada, com avaliação e orientação sistematizada realizada pela equipe multiprofissional.

O protocolo para tratamento de neoplasias gastrointestinal, CAPOX (Capecitabina + Oxaliplatina), representa a combinação de dois medicamentos neurotóxicos. Entretanto, a NP causada pela OXA pode manifestar-se de forma aguda, iniciando no momento da administração do antineoplásico, e a parestesia e disestesia são os sintomas mais comuns⁽⁶⁸⁾, ou crônica que é dose-dependente, caracterizada por sintomas sensoriais que podem levar a ataxia e causam comprometimento funcional em ao menos 15% dos pacientes que receberam de 780-850mg/m² de dose cumulativa⁽⁶⁹⁾.

Uma revisão sistemática da literatura envolvendo 31 estudos mostrou que 68,1% dos pacientes tratados com CAPOX apresentaram neuropatia periférica no primeiro mês após a quimioterapia, 60% aos três meses e 30% depois dos seis meses de tratamento⁽⁷⁰⁾. Estudos realizados na China, Japão e Canadá, envolvendo pacientes com neoplasia colorretal, em terapia combinada (BEV + CAPOX e FOLFOX) mostraram que a neuropatia foi um dos eventos adversos mais comuns, com 91%, 82,5% e 81% respectivamente^(68,71-72), dados equivalentes ao encontrado neste estudo.

Nesse mesmo cenário, estudo realizado no Hospital Geral de Alexandria, composto por 24 pacientes com neoplasia colorretal, em tratamento com terapia combinada (CAPOX) mostrou que 11 (45,8%) desenvolveram grau 1 ou 2 de neuropatia sensorial; o início dos sintomas neuropáticos variou do segundo ao oitavo ciclo, com um número mediano de 3,8 ciclos⁽⁷³⁾, enquanto no presente estudo, a maioria também desenvolveram NP grau 2 e a frequência de NPIQ foi maior entre os ciclos 1-3. Por outro lado, a toxicidade graus 3 e 4 foi evidente em estudo realizado em hospital universitário na capital da Finlândia, com pacientes (n=92) com neoplasias colorretais em tratamento com terapia combinada a base de Oxaliplatina (FOLFOX e CAPOX)⁽⁷⁴⁾.

Ademais, conforme demonstrado por estudo multicêntrico, prospectivo, de fase II, realizado no Japão, com amostra de 86 pacientes tratados em terapia combinada de FOLFOX ou CAPOX por três meses, seguido de três meses de tratamento monoterápico com CAP a neuropatia periférica motora grau 3 foi de 1,8% nos pacientes em tratamento com CAPOX e 0% no grupo FOLFOX⁽⁷⁵⁾.

Assim como os resultados encontrados no presente estudo, os sintomas neurotóxicos mais frequentes são parestesia transitória relacionada ao frio, hipoestesia (dormência) e disestesia (formigamento) nas mãos e nos pés, dores articulares, fraqueza muscular e alterações do equilíbrio⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾. Em contrapartida, estudo francês e americano com pacientes tratados com OXA observou que os sintomas mais frequentes foram dor desencadeada pelo frio e formigamento de membros, sendo as mãos mais acometidas que os pés⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾. A dormência e neuralgia foram predominante em um estudo brasileiro realizado na capital da região sudeste⁽⁸¹⁾. Na Dinamarca, estudo com pacientes em tratamento adjuvante com CAPOX encontrou que a redução de dose e a descontinuação do tratamento com OXA é maior no período de inverno, em comparação com as outras estações, devido a neuropatia aguda ocasionada por esta droga⁽⁸²⁾.

Portanto, a terapia à base de OXA desenvolve neuropatia periférica em algum momento do tratamento e as manifestações clínicas incluem alterações de sensibilidade, hipersensibilidade ao frio, dor neuropática, alterações nos reflexos tendíneos e incapacidade funcional⁽⁸³⁾. Pacientes tratados com CAP apresentaram menor índice de formigamento nos pés quando comparado ao grupo de pacientes em terapia combinada com CAPOX⁽⁸⁴⁾. Embora a NPIQ por OXA seja de natureza sensorial, a intensidade da disfunção pode prejudicar as funções físicas, resultando em sintomas motores como a ataxia sensorial⁽⁷⁹⁾. A terapia combinada de OXA com 5-FU/LV ou CAP pode influenciar o grau de neuropatia⁽⁸⁵⁾.

A literatura ainda é escassa quanto à incidência de neuropatia periférica induzida por CAP, com a hipótese de que pode causar sintomas motores como dores musculares e articulares e fraqueza de MMSS e MMII.

Os sintomas neuropáticos sensitivos e motores afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes, interferindo nas ADVs⁽⁶⁸⁾. Um estudo realizado no Hospital Prince of Wales na Austrália, com 20 pacientes tratados com terapia a base de OXA verificou que 60% dos pacientes apresentaram dificuldades em realizar as AVDs⁽⁸⁶⁾. Os sintomas neuropáticos afetam as atividades de humor, trabalho básico, capacidade de aproveitar a vida⁽⁸⁷⁾ e prática de exercícios⁽⁴⁴⁾. Na Holanda, estudo mostrou que as dificuldades mais frequentes relatadas pelo paciente foram abotoar uma blusa, escrever e pegar objetos pequenos⁽²²⁾.

Nesse mesmo sentido, revisão de literatura incluindo estudos que investigaram a NPIQ e a qualidade de vida entre os pacientes em tratamento para o câncer mostrou que de 25 artigos selecionados, oito descreveram sobre a qualidade de vida prejudicada⁽⁸⁸⁾, assim como segurar objeto, pegar objeto e realizar tarefas domésticas.

O presente estudo revelou importantes reações adversas da quimioterapia com CAP via oral que podem ser alvo da atuação do enfermeiro oncológico e consequente melhora da qualidade de vida do paciente em tratamento, ressalta a viabilidade para a prática clínica dos

questionários utilizados. Entretanto é válido destacar a necessidade de novas pesquisas capazes de relacionar as comorbidades com a droga, a idade, as doses dos medicamentos e duração do tratamento. Como limitações do estudo, cita-se o número reduzido de participantes, mudança terapêutica por progressão de doença e a perda de seguimento de pacientes em monoterapia.

6 CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que a ocorrência de síndrome mão pé e neuropatia periférica induzida por quimioterapia foi predominante em homens, com média de idade de aproximadamente 59 anos. Das neoplasias do trato gastrointestinal a mais frequente foi cólon, e a hipertensão arterial sistêmica foi a comorbidade mais apontada. Em relação aos efeitos colaterais estudados, a síndrome mão-pé foi incidente em pacientes tratados com Capecitabina. A neuropatia periférica induzida por esta droga é mais frequente em terapia combinada, principalmente com Oxaliplatina. Os sintomas sensitivos predominantes do antineoplásico foram sensibilidade ao frio e neuralgia; e dos sintomas motores, a fraqueza de membros superiores e inferiores e as dores musculares e articulares. Estes sintomas neuropáticos afetam negativamente as atividades de vida diária, impactando na performance status dos pacientes, muitas vezes sendo necessária a redução de dose e conseqüentemente diminuição da resposta terapêutica. A predominância da SMP grau 1 pode contribuir para melhor qualidade de vida dos pacientes oncológicos.

Os dados deste estudo sugerem necessidades de ações sistemáticas multidisciplinares, a maioria delas voltadas para a educação e detecção precoce dos sintomas. Dessa forma, adotando-se medidas que possam minimizar os efeitos negativos nas atividades de vida diária e proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes.

7 REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. World Cancer Research Foundation and American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: a Global Perspective. 2018. Disponível em: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/about>. [Acesso em 05/11/2018].
2. Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. 4 Ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2012.
3. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Ministério da Saúde. Ações de Enfermagem para o Controle do Câncer: uma proposta de integração ensino – serviço. 3 ed. Rio de Janeiro (RJ), 2008. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/acoes_enfermagem_controle_cancer.pdf. [Acesso em 07/03/2018].
4. Marques CLTQ, Barreto CL, Moraes VLL, Lima NF. Oncologia: uma abordagem multidisciplinar. São Paulo: Carpe Diem; 2015.
5. Souza, CA; Jericó, MC; Perroca, MG. Nursing intervention/activity mapping at a Chemotherapy Center: an instrument for workload assessment. Rev. Latino-Am. Enfermagem, 2013; 21(2):492-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000200492. [Acesso em 01/02/2018].
6. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bula do medicamento Capecitabina. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=18160372017&pIdAnexo=9123169. [Acesso em 03/03/2018].
7. Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer, 1998; 34 (8): 1274-81. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9849491>. [Acesso em 18/05/2018].
8. Postma TJ; &Heimans, JJ. Grading of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Ann Oncol, 2000; 11(5): 509-13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10907941>. [Acesso em 23/04/2018].
9. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. Redox Biol. 2014;(2):289–95. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3909836>. [Acesso em 30/08/2018].
10. Miltenburg NC, Boogerd W. Chemotherapy-induced Neuropathy: A comprehensive survey. Cancer Treat Rev, 2014; 40(7): 872-82. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24830939>. [Acesso em 12/05/2018].
11. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? NeurosciLett, 2014; 2(596): 90-107. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459280>. [Acesso em 27/04/2018].

