

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

**Validação do Questionário QLQ-CIPN20 para o Português do Brasil e  
avaliação das suas propriedades de medida em pacientes com câncer de  
mama e ginecológico em tratamento com quimioterapia neurotóxica**

Milena Trudes de Oliveira Caires

Orientadora: Profa Dra Simone Dal Corso

São Paulo – SP

2022

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Reabilitação

**Validação do Questionário QLQ-CIPN20 para o Português do Brasil e  
avaliação das suas propriedades de medida em pacientes com câncer de  
mama e ginecológico em tratamento com quimioterapia neurotóxica**

Dissertação apresentada ao Programa de  
Pós-graduação em Ciências da  
Reabilitação, da Universidade Nove de  
Julho, como requisito parcial para a  
obtenção do título de Mestre

Orientadora: Profa Dra Simone Dal Corso

São Paulo – SP

2022

Caires, Milena Trudes de Oliveira.

Validação do questionário QLQ-CIPN20 para o português do Brasil e avaliação das suas propriedades de medida em pacientes com câncer de mama e ginecológico em tratamento com quimioterapia neurotóxica. / Milena Trudes de Oliveira Caires. 2022.

156 f.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, 2022.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Simone Dal Corso

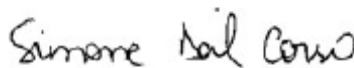
São Paulo, 02 de dezembro de 2022.

**TERMO DE APROVAÇÃO**

Aluno(a): MILENA TRUDES DE OLIVEIRA CAIRES

Título da Dissertação: "Validação do Questionário QLQ-CIPN20 para o Português do Brasil e Avaliação das Suas Propriedades de Medida Em Pacientes Com Câncer de Mama e Ginecológico Em Tratamento Com Quimioterapia Neurotóxica"

Presidente: PROFA. DRA. SIMONE DAL CORSO



Membro: PROF. DR. CID ANDRÉ FIDELIS DE PAULA GOMES



Membro: PROFA. DRA. LAURA FERREIRA DE REZENDE FRANCO



Dedico o presente trabalho à minha família, em especial ao meu marido Luiz Fernando que me impulsiona a realizar meus sonhos profissionais, com muito companheirismo e respeito e me dá todo suporte com nossas filhas Valentina e Antonella às quais sou grata pela paciência nos meus momentos de ausência e por trazerem tanta alegria e luz à minha vida. Dedico ainda aos meus pais Marilze e Reinaldo, pilares na minha formação como ser humano, pelos ensinamentos, exemplos e oportunidade de estudo, em especial ao meu pai que não teve a oportunidade de presenciar essa conquista e aos meus irmãos Adriana e Guilherme, cunhados (José Eduardo e José Edson) e cunhadas (Luciana, Cristiane, Rosana e Beatriz) pelo apoio, torcida e incentivo ao meu crescimento profissional. Dedico também aos meus amigos, sejam àqueles de longa data ou àqueles mais recentes, que sempre vibram com as minhas conquistas.

Agradeço primeiro à Deus por me dar essa oportunidade e às pacientes e seus familiares pela participação na pesquisa de forma voluntária. Serei eternamente grata à minha orientadora Simone Dal Corso pelos ensinamentos, conhecimento, paciência, disponibilidade, inspiração, ética, motivação e conselhos, sempre me impulsionando de forma otimista e delicada. Agradeço às minhas amigas de trabalho Jeane e Paula que sempre ajudaram no meu crescimento profissional e estão comigo todos os dias dividindo a rotina de trabalho. Agradeço à amiga Márcia Assis uma das minhas grandes inspirações que sempre me encorajou a evoluir profissionalmente. Agradeço também à minha amiga Grasiani Breggue por plantar a sementinha da pesquisa e me indicar na Universidade. Por fim, agradeço a todos os meus professores desde o ensino básico, passando pela Graduação, Pós-Graduações e professores da UNINOVE que sempre acrescentaram conhecimento na minha vida e, de forma especial e *in memoriam* ao professor Paulo de Tarso que acreditou no meu projeto de pesquisa e me deu a oportunidade de ingressar na UNINOVE.

*“Hoje pode ser que a tempestade te alcance o coração ameaçando-te o ideal. Ainda assim, não te esqueças, amanhã será um novo dia”*

Meimei

(Mensagem “Confia sempre” psicografada por Chico Xavier)

## **RESUMO**

**Introdução:** O questionário QLQ-CIPN20 é um instrumento elaborado para pacientes com NPIQ utilizado internacionalmente, mas não validado no Brasil. **Objetivo:** Investigar as propriedades de medida do QLQ-CIPN20 para o Português do Brasil. **Material e métodos:** Foram recrutadas mulheres em um Centro de Referência em Oncologia. O QLQ-CIPN20 foi aplicado em dois momentos (com intervalo de 6 a 21 dias), randomizados, de maneira presencial e por telefone. Também foram aplicados os questionários de dor McGill, de dor neuropática 4 (DN4) e de qualidade de vida, o *Quality of Life C30* (QLQ-C30) e foi realizado o teste timed up go (TUG). A consistência interna foi testada pelo alpha de Cronbach, a confiabilidade pelo coeficiente de correlação intraclass (CCI), a validade discriminante pelo Mann Whitney e a validade convergente pela correlação de Spearman. O *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) foi utilizado para diferenciar as pacientes com e sem NPIQ. **Resultados:** Cento e noventa mulheres em tratamento por câncer de mama ou ginecológico participaram do estudo, 49,4% com NPIQ de acordo com o CTCAE. A consistência interna foi de 0,87 e a confiabilidade foi de 0,76 (95% IC 0,70 – 0,82,  $p < 0,01$ ). O questionário QLQ-CIPN20 foi capaz de discriminar as pacientes com e sem NPIQ [20,5 (11 - 37) versus 6 (2 - 11) respectivamente ( $p < 0,01$ )]. A correlação entre o QLQ-CIPN20 foi positiva em relação ao DN4, ao McGill e escala de sintomas do QLQ-C30 e negativa em relação às de funcionalidade e de saúde global do QLQ-C30 ( $p < 0,05$ ). Houve correlação entre o TUG com a subescala de membros inferiores e pontuação total do QLQ-CIPN20 nas pacientes com NPIQ ( $r = 0,36$  e  $0,29$ , respectivamente;  $p < 0,05$  para ambos). O efeito teto foi nulo e o efeito chão esteve presente na subescala autonômica das pacientes com NPIQ. **Conclusão:** O questionário QLQ-CIPN20 apresentou propriedades psicométricas adequadas e pode ser aplicado na prática clínica.