12. Waseem M, Kaushik P, Tabassum H, Parvez S. Role of Mitochondrial Mechanism in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Metab*. 2018;19(1):47-54. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29219049>. [Acesso em 30/08/2018].
13. Flatters SJ. The contribution of mitochondria to sensory processing and pain. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2015; 131:119-46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25744672>. [Acesso em 12/05/2018].
14. Han Y, Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Front Pharmacol*, 2013; 18(4):156-71. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24385965>. [Acesso em 10/05/2018].
15. Cashman CR, Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies. *Neurosci Lett*, 2015; 596:33-50. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25617478>. [Acesso em 22/05/2018].
16. Yazdani S, ABDI S. Brief review: Pain management for cancer survivors: challenges and opportunities. *Can J Anesth*, 2014; 61(8):745-53. Disponível em: <http://europepmc.org/abstract/MED/24798254>. [Acesso em 10/05/2018].
17. Windebank AJ, Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst.*, 2008; 13(1):27-46. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18346229>. [Acesso em 09/05/2018].
18. Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Prevention and Treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(3):377-87. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21814197>. [Acesso em 22/05/2018].
19. Gutiérrez-Gutiérrez G, Sereno M, Miralles A, Casado-Sáenz E, Gutiérrez-Rivas E. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol*, 2010; 12(2): 81-91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20156778>. [Acesso em 16/03/2018].
20. Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and Epidemiology of Cancer-Related Neuropathic Pain: The Intersection of Cancer Pain and Neuropathic Pain. *Oncologist*, 2010; 15(suppl 2):3-8. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20489190>. [Acesso em 04/05/2018].
21. Argyriou AA, Bruna J, Marmioli P, Cavaletti G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;(82):51-77. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908200>. [Acesso em 30/08/2018].
22. Driessen CM, Kleine-Bolt KM, Vingerhoets AJ, Mols F, Vreugdenhil G. Assessing the impact of chemotherapy-induced peripheral neuro-toxicity on the quality of life of cancer patients. *Support Care Cancer*. 2012; 20(4):877-81. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160655>. [Acesso em 08/05/2018].
23. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014; 32(18):1941-67. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733808>. [Acesso em 07/04/2018].

24. Hausheer FH, Schilsky RL, Brain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, Management, and Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Semin Oncol*, 2006; 33(1):15-49. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16473643>. [Acesso em 08/04/2018].
25. Velasco R, Bruna J. Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. *Neurología*, 2010; 25(2): 116-31. Disponível em: <http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-articulo-neuropatia-inducida-por-quimioterapia-un-S0213485310700360>. [Acesso em 13/01/2018].
26. Kajih RN, Moore CD. Management of Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy. *Us Pharm*, 2015; 40(1):5-10. Disponível em: <https://www.uspharmacist.com/article/management-of-chemotherapy-induced-peripheral-neuropathy>. [Acesso em 10/03/2018].
27. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Br J Anaesth*, 2013;111(1):105-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794652>. [Acesso em 15/03/2018].
28. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, 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; 309(13):1359-67. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23549581>. [Acesso em 01/09/2018].
29. Avan A, Postma TJ, Ceresa C, Avan A, Cavaletti G, Giovannetti E. Platinum-Induced Neurotoxicity and Preventive Strategies: Past, Present, and Future, *Oncologist* 2015; 20 (4): 411–32. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25765877>. [Acesso em 01/09/2018].
30. Chase DM, Huang H, Foss CD, Wenzel LB, Monk BJ, Burger RA, Neurotoxicity in ovarian cancer patients on Gynecologic Oncology Group (GOG) protocol 218: Characteristics associated with toxicity and the effect of substitution with docetaxel: Na NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol* 2015; 136(2):323–27. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25529832>. [Acesso em 01/09/2018].
31. Caponero R, Montarroyos ES, Tahamtani SMM. Neuropatia pós-quimioterapia. *Rev. dor* 2016; 17(1):56-58. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1806-00132016000500056&script=sci_arttext&tlng=pt. [Acesso em 13/09/2018].
32. Lorusso D, Di Stefan A, Caronel V, Fagotti A, Pisconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol*, 2007; (1):1159-64. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229768>. [Acesso em 01/06/2018].
33. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71(4):787-94. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795111>. [Acesso em 01/06/2018].
34. Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ("hand-foot") syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1(4):225-34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11702367>. [Acesso em 30/03/2018].

35. Pineda R, Rojas P, Martínez P, Zambrano G, Morales C, Barrio M. Erythrodysesthesia-like skin eruption due to docetaxel with a nonimmediate positive intradermal skin test result. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4(2): 341-42. Disponível em: [https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198\(15\)00578-4/abstract](https://www.jaci-inpractice.org/article/S2213-2198(15)00578-4/abstract). [Acesso em 30/03/2018].
36. Rivitti EA. *Dermatologia de Sampaio e Rivitti* [recurso eletrônico]. 4ª ed. São Paulo. Artes Médicas; 2018. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=DxBZDwAAQBAJ&pg=PA843&dq=rea%C3%A7%C3%A3o+de+burgdorf&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjX-L3Fus_bAhXDQpAKHZUXBmUQ6AEILjAB#v=onepage&q=rea%C3%A7%C3%A3o%20de%20burgdorf&f=false. [Acesso em 02/06/2018].
37. Jacobi U, Waibler E, Schulze P, Sehouli J, Oskay-Ozcelik G, et al. Release of doxorubicin in sweat: first step to induce the palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome? *Ann Oncol* 2005; 16(7):1210–1. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857845>. [Acesso em 29/03/2018].
38. Latif S, Fraga G, Gadzia J. Increased mast cell density in capecitabine-induced hand -foot syndrome: a new pathologic finding. *J Drugs Dermatol* 2010; 9(3):268-70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20232590>. [Acesso em 18/02/2018].
39. Macedo LT, Lima JP, Santos LV, Sasse AD. Prevention strategies for chemotherapy-induced hand-foot syndrome: a systematic review and met-analysis of prospective randomized trials. *Support Care Cancer* 2014; 22(6):1585-93. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24463616>. [Acesso em 03/03/2018].
40. Mugada VK, Pidaparthi P, Machara SGK. Two cases of palmar-plantar erythrodysesthesia induced by capecitabine. *Int J Basic Clin Pharmacol* 2016; 5(6):2700-02. Disponível em <http://www.ijbcp.com/index.php/ijbcp/article/view/80>. [Acesso em 03/03/2018].
41. Lima-Costa MF, Barreto SM. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. *Epidemiol. Serv. Saúde* 2003; 12(4):189-201 Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?pid=S1679-49742003000400003&script=sci_arttext. [Acesso em 13/01/2018].
42. Polit DF, Beck CT. *Fundamentos de pesquisa em enfermagem: avaliação de evidências para a prática da enfermagem*. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011. 670p.
43. Governo do Estado de São Paulo [homepage na internet]. Departamento Regional de Saúde de São José do Rio Preto. DRS XV. Disponível em <http://www.saude.sp.gov.br/ses/institucional/departamentos-regionais-de-saude/drs-xv-sao-jose-do-rio-preto>. [Acesso em 11/06/2018].
44. Zandonai A.P; *Adaptação transcultural e validação do instrumento Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT) para o Brasil*. Ribeirão Preto, 2015. 199p.;30cm. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-01022016-162439/pt-br.php>. [Acesso em 09/06/2018].
45. Thoftagen CS, Mcmillan SC, Kip KE. Development and Psychometric Evaluation of the Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool. *Cancer Nurs*, 2011; 34(4): 10-29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242773>. [Acesso em 01/06/2018].

46. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. [monografia na Internet]. 2017. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. [Acesso em 04/06/2018].
47. Tacani PM, Kasawara KT, Tacani RE, Machado AF, Mantezello D, Góes JCGS. Perfil Clínico dos pacientes atendidos em um ambulatório de fisioterapia em oncologia no município de São Paulo. *O mundo da saúde*. São Paulo. 2014(38):4 439-47. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/277634524_Perfil_clinico_dos_pacientes_atendidos_em_um_ambulatorio_de_fisioterapia_em_oncologia_do_municipio_de_Sao_Paulo. [Acesso em 26/09/2018].
48. Leite MAC, Nogueira DA, Terra FS. Aspectos sociais e clínicos de pacientes oncológicos de um serviço quimioterápico. *Rev Rene*. Jan-fev, 16(1):38-45, 2015. Disponível em: http://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/11258/1/2015_art_macleite.pdf. [Acesso em 21/08/2018].
49. Brateibach V, Domenico EBL, Berlezi EM, Loro MM, Rosanelli CLSP, Gomes JS, et al. Sintomas de pacientes em tratamento oncológico. *Revista Ciência & Saúde*, 2013;6(2): 102-09. Disponível em: <http://revistaseletronicas.pucrs.br/revistasico/ojs/index.php/faenfi/article/view/12604>. [Acesso em 21/08/2018].
50. Tabata A, Kanai M, Horimatsu T, Tsuboyama T, Matsushima K, Kato T. Changes in upper extremity function, ADL, and HRQoL in colorectal cancer patients after the first chemotherapy cycle with oxaliplatin: a prospective single-center observational study. *Support Care Cancer* 2018; 26(7):2397-2405. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29423680>. [Acesso em 06/01/2019].
51. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:177-193. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21395> [Acesso em 16/10/2018]
52. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelicis J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012; 118(13):3377-86. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22072065>. [Acesso em 22/10/2018].
53. Kalsi T, Babic-Illman G, Fields P, Hughes S, Maisey N, Ross P, et al. The impact of low-grade toxicity in older people with cancer undergoing chemotherapy. *Br J Cancer*. 2014;111(12):2224-28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4264435>. [Acesso em 23/10/2018].
54. Frey MK, Dao F, Olvera N, Konner JA, Dickler MN, et al. Genetic predisposition to bevacizumab-induced hypertension. *Gynecol Oncol*. 2017 35 Dec;147(3):621-25. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825817313410?via%3Dihub> [Acesso em 10/02/2019].
55. Souza VB, Silva EN, Ribeiro ML, Martins WA. Hipertensão Arterial no Paciente com Câncer. *Arq. Bras. Cardiol*. [Internet]. 2015 Mar; 104(3): 246-52. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066782X2015000300011&lng=en. [Acesso em 10/02/2019].

56. Tonon LM, Secoli SR, Caponero R. Câncer colorretal: uma revisão da abordagem terapêutica com bevacizumabe. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007;53(2):173-82. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_53/v02/pdf/revisao2.pdf [Acesso em 10/02/2019].

57. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1077-85. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24028813>. [Acesso em 24/10/2018].

58. Christoph Z, Istvan L, Semir B, Zsuzsanna K, Moshe JI, Salomon MS, et. al. Predictive role of hand-foot syndrome in patients receiving first-line capecitabine plus bevacizumab for HER2-negative metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer.* 2016; 114(2):163-70. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/286543947_Predictive_role_of_hand-foot_syndrome_in_patients_receiving_first-line_capecitabine_plus_bevacizumab_for_HER2-negative_metastatic_breast_cancer. [Acesso em 30/09/2018].

59. Yap YS, Kwok LL, Syn N, Chay WY, Chia JWK, Tham CK, et. al. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(11):1538-45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715540>. [Acesso em 30/09/2018].