**PALAVRAS-CHAVES:** Validação de questionário, Polineuropatia, Quimioterapia



## **ABSTRACT**

**Introduction:** The QLQ-CIPN20 questionnaire is an instrument developed for patients with CIPN used internationally, but not validated in Brazil. **Objective:** To investigate the measurement properties of the QLQ-CIPN20 for Brazilian Portuguese. **Material and methods:** Women were recruited from an Oncology Reference Center. The QLQ-CIPN20 was applied in two moments (with an interval of 6 to 21 days), randomized, in person and by telephone. The McGill pain, neuropathic pain 4 (DN4) and quality of life questionnaires, the Quality of Life C30 (QLQ-C30) and the timed up go test (TUG) were also applied. Internal consistency was tested by Cronbach's alpha, reliability by intraclass correlation coefficient (ICC), discriminant validity by Mann Whitney and convergent validity by Spearman correlation. The Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) was used to differentiate patients with and without CIPN. **Results:** One hundred and ninety women undergoing treatment for breast or gynecological cancer participated in the study, 49.4% with CIPN according to the CTCAE. Internal consistency was 0.87 and reliability was 0.76 (95% CI 0.70 – 0.82,  $p < 0.01$ ). The QLQ-CIPN20 questionnaire was able to discriminate patients with and without CIPN [20.5 (11 - 37) versus 6 (2 - 11) respectively ( $p < 0.01$ )]. The correlation between the QLQ-CIPN20 was positive in relation to the DN4, the McGill and the symptoms scale of the QLQ-C30 and negative in relation to the functionality and overall health of the QLQ-C30 ( $p < 0.05$ ). There was a correlation between the TUG and the lower limbs subscale and the total QLQ-CIPN20 score in CIPN patients ( $r = 0.36$  and  $0.29$ , respectively;  $p < 0.05$  for both). The ceiling effect was null and the floor effect was present in the autonomic subscale of CIPN patients. **Conclusion:** The QLQ-CIPN20 questionnaire showed adequate psychometric properties and can be applied in clinical practice.

**Keywords:** Questionnaire validation, Polyneuropathy, Chemotherapy

## **SUMÁRIO**

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>1.1 <u>Dados epidemiológicos do Câncer</u>.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2 <u>Tratamento oncológico</u>.....</b>	<b>19</b>
<b>1.2.1 Tratamento cirúrgico.....</b>	<b>28</b>
<b>1.2.2 Quimioterapia.....</b>	<b>31</b>
<b>1.2.3 Radioterapia.....</b>	<b>34</b>
<b>1.2.4 Hormonioterapia.....</b>	<b>37</b>
<b>1.2.5 Terapia Alvo.....</b>	<b>37</b>
<b>1.2.6 Imunoterapia.....</b>	<b>39</b>
<b>1.3 <u>Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia</u>.....</b>	<b>44</b>
<b>1.3.1 <u>Quadro clínico da NPIQ</u>.....</b>	<b>47</b>
<b>1.4 <u>Classificação da NPIQ</u>.....</b>	<b>49</b>
<b>1.5 <u>Questionário QLQ-CIPN20</u>.....</b>	<b>54</b>
<b>1.6 <u>Propriedades de medidas do questionário QLQ-CIPN20</u>.....</b>	<b>58</b>
<b>1.7 <u>Avaliação da Qualidade de Vida</u>.....</b>	<b>65</b>
<b>1.8 <u>Dor oncológica</u>.....</b>	<b>67</b>
<b>1.8.1 <u>Questionários que avaliam dor</u>.....</b>	<b>70</b>
<b>1.8.1.1 Questionário de Dor McGill.....</b>	<b>71</b>
<b>1.8.1.2 Questionário de Dor Neuropática 4 (DN4) .....</b>	<b>74</b>
<b>1.9 Teste Funcional.....</b>	<b>76</b>

1.9.1 Teste <i>Timed Up and Go</i> (TUG).....	77
2. JUSTIFICATIVA .....	81
3. OBJETIVOS.....	82
4. HIPÓTESE.....	83
5. METODOLOGIA.....	84
5.1. <u>Tipo de estudo</u> .....	84
5.2. <u>Local do estudo</u> .....	84
5.3. <u>Aspectos éticos</u> .....	84
5.4. <u>População de estudo</u> .....	84
5.4.1. Critérios de inclusão.....	84
5.4.2. Critérios de exclusão .....	85
5.5. <u>Procedimentos</u> .....	85
5.5.1. Validação e Reprodutibilidade.....	85
4.5.2 Diagnóstico da NPIQ .....	86
5.5.3 Aplicação dos demais questionários.....	87
5.6. Tamanho da amostra.....	87
5.7. Análise estatística.....	87
6. RESULTADOS .....	91
7. DISCUSSÃO.....	111
8. CONCLUSÃO.....	118
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	119