60. Martins TL, Pinto AR, Pires JMD, Silva MJS, Couto DHN, Calil-Elias S. Reação adversa induzida por capecitabina: a importância da farmacovigilância. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo.* 2013;4(3):24-26. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/318573114_Reacao_adversa_induzida_por_capecitabina_a_importancia_da_farmacovigilancia. [Acesso em 24/04/2018].

61. Kruger S, Boeck S, Heinemann V, Laubender RP, Vehling-Kaiser U, Waldschmidt D, et al. Impact of hand-foot skin reaction on treatment outcome in patients receiving capecitabine plus erlotinib for advanced pancreatic cancer: a subgroup analysis from AIO-PK0104. *Acta Oncol.* 2015;54(7):993-1000. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25924969>. [Acesso em: 24/09/2018].

62. Singh BS, Tripathy T, Kar BR, Singh S. Involvement of scars in capecitabine induced hand foot syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84(1):85-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29210360>. [Acesso em 25/09/2018.]

63. Junior WB, Tomaz ACA, Vieira LFA, Xavier PM, Oliveira SMB, Lima MKS. Síndrome mão-pé induzida por capecitabina: relato de caso. *Cogitare Enferm.* 2017; 22(1):01-04. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/cogitare/article/view/45824>. [Acesso em 14/10/2018].

64. Kigen G, Busakhala N, Niiru E, Chite F, Loehrer P. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with capecitabine chemotherapy: a case report. *Pan Afr Med J.* 2015; 30:221-28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523170>. [Acesso em 23/09/2018].

65. Beek MWH, Roukens M, Jacobs WCH, Timmer-Bonte JNH, Kramers C. Real-World Adverse Effects of Capecitabine Toxicity in an Elderly Population. *Drugs Real World Outcomes*. 2018;5(3):161–167. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119165>. [Acesso em 26/09/2018].
66. Van Beek MWH, Roukens M, Jacobs WCH, Timmer-Bonte JNH, Kramers C. Real-World Adverse Effects of Capecitabine Toxicity in an Elderly Population. *Drugs Real World Outcomes*. 2018; 5(3): 161–167. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6119165>. [Acesso em 20/10/2018].
67. Fabricio VC. Tratamento oncológico no idoso. *Rev Bras Med*. 2011; 68:4-7. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=4740. [Acesso em 24/10/2018].
68. Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1999-2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728618>. [Acesso em 23/09/2018].
69. Pulvers JN, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017 Dec;13(6):345-355. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653815>. Acesso em 20/10/2018.
70. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261162>. [Acesso em 01/10/2018].
71. Uchima Y, Nishii T, Iseki Y, Ishii M, Hiramatsu S, Iwauchi T, et. al. Retrospective analysis of capecitabine and oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as a first-line treatment for Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2(1): 134–38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915698>. [Acesso em 02/11/2018].
72. Chiu J, Tang V, Leung R, Wong H, Chu KW, Poon J, Epstein RJ, Yau T. Efficacy and tolerability of adjuvant oral capecitabine plus intravenous oxaliplatin (XELOX) in Asian patients with colorectal cancer: 4-year analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;14(11):6585-90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24377572>. [Acesso em 14/09/2018].
73. Kim CA, Spratlin JL, Armstrong DE, Ghosh S, Mulder KE. Efficacy and safety of single agent or combination adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon cancer: a Canadian cancer institute experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(3):199-206. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088184>. [Acesso em 14/09/2018].
74. Soveri LM, Lamminmaki A, Hanninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol*. 2019 Jan [cited Mar 01,2019];14:1-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30638100>. [Acesso em 01/03/2019].

75. Tsuruta A, Yamashita K, Tanioka H, Tsuji A, Inukai M, Yamakawa T, et. al. Feasibility of sequential adjuvant chemotherapy with a 3-month oxaliplatin-based regimen followed by 3 months of capecitabine in patients with stage III and high-risk stage II colorectal cancer: JSWOG-C2 study. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10: 3827–35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125792>. [Acesso em 14/08/2018].
76. Kokotis P, Schmelz M, Kostouros E, Karandreas N, Dimopoulos MA. Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Long-Term Clinical and Neurophysiologic Follow-Up Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(3):e133-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038553>. [Acesso em 30/08/2018].
77. Han JW, Han S. Type of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, influencing factors, and functional status. *Iran J Public Health.* 2015;44(12):1701-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724744>. [Acesso em 14/08/2018].
78. Pachman DR, Qin R, Seisler DK, Smith EML, Beutler AS, Ta LE, et. al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol.* 2015;33(30):3416–22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26282635>. [Acesso em 05/09/2018].
79. Zanville NR, Nudelman KNH, Smith DJ, Von Ah D, McDonald BC, Champion VL, et.al. Evaluating the impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN-sx) on perceived ability to work in breast cancer survivors during the first year post-treatment. *Support Care Cancer.* 2016; 24(11):4779–89. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031751>. [Acesso em 05/09/2018].
80. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol.* 2015;54(5):587-91. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751757>. [Acesso em 05/09/2018].
81. Malieno PB. Avaliação sensitiva dos doentes com câncer colorretal tratados com oxaliplatina. Faculdade de Medicina da universidade de São Paulo. Dissertação (mestrado). 2016. Disponível em: www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-05012017.../PaulaBrazMalieno.pdf. [Acesso em 13/09/2018].
82. Altaf R, Lund Brixen A, Kristensen B, Nielsen SE. Incidence of cold induced peripheral neuropathy and dose modification of adjuvante oxaliplatin-based chemotherapy for patients with colorectal cancer. *Oncology.* 2014;87(3):167–172. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012613>. [Acesso em 14/10/2018].
83. Pachman DR, Qin R, Seisler D, Smith EM, Kaggal S, Novotny P, et.al. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505). *Support Care Cancer.* 2016;24(12):5059-68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27534963>. [Acesso em 03/09/2018].
84. Van Erning FN, Janssen-Heijnen MLG, Wegdam JA, Slooter GD, Wijsman JH, Vreugenhil A, et. al. The Course of Neuropathic Symptoms in Relation to Adjuvant Chemotherapy Among Elderly Patients With Stage III Colon Cancer: A Longitudinal Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(3):195-203. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756521>. [Acesso em 21/10/2018].

85. Mathias HMC, Machado MCM, Rodrigues AC. Neuropatia Periférica em Pacientes com Câncer Colorretal em Tratamento com Oxaliplatina. *Rev Neurocienc* 2013;21(3):435-48. Disponível em: <http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2013/RN2103/revisao/723revisao.pdf>. [Acesso em 13/09/2018].
86. Bennett BK, Park SB, Lin CS, Friedlander ML, Kiernan MC, Goldstein D. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: a patient perspective. *Support Care Cancer*. 2012 Nov;20(11):2959-67. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426503>. Acessado em: 13/09/2018
87. Scisci N. Prevalência e características da dor neuropática e neuropatia periférica em doentes submetidos à oxaliplatina para tratamento do câncer colorretal. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. (Dissertação). 2016. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-24102016-152636/en.php>. [Acesso em 15/09/2018].
88. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2014;22(8):2261-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789421>. [Acesso em 13/09/2018].

ANEXO A - Instrumento Sociodemográfico

1. Tempo de diagnóstico: _____ QT: _____ Ciclo: _____
2. Dados demográficos
Sexo: () M () F
Idade: _____ anos
3. Nível Educacional
- | | |
|---------------------------|----------------------|
| a. () Analfabeto | d. () Superior |
| b. () Ensino fundamental | e. () Pós graduação |
| c. () Ensino médio | |
4. Estado civil
- | | |
|----------------------|-------------------|
| a. () Solteiro | d. () separado |
| b. () Casado | e. () divorciado |
| c. () União estável | f. () viúvo |
5. Religião
- | | |
|-------------------|--------------------|
| a. () ateu | d. () espírita |
| b. () evangélico | e. () outra _____ |
| c. () católico | |
6. Situação de trabalho
- | | |
|---------------------|----------------------|
| a. () empregado | e. () autônomo |
| b. () desempregado | f. () estudante |
| c. () aposentado | g. () licença saúde |
| d. () dona de casa | h. () informal |
7. Renda familiar: _____ salários
Você é o principal responsável pelo sustento de sua família? () Sim () Não
8. Como avalia a sua saúde de forma geral
- | | |
|-------------------------|------------------|
| a. () muito ruim | d. () boa |
| b. () ruim | e. () muito boa |
| c. () nem ruim nem boa | |
9. Você tem alguma das doenças abaixo:
- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| a. () diabetes mellitus | g. () doença hepática |
| b. () cerebrovascular | h. () depressão |
| c. () hipertensão arterial | i. () doença do TGI |
| d. () doença vascular periférica | j. () doença autoimune |
| e. () doença renal crônica | k. () Outras: _____ |
| f. () doença cardiocirculatória | |
10. Faz uso de bebida alcoólica? () sim () não
11. É fumante? () sim () não
Quantos cigarros por dia? _____ Há quanto tempo fuma? _____

ANEXO B - FERRAMENTA DE AVALIAÇÃO DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA (FANPIQ)

1.A Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado dormência nas mãos?

- a. Não (passe para a próxima página)
- b. Sim (responde as questões abaixo)

1.B Quais partes das mãos estão dormentes?

- a. Somente as pontas dos dedos c. as mãos inteiras
- b. pontas dos dedos e dedos d. as mãos inteiras e partes dos braços

1.C Com qual frequência ocorre a dormência nas mãos?

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
Nunca mensal semanal diariamente a cada hora sempre

1.D Quando a dormência nas mãos é mais grave?

- a. pela manhã d. a noite
- b. a tarde e. após a quimioterapia, por _____ dias
- c. ao anoitecer f. não se aplica

2.A Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado dormência nos pés?

- a. Não (passe para a próxima página)
- b. Sim (responde as questões abaixo)

2.B Quais partes dos pés estão dormentes?

- a. Somente os dedos dos pés d. todo o pé
- b. dedos e parte de cima dos pés e. todo o pé/parte da perna
- c. dedos, parte de cima e solas dos pés

2.C Com qual frequência ocorre a dormência nos pés?