## **ANEXOS**

Parecer Consubstanciado do CEP.....	135
Autorização para a Validação da versão brasileira do QLQ-CIPN20.....	137
Termo de consentimento livre e esclarecido.....	139
Ficha de Coleta de dados.....	143

## **APÊNDICES**

Escala de Graduação CTCAE – V5.....	146
Questionário EORTC QLQ-CIPN20 – versão inglês.....	147
Questionário EORTC QLQ-CIPN20 – versão português.....	149
Questionário EORTC QLQ-C30 (versão 3.0) .....	151
McGill.....	153
DN4.....	155
Mini Exame do Estado Mental (MEEM).....	156

## **LISTA DE FIGURAS**

FIGURA 1 Incidência e Mortalidade na população feminina padronizadas por idade de acordo com atlas/muito altas taxas do índice de desenvolvimento humano (HDI) dos países versus taxas baixas/médias dos 15 cânceres mais comuns no mundo

FIGURA 2 Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma

FIGURA 3 Classificação TMN do câncer de mama

FIGURA 4 Classificação do Carcinoma de Colo de Útero pela FIGO

FIGURA 5 Estadiamento do câncer de colo de útero

FIGURA 6 Estadiamento do câncer de endométrio

FIGURA 7 Prognóstico de acordo com o perfil imuno-histoquímico

FIGURA 8 Tumores Epiteliais de Ovário

FIGURA 9 Sintomas da neuropatia periférica distribuídos entre negativos, positivos e autonômicos

FIGURA 10 Relação entre as propriedades de medida de acordo com o COSMIN

FIGURA 11 Classificação da Dor Oncológica Crônica de acordo com a IASP

FIGURA 12 Interação entre os diferentes indicadores da sensação de dor

FIGURA 13 Esquema de execução do TUG

FIGURA 14 Fluxograma do processo de recrutamento da coleta de dados até inclusão na análise estatística

FIGURA 15 Distribuição da escolaridade

FIGURA 16 Distribuição da doença oncológica de acordo com o estadiamento

FIGURA 17 Distribuição da doença oncológica de acordo com a imuno-histoquímica

FIGURA 18 Gráfico de dispersão das correlações de Spearman ( $r$ ) entre a pontuação total do QLQ-CIPN20 e o questionário DN4 distribuídos entre participantes sem e com NPIQ

FIGURA 19 Gráfico de dispersão das correlações de Spearman ( $r$ ) entre a pontuação total do QLQ-CIPN20 e o questionário McGill (número de domínios – McGill e pontuação dos sintomas – McGill\_ST) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ

FIGURA 20 Gráfico de dispersão das correlações de Spearman ( $r$ ) entre a pontuação total do QLQ-CIPN20 e o TUG\_M (melhor tempo) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ

FIGURA 21 Gráfico de dispersão das correlações de Spearman ( $r$ ) entre a pontuação total do QLQ-CIPN20 e o questionário QLQ-C30 (escalas de funcionalidade, sintomas e saúde global) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ

## **LISTA DE TABELAS**

TABELA 1 Características físicas das pacientes da amostra

TABELA 2 Características da doença oncológica das pacientes da amostra

TABELA 3 Características do tratamento quimioterápico das pacientes da amostra

TABELA 4 Características da NPIQ presentes nesta amostra

TABELA 5 Confiabilidade: consistência interna (alpha de Cronbach) e reprodutibilidade (CCI) das questões do QLQ-CIPN20

TABELA 6: Confiabilidade: consistência interna (alpha de Cronbach) e reprodutibilidade (CCI) da pontuação total do QLQ-CIPN20 e das subescalas sensorial (CIPN\_S), motora (CIPN\_M), autonômica (CIPN\_A), de membros superiores (CIPN\_SU) e de membros inferiores (CIPN\_IN) em relação à coleta 1 e coleta 2 e em relação à coleta presencial e por telefone

TABELA 7 Respostas do QLQ-CIPN20 das participantes distribuídas por questão

TABELA 8: Medianas das pontuações total do QLQ-CIPN20 e suas subescalas sensorial, motora, autonômica, de membros superiores e de membros inferiores

TABELA 9 Medianas e intervalos interquartis da pontuação total do QLQ-CIPN20 divididos entre pacientes sem e com NPIQ

TABELA 10 Medianas e intervalos interquartis das pontuações dos questionários: DN4, McGill (número de domínios e pontuação dos sintomas), TUG\_M (melhor tempo) e QLQ-C30 (escalas de funcionalidade, sintomas e saúde global) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ

TABELA 11 Correlação de Spearman (r) entre a pontuação total presencial do QLQ-CIPN20 e os questionários: DN4, McGill (número de domínios e pontuação dos sintomas), TUG\_M (melhor tempo) e TUG\_M em relação à subescla de membros inferiores (QLQ\_CIPN\_IN) e QLQ-C30 (escalas de funcionalidade, sintomas e saúde global) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ

TABELA 12: Efeitos chão e teto das coletas 1 e 2 obtidos nas pontuações total e das subescalas sensorial (CIPN\_S), motora (CIPN\_M), autonômica (CIPN\_A), de membros superiores (CIPN\_SU) e de membros inferiores (CIPN\_IN) englobando toda a amostra

TABELA 13: Efeitos chão e teto das coletas 1 e 2 obtidos nas pontuações total e das subescalas sensorial (CIPN\_S), motora (CIPN\_M), autonômica (CIPN\_A), de membros superiores (CIPN\_SU) e de membros inferiores (CIPN\_IN) considerando apenas pacientes com NPIQ

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 Resumo das medidas psicométricas do Questionário QLQ-CIPN20 testadas na Europa (questionário original), Estados Unidos, China, Arábia, Holanda, Coreia e Tailândia

QUADRO 2 Interpretação da intensidade das correlações

## LISTA DE ABREVIATURAS/SIGLAS

INCA – Instituto Nacional do Câncer

HPV – papilomavírus humano

OMS – Organização Mundial de Saúde

AJCC – Comitê Conjunto Americano de Câncer

FIGO – Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

ESGO – Sociedade Europeia de Ginecologia Oncológica

ESTRO – Sociedade Europeia de Radioterapia e Oncologia

ESP – Sociedade Europeia de Patologia

PARP – poli adenosina difosfato-ribose polimerase

VEGFR – fator de crescimento endotelial

FDA – *Food and Drug Administration*

NPIQ – neuropatia periférica induzida pela quimioterapia

ASCO – Sociedade Americana de Oncologia Clínica

CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

AVD – atividade de vida diária

PRO – *patient-reported outcome*

EORTC – *European Organization for Research and Treatment of the Cancer*

QLQ – *Quality of Life Questionnaire*

QLQ-C30 – *Quality of life Questionnaire – C30*

CIPN20 – *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Twenty-item scale*

QLQ-CIPN20 - *Quality of Life Questionnaire- Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Twenty-item scale*

FACT-GOG-Ntx – *Functional Assessment of Cancer-Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity*

TNS – *Total Neuropathy Score*

IMC – índice de massa corpórea

DMCD – diferença mínima clinicamente detectável

COSMIN – *Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments*

CCI – coeficiente de correlação intraclassa

EPM – erro padrão de medida

DMD – diferença mínima detectável

DN4 – Questionário de Dor Neuropática

TUG – *Timed up and go*

IASP – *International Association for the Study of Pain*

EVA – escala visual analógica

LANSS – *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale*

NPQ – *Neuropathic Pain Questionnaire*

DP – desvio padrão

seg – segundos

CRSM – Centro de Referência da Saúde da Mulher

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

QLQ-C30\_S – escala de sintomas do *Quality of life Questionnaire – C30*

QLQ-C30\_F – escala funcional do *Quality of life Questionnaire – C30*



QLQ-C30\_ESG – escala de saúde global do *Quality of life Questionnaire – C30*

McGill\_ST – Pontuação de sintomas do questionário de Dor McGill

TUG\_M – melhor tempo do teste *Timed up and go*

IC – intervalo de confiança

QLQ-CIPN20\_S – escala sensorial do *Quality of Life Questionnaire- Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Twenty-item scale*

QLQ-CIPN20\_M – escala motora do *Quality of Life Questionnaire- Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Twenty-item scale*

QLQ-CIPN20\_A – escala autonômica do *Quality of Life Questionnaire- Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Twenty-item scale*

QLQ-CIPN20\_SU – escala de membros superiores do *Quality of Life Questionnaire- Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Twenty-item scale*

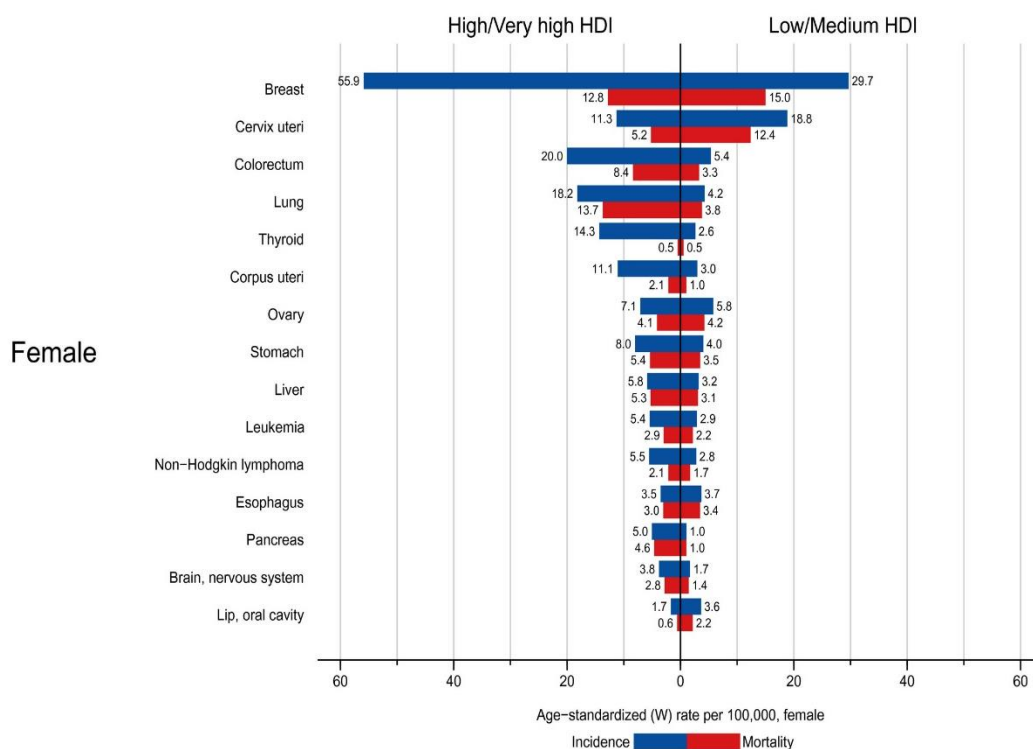
QLQ-CIPN20\_IN – escala de membros inferiores do *Quality of Life Questionnaire- Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Twenty-item scale*