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
Nunca mensal semanal diariamente a cada hora sempre

2.D Quando a dormência nos pés é mais grave?

- a. pela manhã d. a noite
- b. a tarde e. após a quimioterapia, por _____ dias
- c. ao anoitecer f. não se aplica

3.A Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado formigamento nas mãos?

- a. Não (passe para a próxima página)
- b. Sim (responde as questões abaixo)

3.B Quais partes das mãos estão formigando?

- a. Somente as pontas dos dedos c. as mãos inteiras
- b. pontas dos dedos e dedos d. as mãos inteiras e partes dos braços

3.C Com que frequência ocorre o formigamento nas mãos?

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
Nunca mensal semanal diariamente a cada hora sempre

3.D Quando o formigamento nas mãos é mais grave?

- a. pela manhã
- b. a tarde
- c. ao anoitecer
- d. a noite
- e. após a quimioterapia, por _____ dias
- f. não se aplica

4.A Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado formigamento nos pés?

- a. Não (passe para a próxima página)
- b. Sim (responde as questões abaixo)

4.B Quais partes dos pés estão formigando?

- a. Somente os dedos dos pés
- b. dedos e parte de cima dos pés
- c. dedos, parte de cima e solas dos pés
- d. todo o pé
- e. todo o pé/parte da perna

4.C Com que frequência ocorre o formigamento nos pés?

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
 Nunca mensal semanal diariamente a cada hora sempre

4.D Quando o formigamento nos pés é mais grave?

- a. pela manhã
- b. a tarde
- c. ao anoitecer
- d. a noite
- e. após a quimioterapia, por _____ dias
- f. não se aplica

5.A Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado sensibilidade ao frio?

- a. Não (passe para a próxima página)
- b. Sim (responde as questões abaixo)

5.B Qual (is) parte(s) do seu corpo é mais sensível ao frio?

- a. mãos
- b. braços
- c. pés
- d. pernas
- e. costas
- f. abdome
- g. garganta
- h. queixo
- i. boca

5.C Com que frequência ocorre a sensibilidade ao frio?

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
 Nunca mensal semanal diariamente a cada hora sempre

5.D Quando a sensibilidade ao frio é mais grave?

- a. pela manhã
- b. a tarde
- c. ao anoitecer
- d. a noite
- e. após a quimioterapia, por _____ dias
- f. não se aplica

6.A Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado neuralgia? (p.ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)

- a. Não (passe para a próxima página)
- b. Sim (responde as questões abaixo)

6.B Qual (is) parte(s) do seu corpo tem apresentado neuralgia?(p.ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)

- | | | |
|-----------|------------|-----------------|
| a. mãos | d. pernas | g. outro: _____ |
| b. braços | e. queixo | |
| c. pés | f. pescoço | |

6.C Com que frequência ocorre a neuralgia?(p.ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)

- | | | | | | | | | | | |
|-------|---|--------|---|---------|---|-------------|---|-------------|---|--------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Nunca | | mensal | | semanal | | diariamente | | a cada hora | | sempre |

6.D Circule as palavras que descrevem sua neuralgia (p.ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)

- | | | |
|--------------|--------------------------|----------------|
| a. cortante | d. choque elétrico | g.outro: _____ |
| b. aguda | e. pontada | |
| c. queimação | f. formigamento/agulhada | |

6.E Quando a neuralgia é mais grave? (p.ex. queimação, dor aguda, pontada, choques elétricos)

- | | |
|-----------------|---|
| a. pela manhã | d. a noite |
| b. a tarde | e. após a quimioterapia, por _____ dias |
| c. ao anoitecer | f. não se aplica |

7.A Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado dores musculares ou articulares?

- a. Não (passe para a próxima página)
b. Sim (responde as questões abaixo)

7.B Qual (is) parte(s) do seu corpo ficam doloridas?

- | | | |
|-------------|-----------------|-----------|
| a. mãos | d. articulações | g. costas |
| b. braços | e. pés | |
| c. músculos | f. pernas | |

7.C Com que frequência ocorre a sensação dolorosa?

- | | | | | | | | | | | |
|-------|---|--------|---|---------|---|-------------|---|-------------|---|--------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Nunca | | mensal | | semanal | | diariamente | | a cada hora | | sempre |

7.D Quando a sensação dolorosa é mais grave?

- | | |
|-----------------|---|
| a. pela manhã | d. a noite |
| b. a tarde | e. após a quimioterapia, por _____ dias |
| c. ao anoitecer | f. não se aplica |

8.A Desde o início da quimioterapia, seus braços/mãos ou pernas/pés tem apresentado fraqueza?

- a. Não (passe para a próxima página)
b. Sim (responde as questões abaixo)

8.B Qual (is) parte(s) do seu corpo tem apresentado fraqueza?

- | | |
|---------|-----------|
| a. mãos | c. pernas |
|---------|-----------|

b. braços d. pés

8.C Com que frequência sente fraqueza nos braços/mãos ou pernas/pés?

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
 Nunca mensal semanal diariamente a cada hora sempre

8.D Quando a fraqueza é mais grave?

a. pela manhã d. a noite
 b. a tarde e. após a quimioterapia, por _____ dias
 c. ao anoitecer f. não se aplica

9.A Desde o início da quimioterapia, você tem apresentado problemas de equilíbrio (tontura)?

a. Não (passe para a próxima página)
 b. Sim (responde as questões abaixo)

9.B Com qual frequência ocorre o problema de equilíbrio (tontura)?

0 _____ 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
 Nunca mensal semanal diariamente a cada hora sempre

9.C Quando o problema de equilíbrio (tontura) é mais grave?

a. pela manhã d. a noite
 b. a tarde e. após a quimioterapia, por _____ dias
 c. ao anoitecer f. não se aplica

Se você respondeu "sim" para algum dos sintomas anteriores, o quanto os sintomas interferem para:

10. A Vestir-se (abotoar, fechar zíper)

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
 Não interfere interfere interfere
 em nada mais ou menos totalmente

10. B Andar

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
 Não interfere interfere interfere
 em nada mais ou menos totalmente

10. C Pegar objetos

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
 Não interfere interfere interfere
 em nada mais ou menos totalmente

10.D Segurar objetos

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10
 Não interfere interfere interfere
 em nada mais ou menos totalmente

10. E Dirigir

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

10. F Trabalhar

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

10. G Participar de atividades de lazer

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

10. H Exercitar-se

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

10. I Dormir

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

10. J Relacionar-se com pessoas

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

10. K Escrever

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

10. L Realizar tarefas domesticas habituais

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

10. M Aproveitar a vida

1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10

Não interfere
em nadainterfere
mais ou menosinterfere
totalmente

ANEXO C – AVALIAÇÃO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA (CTCEA)

Paciente:		
Gradação		
2 (Sintomas moderados que limitam as AVDs)	3 (Sintomas graves/severos limitantes do autocuidado)	4 (Sintomas que colocam a vida em risco e requer intervenção urgente)

ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa denominada Alterações Dermato-neurológicas relacionadas ao uso da Capecitabina em pacientes com Neoplasia do Trato Gastrointestinal realizada pela enfermeira Rafaela Moreira da Silva Canille, sob orientação da Profa. Dra. Maria Helena Pinto.

Ela tem por objetivo monitorar as reações dermato-neurológicas associadas ao uso de capecitabina. Sua participação consiste em responder a um questionário.

Queremos deixar claro que a sua identidade e a origem das informações não serão divulgadas; e também não terá nenhuma despesa com a pesquisa. Você tem direito de abandonar a pesquisa caso não queira mais participar. Poderá tirar qualquer dúvida a respeito do estudo, e se necessário, entrar em contato com a pesquisadora responsável Av: Brigadeiro Faria Lima 5416 Bairro São Pedro, CEP: 15090-000 fone: (017) 3201-5722 e-mail: mariahelena@famerp.br na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto ou com Rafaela Moreira da Silva Canille, pelo e-mail:rafaelacanille@yahoo.com.br

Caso tenha questões sobre esse acordo ou alguma dúvida que não tenha sido esclarecida, você ainda poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Av: Brigadeiro Faria Lima 5416, Bairro São Pedro, CEP: 15090-000, telefone (17) 3201-5700 ramal 5813, email: cepfamerp@famerp.br

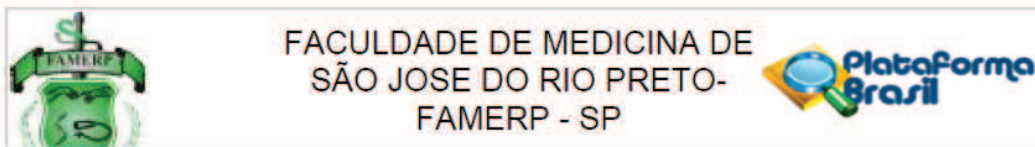
Eu _____ RG _____

Declaro estar ciente da pesquisa e participar de livre consentimento.

Participante da Pesquisa

Pesquisadora

ANEXO F – APROVAÇÃO DO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: INCIDÊNCIA DE ALTERAÇÕES DERMATO-NEUROLÓGICAS ASSOCIADAS AO USO DA CAPECITABINA EM PACIENTES COM NEOPLASIA DE COLORRETAL

Pesquisador: Rafaela Moreira da Silva Canille

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 56494616.4.0000.5415

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE REGIONAL DE MEDICINA S J RIO PRETO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.578.170

Apresentação do Projeto:

A capecitabina é um antineoplásico administrado por via oral, recomendado em monoterapia para câncer de mama e colorretal ou

terapia combinada nos tumores de mama, colorretal e gástrico. Este quimioterápico não é livre de efeitos colaterais, dentre eles destacam-se:

neutropenia, leucopenia, diminuição do apetite, aumento do lacrimejamento, artralgia, mialgia, fraqueza, dor nas extremidades, diarreia, disestesia,

parestesia, síndrome mão-pé e neuropatia sensorial periférica. A neuropatia periférica resulta em sinais e sintomas sensitivos e motores, com

gravidade progressiva, sendo eles: parestesia, disestesia, hipoestesia, perda de propriocepção, perda de discriminação para o toque e temperatura,

arreflexia, dor e fraqueza. Já a Síndrome Mão-pé (SMP) ou eritrodiseestesia palmo-plantar é uma reação cutânea tóxica, que decorre da alta vulnerabilidade dos tecidos cutâneos à ação das drogas antineoplásicas e caracteriza-se por edema, dor, eritema e descamação de mãos e pés após a administração de drogas

entre elas a capecitabina. Objetivos: Monitorar as reações dermato-neurológicas associadas ao uso de capecitabina. Métodos: Trata-se de um estudo descritivo analítico prospectivo, transversal, de

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416

Bairro: VILA SAO PEDRO

CEP: 15.090-000

UF: SP

Município: SAO JOSE DO RIO PRETO

Telefone: (17)3201-5813

Fax: (17)3201-5813

E-mail: ceptamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 1.578.170

natureza quali-quantitativa, com a proposta de monitorar as reações adversas dermatoneurológicas associadas ao uso de capecitabina, em uma Unidade de Quimioterapia (UQ) de um hospital de ensino no interior do Estado de São Paulo no período de 2016, especialmente no que tange o desenvolvimento de NPIQ e também de SMP. Trata-se de um estudo descritivo analítico prospectivo, transversal, de natureza quali-quantitativa, com a proposta de monitorar as reações adversas

dermatoneurológicas associadas ao uso de capecitabina, em uma Unidade de Quimioterapia (UQ), especialmente no que tange o desenvolvimento de NPIQ e também de SMP.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Monitorar as reações dermatoneurológicas associadas ao uso de capecitabina.