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Dados epidemiológicos do Câncer


O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo e sua incidência e mortalidade vem aumentando devido a alguns fatores como: envelhecimento, crescimento populacional, mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico.<sup>1</sup> A estimativa mundial de 2018 foi de 18 milhões de casos novos de câncer.<sup>2</sup> Com o avanço de técnicas de diagnóstico e tratamentos, estima-se que a prevalência de casos de câncer no mundo com cinco anos do diagnóstico seja de 6.875.099 segundo dados da GLOBOCAN 2018.<sup>2</sup>

Nos Estados Unidos, dados projetados para 2020 revelam a previsão de 1.806.590 casos novos de câncer para o país, sendo os mais prevalentes de próstata, pulmão e colorretal em homens e mama, pulmão e colorretal em mulheres. O câncer de mama representou 30% dos casos em mulheres (279.100). Em relação à mortalidade, estimam-se 606.520 óbitos causados por doenças oncológicas (1600 mortes/dia). Embora a mortalidade ainda seja elevada, a sobrevivência de pessoas com câncer vem aumentando devido ao avanço dos tratamentos da doença de base assim como o controle das metástases.<sup>3</sup> A incidência e mortalidade no mundo referente ao sexo feminino e local do câncer encontram-se na Figura 1.



**FIGURA 1: Incidência e Mortalidade na população feminina padronizadas por idade de acordo com altas/muito altas taxas do índice de desenvolvimento humano (HDI) dos países versus taxas baixas/médias dos 15 cânceres mais comuns no mundo – GLOBOCAN 2020 <sup>4</sup>**

No Brasil, a estimativa de casos novos de câncer para cada ano do triênio 2020-2022 é de 625 mil casos, sendo distribuídos principalmente nos seguintes órgãos: pele não melanoma (117 mil), mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil).<sup>1</sup> Já para o triênio 2022 – 2025 a estimativa é de 704 mil para cada ano com o câncer de mama predominante nas mulheres, após o câncer de pele não melanoma, sendo esperados 74 mil novos casos por ano.<sup>1</sup> A Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma encontra-se na Figura 2. A incidência de câncer entre adultos maiores de 65 anos terá um aumento de até 2,3 milhões em 2030 e o número de sobreviventes maiores de 65 anos aumentará até 1,9 milhões em 2040.<sup>3</sup>

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Óvário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

\*Números arredondados para múltiplos de 10.

**FIGURA 2: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma (INCA)<sup>1</sup>**

Os fatores de risco para câncer de mama são: predisposição genética, uso de estrogênios, exposição à radiação ionizante, baixa paridade ou nuliparidade, presença de mama densa, história de hiperplasia atípica, obesidade, consumo de álcool e dieta.<sup>5</sup> A idade avançada também é fator predisponente porém, um quarto das pacientes apresentam a doença antes dos 50 anos e menos de 5% antes dos 35 anos.<sup>5</sup>

O diagnóstico precoce do câncer de mama através da mamografia de rastreamento é um importante aliado na redução da mortalidade, especialmente para mulheres entre 50 a 69 anos sendo este benefício mais limitado em mulheres entre 40 e 49 anos.<sup>5</sup> Nos Estados Unidos, mais da metade dos casos de câncer de mama são diagnosticados pela mamografia e um terço a partir da palpação de nódulos mamário.<sup>6</sup> Outros achados clínicos menos frequentes podem ser nódulos axilares, retração do mamilo, assimetria das mamas, eritema e retração de pele ou aspecto “casca de laranja”.<sup>6</sup> Além disso, o tratamento da doença em estágio inicial tende a ser menos agressivo com menor probabilidade de toxicidades e comorbidades.

Neste trabalho os cânceres ginecológicos que serão abordados são os mais frequentes: colo de útero, endométrio e ovário. De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência prevista para cada ano do triênio 2020-2022, ilustrada na Figura 2, para câncer ginecológico é 16.590 de colo de útero, 6650 de ovário e 6540 de endométrio ocupando, respectivamente, o terceiro, sétimo e oitavo lugares em incidência dos tumores femininos.

O câncer de colo de útero representa o quarto mais comum no mundo sendo diagnosticados em 2018, 570 mil casos com 311 mil mortes.<sup>7</sup> O rastreamento com a citologia oncológica através do Papanicolau é um fator importante no diagnóstico precoce do câncer de colo de útero e é influenciado por fatores sociodemográficos e socioeconômicos.<sup>7</sup> A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) é o principal fator de risco do câncer de colo de útero, em especial os tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58, sendo os tipos 16 e 18 responsáveis por 95% dos casos.<sup>7,8</sup> Atualmente, os tipos conhecidos como de alto grau são cobertos por vacina disponível desde 2006, com eficácia de 97% na prevenção do HPV e é recomendada para crianças de 11 a 12 anos.<sup>7</sup>

A mortalidade por este câncer no mundo é maior em países mais pobres em comparação aos mais ricos.<sup>8</sup> Foi demonstrado um aumento risco de mortalidade em 19% de mulheres negras em comparação com mulheres brancas considerando as mesmas condições de idade, tratamento, estadiamento e histologia e essa discrepância torna-se mais acentuada com o avanço da idade.<sup>7</sup> Essa mortalidade está frequentemente relacionada à progressão da doença local causando sequelas importantes como obstrução uretral, dores e fístulas.<sup>8</sup>