Objetivo Secundário:

- Avaliar o desenvolvimento de neuropatia periférica durante o uso de capecitabina;- Avaliar o desenvolvimento de síndrome mão-pé associada à capecitabina;- Relacionar possíveis fatores associados que propiciam o desenvolvimento de alterações dermatoneurológicas associadas à capecitabina.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os pacientes submetidos à análise das alterações dermatoneurológicas não terão riscos relacionados à suas integridades física, psíquica e emocional. Além disso, os pacientes não terão interferência na distribuição e uso de seu tratamento quimioterápico, enquanto sujeito da pesquisa e, caso queiram, retirar o TCLE.

Benefícios:

Cientificamente, as reações adversas de seguimento dermatoneurológico associadas ao uso da capecitabina via oral ainda são pouco exploradas na literatura brasileira, de forma que a realização deste estudo será capaz de proporcionar discussões acadêmicas em âmbito nacional e internacional. Além disso, os pacientes assistidos na instituição do estudo terão uma descrição detalhada da sintomatologia associada ao uso do capecitabina, adaptada ao seu contexto regional.

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 1.578.170

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Relevante, adequada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_685693.pdf	25/05/2016 14:30:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.docx	14/04/2016 18:11:46	Rafaela Moreira da Silva Canille	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	08/04/2016 17:14:04	Rafaela Moreira da Silva Canille	Aceito
Folha de Rosto	Folha.pdf	08/04/2016 17:12:03	Rafaela Moreira da Silva Canille	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.jpg	08/04/2016 16:28:37	Rafaela Moreira da Silva Canille	Aceito
Cronograma	Cronograma.docx	02/04/2016 16:43:27	Rafaela Moreira da Silva Canille	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	02/04/2016 16:40:18	Rafaela Moreira da Silva Canille	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO CEP: 15.090-000
UF: SP Município: SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 Fax: (17)3201-5813 E-mail: cepfamerp@famerp.br



FACULDADE DE MEDICINA DE
SÃO JOSÉ DO RIO PRETO-
FAMERP - SP



Continuação do Parecer: 1.578.170

SAO JOSE DO RIO PRETO, 07 de Junho de 2016

Assinado por:
LUCIANO GARCIA LOURENCAO
(Coordenador)

Endereço: BRIGADEIRO FARIA LIMA, 5416
Bairro: VILA SAO PEDRO **CEP:** 15.090-000
UF: SP **Município:** SAO JOSE DO RIO PRETO
Telefone: (17)3201-5813 **Fax:** (17)3201-5813 **E-mail:** cepfamerp@famerp.br

Os resultados obtidos neste estudo possibilitaram o desenvolvimento de um manuscrito com título homônimo a esta dissertação (“Alterações dermatoneurológicas relacionadas ao uso de Capecitabina em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal”) construído nos moldes da Revista *Texto & Contexto Enfermagem*.

Alterações dermatoneurológicas relacionadas ao uso de Capecitabina em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal

Rafaela Moreira da Silva Canille¹, Maria Helena Pinto²

*Manuscrito extraído da dissertação de mestrado “Alterações dermatoneurológicas relacionadas ao uso de capecitabina em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal”, apresentada a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

¹ Mestranda em enfermagem pelo Programa de Pós Graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), enfermeira da Unidade de Quimioterapia do Hospital de Base de São José do Rio Preto.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2716-928X

² Professora Adjunta Doutora, docente do Curso de Graduação em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Autor para correspondência: Rafaela Moreira da Silva Canille
rafaelacanille@yahoo.com.br
Rua Darci Friederich Pacheco nº 280, Cristo Rei, São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil. CEP: 15076-570.

Alterações dermatoneurológicas relacionadas ao uso de Capecitabina em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal

RESUMO

Objetivo: Avaliar a ocorrência de reações de síndrome de mão-pé e neuropatia periférica induzida por quimioterapia relacionadas ao uso de Capecitabina em pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal. **Método:** Estudo descritivo, longitudinal, prospectivo, de natureza quantitativa, realizado em uma Unidade de Quimioterapia de um Hospital Quaternário no interior do estado de São Paulo. Participaram do estudo pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal, em tratamento monoterápico ou terapia combinada com Capecitabina, que responderam três instrumentos em forma de entrevista, sendo um de caracterização sociodemográfica, os instrumentos de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia e Avaliação Visual da Síndrome mão-pé. A coleta de dados foi realizada no período de Julho de 2016 a Março de 2017. Os participantes foram entrevistados por no mínimo dois ciclos. **Resultados:** Dos participantes, 97,2% desenvolveram NPIQ e SMP. Ambas, foram predominantes com o protocolo CAPOX, com 83,3% e 80,5% respectivamente. Dos participantes, 94,4% desenvolveram SMP grau 1. Dos sintomas sensitivos, houve predomínio de sensibilidade ao frio, com 63,7%, e dos sintomas motores, a fraqueza de MMSS e MMII foram predominantes. **Conclusão:** O estudo mostrou que a ocorrência de síndrome mão-pé foi alta em pacientes tratados com Capecitabina, e a neuropatia periférica induzida por esta droga é mais frequente em terapia combinada, principalmente com oxaliplatina. Os sintomas causados pelos efeitos colaterais do antineoplásico afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes, interferindo nas atividades de sua vida diária.

Palavras-chave: Neoplasias; Capecitabina; Enfermagem Oncológica; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Quimioterapia; Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Síndrome Mão-Pé.

INTRODUÇÃO

A quimioterapia antineoplásica corresponde a uma terapêutica sistêmica, que utiliza agentes químicos isolados ou em combinação, para curar ou controlar as neoplasias¹. A capecitabina é um exemplo de quimioterápico administrado por via oral, que é uma droga derivada do carbamato de fluoropirimidina, um agente citotóxico tumor ativado e tumor seletivo, é utilizada em monoterapia para câncer de mama e colorretal ou terapia combinada nos tumores de mama,

colorretal e gástrico². Apesar da elevada especificidade de ação tumoral, a capecitabina não é livre de reações adversas e/ou efeitos colaterais³.

Dentre as reações adversas mais prevalentes da capecitabina destacam-se as reações dermatoneurológicas, como a síndrome mão-pé e neuropatia periférica, além da neutropenia, leucopenia, diminuição do apetite, aumento do lacrimejamento, artralgia, mialgia, fraqueza, dor nas extremidades, diarreia, disestesia, parestesia³.

Entende-se por neuropatia periférica um dano causado ao neurônio periférico, motor, sensitivo e autonômico⁴. Comumente associada ao uso de quimioterapia é denominada de Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia (NPIQ)⁴. Embora a patogênese da NPIQ não esteja completamente esclarecida, estudos inferem que as drogas quimioterápicas são capazes de, gradativamente, danificar os axônios sensitivos e, posteriormente, degenerá-los e causar a morte destes e de sua bainha de mielina, com progressão na ponta distal do axônio subindo para as extremidades⁵.

A Síndrome Mão Pé (SMP) ou eritrodisestesia palmo-plantar é uma reação cutânea tóxica, que decorre da alta vulnerabilidade dos tecidos cutâneos à ação das drogas antineoplásicas. Caracteriza-se por edema, dor, eritema e descamação de mãos e pés após administração de drogas como capecitabina, fluorouracil (em infusão contínua), citarabina e doxorrubicina lipossomal⁶. Está classificada entre as toxicidades dermatológicas sistêmicas e é também conhecida como Eritema Acral, Reação de Burgdorf, ou Síndrome de Lokich-Moore⁷. Tendo em vista que os efeitos colaterais do quimioterápico pode afetar a qualidade de vida dos pacientes, este estudo visa responder a questão de pesquisa: Qual a ocorrência de NPIQ e SMP em pacientes com neoplasias gastrointestinais em quimioterapia com Capecitabina em uma Unidade de quimioterapia de um Hospital de ensino do interior do estado de São Paulo?

Visando complementar a literatura vigente, tão escassa na realidade dos centros quimioterápicos brasileiros o objetivo desta investigação foi identificar a NPIQ e a SMP entre os pacientes durante a quimioterapia com a Capecitabina.

MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo, longitudinal, prospectivo, de natureza quantitativa, realizado na Unidade de Quimioterapia de um hospital geral de ensino, do interior do estado de São Paulo, Brasil. Participaram do estudo, os pacientes diagnosticados com Neoplasia Maligna de Esôfago (CID 159), Estômago (CID C160-C169), Colón ou Reto (CIDs C180-189, C20), de ambos os sexos e com idade mínima de 18 anos, em tratamento com Capecitabina, inseridos nos protocolos CAPOX (Capecitabina + Oxaliplatina), EOX (Epirrubicina, Oxaliplatina e Capecitabina), Gencitabina + Capecitabina (GEN+CAP) e Bevacizumab + Capecitabina

(BEV+CAP), que iniciaram o tratamento no período entre Julho de 2016 à Janeiro de 2017, os quais foram acompanhados até Março de 2017. A amostra foi composta por pacientes que puderam ter no mínimo dois ciclos do uso da capecitabina.

Os critérios de exclusão foram pacientes que já estavam em tratamento com Capecitabina no período anterior a Julho de 2016, ou que iniciaram o tratamento posterior a Janeiro de 2017, pacientes com outro tipo de neoplasia que não contemplava o trato gastrointestinal, pacientes em monoterapia com capecitabina, quando a medicação era dispensada ao familiar, aqueles que fizeram apenas um ciclo do antineoplásico e aqueles com dificuldade de compreensão do instrumento de coleta de dados e pacientes que não aceitaram participar da pesquisa. Assim, de 144 foram excluídos 108 pacientes, e a amostra final foi constituída de 36 pacientes com alguma neoplasia do trato gastrointestinal em quimioterapia com Capecitabina.

A coleta de dados foi iniciada após a abordagem e esclarecimento aos participantes sobre a importância do estudo, com a assinatura em duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foi assegurado aos participantes o direito de preservação da identidade por sigilo absoluto. Os mesmos foram informados que poderiam desistir da pesquisa e retirar o seu TCLE a qualquer momento, sem qualquer tipo de prejuízo ao seu tratamento na instituição. Os dados foram obtidos por meio de entrevista realizada pela pesquisadora no período entre julho/2016 a março /2017, nos dias agendados para quimioterapia.

Três instrumentos de coleta de dados foram aplicados; um construído pelo pesquisador, com os dados de tempo de diagnóstico, protocolo antineoplásico, sexo, idade, nível educacional, estado civil, religião, situação de trabalho, avaliação da saúde, comorbidades, uso de bebida alcoólica e uso de tabaco. O outro instrumento foi a Ferramenta de avaliação/agravamento de NPIQ, traduzido, validado, adaptado e autorizado por Zandonai⁸. Este instrumento é constituído de dez questões relacionadas aos sintomas de neuropatia, que quando respondidas afirmativamente recebiam a pontuação de 1 e os participantes eram orientados a atribuírem uma pontuação de 0 a 10 (escala de Likert) que correspondia a quanto os sintomas relatados estavam interferindo nas atividades de vida diária (AVDs). Este instrumento foi aplicado a cada ciclo do quimioterápico Capecitabina (14 ou 21 dias, a depender do protocolo médico definido para o tratamento) para o acompanhamento e mensuração dos sinais e sintomas da NPIQ. Alguns itens do instrumento não foram pontuados, por serem itens descritivos, como localização anatômica dos sintomas, período do dia em que ocorrem com mais gravidade, e quando os sintomas são mais agravantes⁹.

Para classificar a SMP optou-se pelo instrumento de avaliação visual e em sintomas descritos pelos pacientes, baseado na Terminologia Comum para Critérios de Eventos Adversos

(CTCAE, v.5), estabelecida pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCI)¹⁰. Segundo esta classificação, a SMP é estadeada em três graus, sendo o grau 1 caracterizado por alterações cutâneas mínimas ou dermatite não dolorosa (eritema, edema ou hiperqueratose); grau 2, alterações cutâneas com dor (bolhas, descamação leve, feridas, edema ou hiperqueratose), limitando as atividades diárias; e grau 3, alterações cutâneas severas, como descamação grave, dor constante, e limitação severa do autocuidado. A frequência dos sintomas sensitivos e motores foram obtidos através da média dos sintomas expressados pelos participantes em uma escala de Likert (Score 0-10).

Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva, incluindo-se médias, frequências, desvio padrão e erro padrão. O teste de Regressão Linear Multivariada foi utilizado para analisar o comportamento da variável dependente em relação às variáveis independentes. Foi considerado como significativo os valores de $p \leq 0.05$.

Vale destacar que o projeto da pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob Parecer nº 1.578.170, em 25 de Maio de 2016.

RESULTADOS

Na amostra estudada houve predomínio do sexo masculino (58,3%). A idade dos participantes variou de 30 a 85 anos, com média de $59,02 \pm 12,74$ anos, 52,7% com ensino fundamental; 75% casados. O catolicismo foi religião prevalente (61,1%) e 41,7% eram aposentados. O tipo de neoplasia predominante foi a de cólon (63,9%), 66,7% estavam em tratamento por um tempo menor ou igual há seis meses, e 69,5% eram livres de tratamento prévio com antineoplásicos (Tabela 1).

O Diabetes Mellitus, a doença hepática, doenças do trato gastrointestinal, doença venosa periférica e hipertensão arterial foram as comorbidades relatadas pelos pacientes; com destaque para a hipertensão arterial (38,9%), 25% afirmaram ser tabagista e 16,7% relataram uso de bebida alcoólica.

Tabela 1. Distribuição do tratamento e uso prévio de antineoplásicos segundo as neoplasias. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2017. (n=36)

Neoplasia	Tempo de tratamento (em meses)										Uso prévio de antineoplásicos	
	n		0 - 6		7 - 12		13 - 24		>25		n	
			n	%	n	%	n	%	n	%		
Esôfago	2	5,6	1	2,8	-	-	-	-	1	2,8	1	2,8
Estômago	7	19,4	7	19,4	-	-	-	-	-	-	1	2,8
Cólon	23	63,9	14	38,9	3	8,3	4	11,1	2	5,6	9	24,9
Reto	4	11,1	2	5,6	2	5,6	-	-	-	-	-	-
Total	36	100,0	24	66,7	5	13,9	4	11,1	3	8,3	11	30,5

A tabela 2 apresenta a frequência de NPIQ segundo a neoplasia, ciclo e protocolo antineoplásico, onde se pode observar que 97,2% desenvolveu NPIQ, especialmente com o protocolo CAPOX (83,3%), no intervalo de 1-2 ciclos (88,9%). Apenas um participante, que estava em uso de Capecitabina fez seis ciclos de medicação e não desenvolveu NPIQ.

A Tabela 3 apresenta a graduação da SMP conforme a neoplasia, o protocolo de droga antineoplásica e o intervalo de ciclo do antineoplásico, com destaque para os pacientes que desenvolveram SMP grau 1, com a utilização do protocolo CAPOX, entre os ciclos 3-4. Apenas um participante, que foi avaliado durante três ciclos, não desenvolveu SMP durante o tratamento. Daqueles que a apresentaram, quatro (11,1%) evoluíram para grau 2 e destes, um (2,8%) teve progressão para grau 3. Dos que tiveram evolução da SMP para grau 2, três (8,3%) evoluíram no quarto ciclo, 1 (2,8%) evoluiu no quinto ciclo e o único paciente (2,8%) que progrediu para grau 3 foi no quinto ciclo do antineoplásico. Houve um paciente que após avaliação no segundo ciclo foi classificado direto como grau 2.

Os sintomas sensitivos e motores são apresentados na tabela 4 conforme o ciclo e a frequência e na Tabela 5 estão descritas as interferências nas atividades de vida diária (AVDs).

DISCUSSÃO

Os dados sociodemográficos estão próximos aos de outros estudos realizados na cidade de São Paulo, no estado de Minas Gerais e na região Sul do Brasil¹¹. Na Região Sudeste, o câncer colorretal é o segundo tipo de neoplasia mais frequente em ambos os sexos (23,29/100 mil homens, 23,86/100 mil mulheres)¹². Aproximadamente 60% dos diagnósticos acometem idosos com 65 anos ou mais¹³ e ao menos 20% dos pacientes com tumores colorretais apresentam doença metastática¹⁴. Um estudo realizado na Polônia, com 64 pacientes em uso de terapia combinada com Oxaliplatina constatou que existe uma correlação positiva entre o uso de medicamentos para tratar comorbidades e o agravamento de toxicidades dos quimioterápicos¹⁵. Em um ensaio randomizado realizado durante três anos, com 280 pacientes de 70 anos ou mais, com câncer colorretal metastático submetidos ao tratamento com capecitabina (CAP) ou associado com bevacizumabe (CAP+BEV) foi observado eventos adversos relacionados ao tratamento, de grau 3 ou piores em 40% dos pacientes no grupo tratado com CAP+BEV e 22% no grupo CAP. Dentre os eventos adversos, os mais graves e mais comuns em quimioterapia foi a síndrome de mão-pé, 49% no grupo CAP+BEV e 40% no grupo da CAP¹⁶. Outros estudos de casos, realizados na Índia, em hospital universitário no nordeste brasileiro e hospital de referência no Kenya afirmam desenvolvimento de SMP no segundo, terceiro e quinto ciclo do uso de capecitabina^{17,3,18}.

A SMP também foi o evento adverso mais comum (56%) em um estudo de pacientes com Câncer de Mama, em tratamento com Bevacizumabe + Capecitabina (CAP+BEV). Destes, 20% no grau 2 e 16% no grau 3¹⁹, enquanto que outro estudo de coorte composto por 210 pacientes com neoplasia colorretal, conduzido pelo Centro Nacional de Câncer de Singapura avaliou que 31,4% dos pacientes apresentaram SMP grau 2 ou 3 durante o uso de capecitabina²⁰. No atual estudo, embora a incidência de SMP tenha sido alta, o grau 3 foi encontrado apenas em 2,8% dos pacientes.

A neuropatia periférica também é outro evento adverso da terapia com Capecitabina. Um dos protocolos muito utilizados na terapêutica para o tratamento de neoplasias gastrointestinais é o CAPOX. Tanto a capecitabina quanto a oxaliplatina são antineoplásicos neurotóxicos. Uma revisão sistemática da literatura envolvendo 31 estudos mostrou que 68,1% dos pacientes tratados com CAPOX apresentaram neuropatia periférica no primeiro mês após a quimioterapia, 60% aos três meses e 30% depois dos seis meses de tratamento²¹.

Estudos realizados na China, Japão e Canadá, envolvendo pacientes com neoplasia colorretal, em tratamento com terapia combinada (BEVACIZUMABE + CAPOX e FOLFOX) mostraram que a NPIQ foi um dos eventos adversos mais comuns, com 91%, 82,5% e 81% respectivamente²²⁻²⁴ dados aproximados ao encontrado neste estudo.