O câncer de endométrio é o sexto tumor mais frequente no mundo e o tumor ginecológico mais prevalente com 417.367 novos casos em 2020 e 97.370 mortes, diferente do que ocorre no Brasil onde é o oitavo mais incidente entre as mulheres e o terceiro ginecológico.<sup>9,10</sup> A maior parte é diagnosticada em estágio inicial (67%) com

sobrevida em 5 anos de aproximadamente 80%.<sup>9</sup> Seu rastreamento é realizado através de ultrassonografia transvaginal, recomendado apenas para pacientes de alto risco (pacientes com Síndrome de Lynch, doença autossômica dominante que prejudica o reparo do DNA), e o diagnóstico é realizado através de biópsia.<sup>10</sup> A ressonância nuclear magnética e o congelamento intraoperatório são os meios mais adequados para avaliar a profundidade do comprometimento do miométrio e o envolvimento do colo.<sup>10</sup>

O câncer de ovário é o sexto tumor mais frequente nas mulheres com a maior mortalidade entre os tumores ginecológico em parte causada pelo diagnóstico em estágio avançado.<sup>11</sup> É a quinta causa de morte por câncer entre as mulheres.<sup>12</sup> Os fatores de risco relacionados ao câncer de ovário estão relacionados aos fatores reprodutivos como nuliparidade e gestação após os 35 anos, menarca precoce e menopausa tardia ou predisposição genética como a mutação do BRCA1 e BRCA2 e síndrome de Lynch.<sup>13</sup>

## **1.2 Tratamento oncológico**

A escolha da melhor estratégia de tratamento oncológico está diretamente relacionada ao estadiamento da doença no momento do diagnóstico, idade do paciente, comorbidades pré-existentes e desejo do paciente, que deve ser informado em relação aos riscos e benefícios dos procedimentos propostos.<sup>14,15</sup> O planejamento deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar considerando o prognóstico e fatores preditivos para cada intervenção como o desfecho oncológico, morbidades e qualidade de vida.<sup>16</sup>

O estadiamento do câncer é realizado através da classificação internacional da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da oitava edição do Comitê Conjunto Americano de Câncer (AJCC)<sup>5,17,18</sup>, conhecido como sistema de Classificação TMN, que apresenta uma graduação específica para cada sítio primário da doença.<sup>19</sup> Neste sistema de estadiamento, o T representa o tamanho do tumor, o N o comprometimento dos linfonodos locais/regionais e o M a presença de metástase à distância.<sup>17,19</sup> A classificação pelo sistema de TMN no pós-operatório deve considerar, além do diâmetro máximo do tumor removido, a quantidade de tumor e a presença de micro e/ou macrometástases linfonodais.<sup>5</sup>

A combinação dos componentes do TMN gera grupos de estadiamento que variam de I a IV sendo tumores classificados como I com menor gravidade e tumores

com estadiamento IV sempre apresentam metástase à distância independente do T e do N.<sup>19</sup>

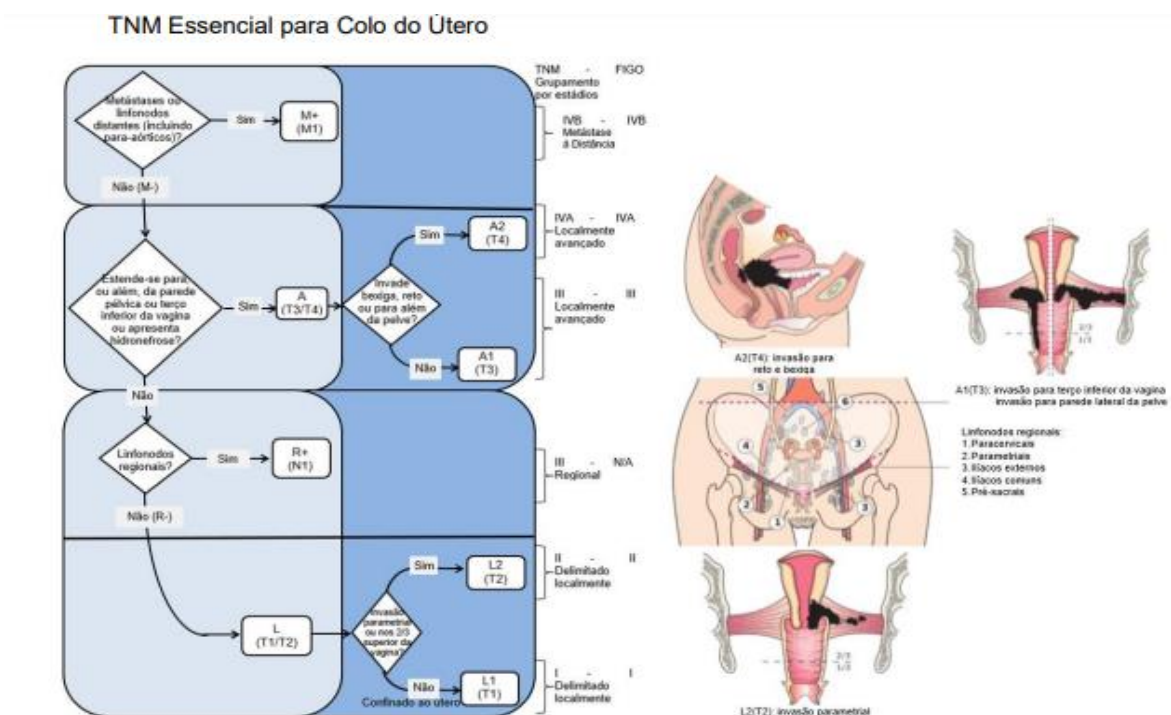
A Figura 3 demonstra o estadiamento do câncer de mama de acordo com seu TMN, as Figuras 4 e 5 representam o estadiamento do câncer de colo de útero e a Figura 6 representa o estadiamento do câncer de endométrio, de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria (FIGO)