Um estudo realizado no Hospital Geral de Alexandria, composto por 24 pacientes com neoplasia colorretal, em tratamento com terapia combinada (CAPOX) apontou que 11 (45,8%) desenvolveram grau 1 ou 2 de neuropatia sensorial; o início dos sintomas neuropáticos variou do segundo ao oitavo ciclo, com um número mediano de 3,8 ciclos²⁵, enquanto no presente estudo, a frequência de NPIQ foi maior entre os ciclos 1-2.

A NPIQ é um evento adverso muito comum associado a terapia com oxaliplatina e pode manifestar-se de forma aguda ou crônica²⁶. A oxaliplatina geralmente causa uma neuropatia sensorial aguda, iniciando no momento da administração do antineoplásico e a parestesia e disestesia são os sintomas mais comuns²². A forma crônica da neuropatia é dose-dependente, caracterizada por sintomas sensoriais que podem levar a ataxia e causam comprometimento funcional em ao menos 15% dos pacientes que receberam de 780-850mg/m² de dose cumulativa²⁷.

Geralmente, os sintomas neurotóxicos mais frequentes são parestesia transitória relacionada ao frio, hipoestesia (dormência) e disestesia (formigamento) nas mãos e nos pés, dores articulares, fraqueza muscular e alterações do equilíbrio²⁸⁻²⁹, como os encontrados nesta pesquisa. Um estudo de fase III realizado em seis hospitais da França e outro conduzido pelo Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, com pacientes tratados com oxaliplatina observou que

os sintomas mais frequentes relatados pelos pacientes foram dor desencadeada pelo frio e formigamento de membros, sendo as mãos mais acometidas que os pés³⁰. Na Dinamarca, estudo com pacientes em tratamento adjuvante com CAPOX encontrou que a redução de dose e a descontinuação do tratamento com oxaliplatina é maior no período de inverno (Dez-Fev) em comparação com as outras estações, devido a neuropatia aguda ocasionada pela oxaliplatina³¹. A dormência e neuralgia foram predominante em um estudo brasileiro realizado na capital da região sudeste³². A terapia a base de oxaliplatina desenvolve neuropatia periférica em algum momento do tratamento e as manifestações clínicas incluem alterações de sensibilidade, hipersensibilidade ao frio, dor neuropática, alterações nos reflexos tendíneos e incapacidade funcional. Pacientes tratados com Capecitabina apresentaram menor índice de formigamento nos pés quando comparado ao grupo de pacientes em terapia combinada com CAPOX, em um estudo realizado nos países baixos³³.

Embora a NPIQ por oxaliplatina seja de natureza sensorial, a intensidade da disfunção pode prejudicar as funções físicas, resultando em sintomas motores como a ataxia sensorial³⁴. A terapia combinada de oxaliplatina com 5-FU/LV ou capecitabina pode influenciar o grau de neuropatia³⁵.

A literatura ainda é escassa quanto à incidência de neuropatia periférica induzida por capecitabina, com a hipótese de que pode causar sintomas motores como dores musculares e articulares e fraqueza de MMSS e MMII. Outro estudo, prospectivo, de fase II, multicêntrico realizado no Japão, com amostra de 86 pacientes tratados em terapia combinada de ácido folínico, 5-FU e oxaliplatina (FOLFOX) ou capecitabina e oxaliplatina (CAPOX) por três meses, seguido de três meses de tratamento monoterápico com capecitabina identificou que a neuropatia periférica motora grau 3 foi de 1,8% nos pacientes em tratamento com CAPOX e 0% no grupo FOLFOX²⁹.

Os sintomas neuropáticos sensitivos e motores afetam negativamente a qualidade de vida dos pacientes, interferindo nas ADVs²⁵. Um estudo realizado no Hospital *Prince of Wales* na Austrália, com 20 pacientes tratados com terapia a base de oxaliplatina verificou que 60% dos pacientes apresentaram dificuldades em realizar as AVDs³⁶. Os sintomas neuropáticos afetam as atividades de humor, trabalho básico, capacidade de aproveitar a vida e prática de exercícios. Na Holanda, estudo mostrou que as dificuldades mais frequentes relatadas pelo paciente foram abotoar uma blusa, escrever e pegar objetos pequenos³⁷.

Uma revisão de literatura incluindo estudos que investigaram a NPIQ e a qualidade de vida entre os pacientes em tratamento para o câncer mostrou que de 25 artigos selecionados, oito

descreveram sobre a qualidade de vida prejudicada⁴, assim como segurar objeto, pegar objeto e realizar tarefas domésticas.

Embora o estudo tenha revelado importantes reações adversas da quimioterapia, vale ressaltar a necessidade de novas pesquisas com destaque a algumas limitações como número reduzido de participantes, mudança terapêutica por progressão de doença, perda de seguimento de pacientes em monoterapia, não foram relacionadas comorbidades com a droga, a idade, as doses dos medicamentos e duração do tratamento, além de outros dados por exemplo de exames laboratoriais que poderiam estar associados ao risco de aparecimento de reações adversas.

CONCLUSÃO

Este estudo apontou que a síndrome mão-pé foi alta em pacientes tratados com capecitabina e a neuropatia periférica induzida por esta droga é mais frequente em terapia combinada, principalmente com oxaliplatina. Os sintomas neuropáticos interferem nas atividades de vida diária.

Os dados deste estudo sugerem ações sistemáticas multidisciplinares, sendo a sua maioria voltada para a educação, adotando medidas que possam minimizar os efeitos negativos na qualidade de vida dos pacientes.

Tabela 2. Frequência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) conforme neoplasia, ciclo e protocolo antineoplásico. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2017. (n=36)

Neoplasia	Ciclo (intervalos)								Protocolo						Desenvolvimento de NPIQ			p - valor (*)			
	1-2		3-4		5-6		CAP		CAP + BEV		EOX		CAPOX		CAP + GENC		n		%		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%					
Esôfago	2	5,6	2	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	1	2,8	1	2,8	-	-	2	5,6	0,001
Estômago	7	19,4	7	19,4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	19,4	-	-	7	19,4		
Cólon	23	63,9	21	58,3	-	-	1	2,8	2	5,6	2	5,6	-	-	18	50,0	1	2,8	22	61,1	
Reto	4	11,1	2	5,6	2	5,6	-	-	-	-	-	-	-	-	4	11,1	-	-	4	11,1	
Total	36	100,0	32	88,9	2	5,6	1	2,8	2	5,6	2	5,6	1	2,8	30	83,3	1	2,8	35	97,2	

Legenda: CAP – CAPECITABINA; BEV – BEVACIZUMABE; EOX – EPIRRUBICINA, OXALIPLATINA E CAPECITABINA; CAPOX – CAPECITABINA E OXALIPLATINA; GENC - GENCITABINA
p (*) – Teste de regressão linear multivariada

Tabela 3. Caracterização da síndrome mão-pé (SMP) conforme neoplasia, ciclo e protocolo antineoplásico. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2017. (n=36)

Neoplasia	Ciclo (intervalos)								Protocolo						Gradação (SMP)				p - valor (*)					
	1-2		3-4		5-6		CAP		CAP+ BEV		EOX		CAPOX		CAP+ GENC		1			2		3		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Esôfago	2	5,6	-	-	2	5,6	-	-	-	-	-	-	1	2,8	1	2,8	-	-	2	5,6	1	2,8	-	-
Estômago	7	19,4	2	5,6	4	11,1	-	-	-	-	-	-	-	-	6	16,6	-	-	6	16,6	-	-	-	-
Cólon	23	63,9	6	16,6	13	36,1	4	11,1	2	5,6	2	5,6	-	-	18	50	1	2,8	22	61,1	4	11,1	1	2,8
Reto	4	11,1	1	2,8	3	8,3	-	-	-	-	-	-	-	-	4	11,1	-	-	4	11,1	-	-	-	-
Total	36	100,0	9	25	22	61,1	4	11,1	2	5,6	2	5,6	1	2,8	29	80,5	1	2,8	34	94,4	5	13,9	1	2,8

Legenda: CAP – CAPECITABINA; BEV – BEVACIZUMABE; EOX – EPIRRUBICINA, OXALIPLATINA E CAPECITABINA; CAPOX – CAPECITABINA E OXALIPLATINA; GENC - GENCITABINA

p (*) – Teste de regressão linear multivariada

Tabela 4. Distribuição dos sintomas sensitivos e motores conforme o ciclo e protocolo. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2017. (n=192)

Sintomas	n		p - valor (*)	Ciclos (intervalos)								Protocolo									
				1-2		3-4		5-6		7-8		CAP		CAP + BEV		EOX		CAPOX		CAP + GENC	
				n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Sensitivos																					
Dormência nas mãos	46	23,8	0,001	8	4,1	15	7,8	18	9,3	5	2,6	-	-	8	4,1	1	0,5	37	19,1	-	-
Dormência nos pés	41	21,2	0,012	8	4,1	13	6,7	13	6,7	7	3,6	-	-	8	4,1	-	-	33	17,0	-	-
Formigamento nas mãos	74	38,3	0,541	13	6,7	30	15,5	22	11,4	9	4,6	-	-	4	2,1	3	1,5	67	34,7	-	-
Formigamento nos pés	47	24,3	0,781	9	4,6	17	8,8	15	7,8	6	3,1	-	-	8	4,1	-	-	39	20,2	-	-
Sensibilidade ao frio	123	63,7	0,030	28	14,5	42	21,8	37	19,1	16	8,3	-	-	6	3,1	4	2,1	112	58,0	1	0,5
Neuralgia	120	62,1	0,110	19	9,8	48	24,9	36	18,6	17	8,8	1	0,5	6	3,1	1	0,5	110	57,0	2	1,0
Motores																					
Dores musculares e articulares	70	36,2	0,002	22	11,4	18	9,3	19	9,8	11	5,7	1	0,5	10	5,2	2	1,0	54	28,0	3	1,5
Fraqueza em MMSS e MMII (*)	83	43,0	0,174	29	15,0	30	15,5	16	8,3	8	4,1	-	-	11	5,7	3	1,5	69	35,8	-	-
Perda de equilíbrio ou tontura	47	24,3	0,575	12	6,2	16	8,3	15	7,8	4	2,0	-	-	6	3,1	1	0,5	40	20,7	-	-

Legenda: CAP – CAPECITABINA; BEV – BEVACIZUMABE; EOX – EPIRRUBICINA, OXALIPLATINA E CAPECITABINA; CAPOX – CAPECITABINA E OXALIPLATINA; GENC – GENCITABINA

*MMSS – membros superiores; MMII – membros inferiores

p (*) – Teste de regressão linear multivariada

Tabela 5. Interferências nas atividades de vida diária (AVDs) segundo a média e DP. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2017.