Classificação clínica do câncer de mama pelo sistema TNM	
<b>T - Tumor</b>	
TX	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ: carcinoma intraductal ou carcinoma lobular in situ ou doença de Paget da papila sem tumor
T1	Tumor com 2 cm ou menos em sua maior dimensão
T1a	tumor com 0,5 cm ou menos em sua maior dimensão
T1b	tumor com mais de 0,5 cm e até 1 cm em sua maior dimensão
T1c	tumor com mais de 1 cm e até 2 cm em sua maior dimensão
T2	Tumor com mais de 2 cm e até 5 cm em sua maior dimensão
T3	Tumor com mais de 5 cm em sua maior dimensão
T4	Tumor de qualquer tamanho; com extensão direta à parede torácica ou à pele
T4a	extensão para parede torácica
T4b	edema (incluindo peau d'orange) ou ulceração da pele da mama ou nódulos cutâneos satélites, confinados à mesma mama
T4c	T4a e T4b associados
T4d	carcinoma inflamatório
<b>N - Linfonodais regionais</b>	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados (por ex. foram removidos previamente)
N0	Ausência de metástases nos linfonodos regionais
N1	Metástase em linfonodo(s) axilar(es) homolateral (is) móvel (is)
N2	Metástase nos linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros ou a outras estruturas
N3	Metástase nos linfonodos da cadeia mamária interna homolateral
<b>M - Metástases a distância</b>	
MX	A presença de metástases a distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metástases a distância
M1	Metástases a distância (incluindo as metástases nos linfonodos supraclaviculares)

FIGURA 3: Classificação TMN do câncer de mama <sup>20</sup>

Estágios da FIGO	
0	• Carcinoma <i>in situ</i>
I	• Carcinoma limitado ao colo (a extensão ao corpo deve ser desprezada)
Ia	• Carcinoma invasor pré-clínico, diagnosticado somente pela microscopia
Ia 1	• Invasão microscópica mínima do estroma
Ia 2	• Tumor com componente invasor de 5 mm ou menos, com profundidade tomada da base do epitélio, e 7 mm ou menos, com extensão horizontal
Ib	• Tumor maior que T1a2
II	• Carcinoma invadindo além do colo, mas não atingindo a parede pélvica e/ou comprometendo o terço inferior da vagina
IIa	• Sem invasão parametrial
IIb	• Com invasão parametrial
III	• Carcinoma estendendo-se à parede pélvica e/ou comprometendo o terço inferior da vagina e/ou causando hidronefrose ou rim não-funcionante
IIIa	• Tumor comprometendo o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
IIIb	• Tumor estendendo-se à parede pélvica e/ou causando hidronefrose ou rim não-funcionante
IVa	• Tumor invadindo a mucosa da bexiga ou reto e/ou estendendo-se além da pélvis verdadeira <b>Nota:</b> A presença de edema bolhoso não é evidência para se classificar o tumor como T4.
IVb	• Metástases à Distância

**FIGURA 4: Classificação do Carcinoma de Colo de Útero pela FIGO**  
(Fonte:UICC.1989)





A Sociedade Europeia de Ginecologia Oncológica (ESGO), a Sociedade Europeia de Radioterapia e Oncologia (ESTRO) e a Sociedade Europeia de Patologia (ESP) publicaram um *guideline* com o estadiamento pelo TNM incluindo informações clínicas, histopatológicas e de imagem do local, linfonodos e doença à distância para melhor estadiamento do câncer de colo de útero<sup>16</sup> e, a partir daí, foram incluídos no FIGO de 2018 achados de imagem e presença de doença linfonodal<sup>16,21</sup>. Desta forma, o estadiamento do câncer de colo de útero deve conter a infiltração tumoral das áreas adjacentes como vagina, paramétrio, parede pélvica, ureter, bexiga e reto.<sup>21</sup>

O câncer de endométrio também é classificado pela FIGO considerando o sistema TMN e o estadiamento de I a IVB.<sup>10</sup> A partir desta classificação, pode ser estratificado em baixo risco, risco intermediário, risco intermediário alto, alto risco e avançados. O baixo risco refere-se a tumores em estágio I, graus 1-2 com menos de 50% de invasão do miométrio sem invasão angiolinfática. O risco intermediário engloba tumores em estágio I, graus 1-2 com comprometimento maior ou igual a 50% ainda sem invasão angiolinfática enquanto o alto risco intermediário compõe tumores em estágio I, grau 3 com menos de 50% de comprometimento independente da invasão angiolinfática ou em estágio I graus 1-2 com invasão angiolinfática. Tumores de alto risco são caracterizados por estágio I, grau 3 com mais de 50% de comprometimento do miométrio independente da invasão angiolinfática, estágio II, estágio III endometrióide sem doença residual ou não endometrial (seroso ou células claras ou carcinoma indiferenciado ou carcinosarcoma).<sup>9</sup> Os casos localmente avançados são aqueles em estágio III e IV ainda confinados na pelve.<sup>9</sup> O estágio IVB refere-se à doença com metástase à distância incluindo implantes em peritônio e cavidade abdominal alta.<sup>9</sup>