Interferência nas AVDs	Média (Score de 0-10)	Dp
Vestir-se	1,58	1,88
Andar	2,23	2,43
Pegar objeto	3,68	3,38
Segurar objeto	3,87	3,46
Dirigir	0,80	1,42
Trabalhar	0,38	1,47
Atividades de Lazer	1,45	1,87
Exercício físico	0,68	2,07
Dormir	1,30	1,51
Relacionamento com as pessoas	1,13	1,04
Escrever	1,36	1,95
Tarefas domésticas	3,39	2,96
Aproveitar a vida	1,55	1,63

REFERÊNCIAS

1. Bertolazzi LG, Lanza MVC, Bitencourt EC, Canille RMS, Pereira LPS, Oliveira KA, et al. Incidência e caracterização de reações adversas imediatas à infusão de quimioterápicos em hospital sentinela. *Arq. Ciênc. Saúde.* 2015;22(1):84-90.
2. Souza CA; Jericó MC; Perroca MG. Nursing intervention/activity mapping at a Chemotherapy Center: an instrument for workload assessment. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, 2013; 21(2):492-9. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000200492. [Acesso em 01/02/2018].
3. Bispo Júnior W, Tomaz ACA, Vieira LFA, Silva PMX, Oliveira SMB, Lima MKS. Síndrome mão-pé induzida por capecitabina: relato de caso. *Cogitare Enferm.* 2017;22(1):01-04.
4. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer.*

- 2014;22(8):2261-9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789421>. [Acesso em 13/09/2018].
5. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *NeurosciLett*, 2014;2(596):90-107. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459280>. [Acesso em 27/04/2018].
6. Miller KK, Gorcey L, McLellan BN. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: a review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71(4):787-94. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24795111>. [Acesso em 01/06/2018].
7. Rivitti EA. *Dermatologia de Sampaio e Rivitti* [recurso eletrônico]. 4ª ed. São Paulo. Artes Médicas; 2018. Disponível em: https://books.google.com.br/books?id=DxBZDwAAQBAJ&pg=PA843&dq=rea%C3%A7%C3%A3o+de+burgdorf&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwjX-L3Fus_bAhXDQpAKHZUXBmUQ6AEILjAB#v=onepage&q=rea%C3%A7%C3%A3o%20de%20burgdorf&f=false. [Acesso em 02/06/2018].
8. Zandonai A.P; Adaptação transcultural e validação do instrumento Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool (CIPNAT) para o Brasil. Ribeirão Preto, 2015. 199p.:il.;30cm. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22132/tde-01022016-162439/pt-br.php>. [Acesso em 09/06/2018].
9. Thoftagen CS, Mcmillan SC, Kip KE. Development and Psychometric Evaluation of the Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tool. *Cancer Nurs*, 2011;34(4): 10-29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242773>. [Acesso em 01/06/2018].
10. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. [monografia na Internet]. 2017. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. [Acesso em 04/06/2018].
11. Tacani PM, Kasawara KT, Tacani RE, Machado AF, Mantezello D, Góes JCGS. Perfil Clínico dos pacientes atendidos em um ambulatório de fisioterapia em oncologia no município de São Paulo. *O mundo da saúde*. São Paulo. 2014;38(4):439-47. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/277634524_Perfil_clinico_dos_pacientes_atendidos_em_um_ambulatorio_de_fisioterapia_em_oncologia_do_municipio_de_Sao_Paulo. [Acesso em 26/09/2018].

12. Brasil. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Incidência de Câncer no Brasil. 2018. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>. [Acesso em 26/03/2018].
13. Hubbard JM. Management of Colorectal Cancer in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2016;32:97-111. Disponível em: [https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690\(15\)00070-1/abstract](https://www.geriatric.theclinics.com/article/S0749-0690(15)00070-1/abstract). [Acesso em 10/10/2018].
14. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015;65:5–29. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25559415>. [Acesso em 16/10/2018].
15. Wiela-Hojeńska A, Kowalska T, Filipczyk-Cisarż E, Łapiński Ł, Nartowski K. Evaluation of the toxicity of anticancer chemotherapy in patients with colon cancer. *Adv Clin Exp Med*. 2015;24(1):103-11. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25923094>. [Acesso em 10/10/2018].
16. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1077-85. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24028813>. [Acesso em 24/10/2018].
17. Singh BS, Tripathy T, Kar BR, Singh S. Involvement of scars in capecitabine induced hand foot syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2018;84(1):85-7. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29210360>. [Acesso em 25/09/2018].
18. Kigen G, Busakhala N, Niiru E, Chite F, Loehrer P. Palmar-plantar erythrodysesthesia associated with capecitabine chemotherapy: a case report. *Pan Afr Med J*. 2015;30:221-28. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523170>. [Acesso em 23/09/2018].
19. Christoph Z, Istvan L, Semir B, Zsuzsanna K, Moshe JI, Salomon MS, et. al. Predictive role of hand–foot syndrome in patients receiving first-line capecitabine plus bevacizumab for HER2-negative metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer*. 2016;114(2):163-70. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/286543947_Predictive_role_of_hand-foot_syndrome_in_patients_receiving_first-line_capecitabine_plus_bevacizumab_for_HER2-negative_metastatic_breast_cancer. [Acesso em 30/09/2018].
20. Yap YS, Kwok LL, Syn N, Chay WY, Chia JWK, Tham CK, et. al. Predictors of Hand-Foot Syndrome and Pyridoxine for Prevention of Capecitabine-Induced Hand-Foot Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(11):1538-45. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28715540>. [Acesso em 30/09/2018].

21. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25261162>. [Acesso em 01/10/2018].
22. Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer*. 2014;22(7):1999-2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24728618>. [Acesso em 23/09/2018].
23. Uchima Y, Nishii T, Iseki Y, Ishii M, Hiramatsu S, Iwauchi T, et. al. Retrospective analysis of capecitabine and oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as a first-line treatment for Japanese patients with metastatic colorectal cancer. *Mol Clin Oncol*. 2014; 2(1): 134–38. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3915698>. [Acesso em 02/11/2018].
24. Chiu J, Tang V, Leung R, Wong H, Chu KW, Poon J, Epstein RJ, Yau T. Efficacy and tolerability of adjuvant oral capecitabine plus intravenous oxaliplatin (XELOX) in Asian patients with colorectal cancer: 4-year analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;14(11):6585-90. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24377572>. [Acesso em 14/09/2018].
25. Kim CA, Spratlin JL, Armstrong DE, Ghosh S, Mulder KE. Efficacy and safety of single agent or combination adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon cancer: a Canadian cancer institute experience. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(3):199-206. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25088184>. [Acesso em 14/09/2018].
26. Zedan AH, Hansen TF, Fex Svenningsen A, Vilholm OJ. Oxaliplatin induced neuropathy in colorectal cancer: many questions with few answers. *Clin Colorectal Cancer*. 2014;13(2):73–80. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24365057>. [Acesso em 20/10/2018].
27. Pulvers JN, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(6):345-355. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28653815>. Acesso em 20/10/2018.
28. Kokotis P, Schmelz M, Kostouros E, Karandreas N, Dimopoulos MA. Oxaliplatin-Induced Neuropathy: A Long-Term Clinical and Neurophysiologic Follow-Up Study. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(3):e133-40. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038553>. [Acesso em 30/08/2018].

29. Tsuruta A, Yamashita K, Tanioka H, Tsuji A, Inukai M, Yamakawa T, et. al. Feasibility of sequential adjuvant chemotherapy with a 3-month oxaliplatin-based regimen followed by 3 months of capecitabine in patients with stage III and high-risk stage II colorectal cancer: JSWOG-C2 study. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:3827–35. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5125792>. [Acesso em 14/08/2018].
30. Han JW, Han S. Type of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, influencing factors, and functional status. *Iran J Public Health.* 2015;44(12):1701-3. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4724744>. [Acesso em 14/08/2018].
31. Altaf R, Lund Brixen A, Kristensen B, Nielsen SE. Incidence of cold induced peripheral neuropathy and dose modification of adjuvante oxaliplatin-based chemotherapy for patients with colorectal cancer. *Oncology.* 2014;87(3):167–72. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25012613>. [Acesso em 14/10/2018].
32. Pachman DR, Qin R, Seisler D, Smith EM, Kaggal S, Novotny P, et.al. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505). *Support Care Cancer.* 2016;24(12):5059-68. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27534963>. [Acesso em 03/09/2018].
33. Van Erning FN, Janssen-Heijnen MLG, Wegdam JA, Slooter GD, Wijsman JH, Vreugdenhil A, et. al. The Course of Neuropathic Symptoms in Relation to Adjuvant Chemotherapy Among Elderly Patients With Stage III Colon Cancer: A Longitudinal Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(3):195-203. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27756521>. [Acesso em 21/10/2018].
34. Zanzville NR, Nudelman KNH, Smith DJ, Von Ah D, McDonald BC, Champion VL, et.al. Evaluating the impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN-sx) on perceived ability to work in breast cancer survivors during the first year post-treatment. *Support Care Cancer.* 2016; 24(11):4779–89. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5031751>. [Acesso em 05/09/2018].
35. Mathias HMC, Machado MCM, Rodrigues AC. Neuropatia Periférica em Pacientes com Câncer Colorretal em Tratamento com Oxaliplatina. *Rev Neurocienc* 2013;21(3):435-48.
36. Bennett BK, Park SB, Lin CS, Friedlander ML, Kiernan MC, Goldstein D. Impact of oxaliplatin-induced neuropathy: a patient perspective. *Support Care Cancer.* 2012 Nov;20(11):2959-67. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426503>. Acessado em: 13/09/2018
37. Driessen CM, Kleine-Bolt KM, Vingerhoets AJ, Mols F, Vreugdenhil G. Assessing the impact of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer

patients. Support Care Cancer. 2012;20(4):877-81. Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22160655>. [Acesso em 08/05/2018].