## Estadiamento FIGO – AJCC 2009

	Descrição
<b>Estadio I</b>	<b>Tumor confinado ao corpo uterino</b>
IA	Invasão ausente ou menos de metade do miométrio
IB	Invasão de mais da metade do miométrio
<b>Estadio II</b>	<b>Invasão do estroma cervical, sem extensão além do útero</b>
<b>Estadio III</b>	<b>Invasão local e /ou regional</b>
IIIA	Invasão da serosa do corpo uterino e/ou anexos
IIIB	Invasão de vagina e/ou paramétrios
IIIC	Invasão de linfonodos pélvicos (IIIC1) ou paraórticos (IIIC2)
IIIC1	Linfonodos pélvicos
IIIC2	Linfonodos paraórticos
<b>IV</b>	<b>Invasão da mucosa vesical e/ou intestinal e/ou à distância</b>
IVA	Invasão da mucosa vesical e/ou intestinal
IVB	Metástase à distância



**FIGURA 6: Estadiamento do câncer de endométrio** (Extraída em 28/03/2022 da internet no site [docplayer.com.br/19014681-Quimioterapia-adjuvante-no-cancer-de-endometrio-quando-ha-evidencias-e-quando-combina-la-com-a-radioterapia.html](http://docplayer.com.br/19014681-Quimioterapia-adjuvante-no-cancer-de-endometrio-quando-ha-evidencias-e-quando-combina-la-com-a-radioterapia.html))

O estadiamento do câncer de ovário é cirúrgico, entretanto, exames como ultrassonografia intravaginal, tomografias de abdome e pelve, PET/CT e dosagem do CA-125 são importantes na avaliação inicial da paciente, definição de estratégias de tratamento e aumentar a precisão do estadiamento.<sup>13</sup>

Além do estadiamento obtido pelo sistema TNM, o perfil patológico e molecular dos tumores também é avaliado<sup>17,18</sup>, conduzindo a escolhas de recursos terapêuticos mais específicos de acordo com cada característica, como por exemplo, a presença ou não de receptores hormonais.<sup>22</sup>

Em relação ao exame anatomopatológico de tumores de mama, os dois tipos mais frequentes são o carcinoma sem outras especificações (SOE), anteriormente nomeado de carcinoma ductal invasivo, responsável por 70 a 75% dos casos e carcinoma lobular, presente em 12 a 15% dos casos. Existem outros 18 subtipos morfológicos, porém são raros e representam até 5% dos carcinomas.<sup>5,6</sup>

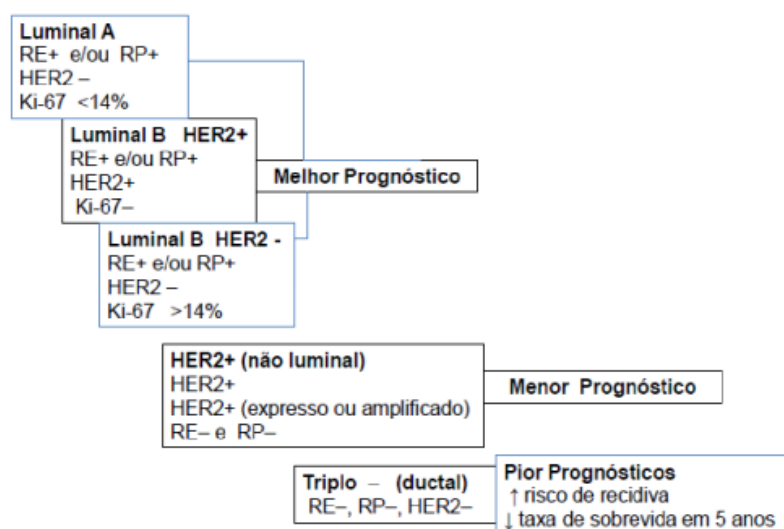
Além da classificação morfológica, atualmente o câncer de mama pode ser subdividido em quatro grandes grupos de acordo com seu perfil biológico (imuno-histoquímica): luminal A, luminal B, Her2 positivo ou superexpresso e triplo negativo.<sup>23,24</sup>

Os luminais apresentam receptores hormonais positivos (estrógeno e/ou progesterona) que, quando ativados, estimulam vias de crescimento oncogênicas,<sup>6</sup> diferindo entre A e B de acordo com o marcador de proliferação Ki67. Considerando este marcador, são classificados como luminal A aqueles com baixa taxa de proliferação (Ki67) e, consequentemente, costumam ser de baixo grau.<sup>5,15</sup> Os tumores luminais representam aproximadamente 70% dos casos de câncer de mama invasivo e são mais comuns em mulheres mais velhas.<sup>6</sup>

Os tumores que apresentam o receptor de fator de crescimento epidérmico humano 2 (Her2) aumentado, são classificados como Her2 positivos ou superexpressos, podendo estar associado à presença de receptores hormonais positivos, onde passa a ser denominado luminal híbrido. Os tumores de subtipo Her2 positivos representam 20% dos casos.<sup>6</sup>

Aqueles tumores que não apresentam receptores hormonais e receptores Her2 positivos são chamados de triplo negativos e representam 15% dos casos.<sup>6</sup> Os tumores de subtipo triplo negativo apresentam alto risco de metástase à distância nos primeiros 3 a 5 anos do diagnóstico e são mais comuns em mulheres jovens, negras ou latinas.<sup>6,23</sup>

A análise do estadiamento da doença e do perfil imunohistoquímico leva a tomada de decisão sobre qual a melhor terapêutica a ser adotada que, na maioria das vezes, é uma combinação de recursos, e direcionam ao prognóstico do paciente.<sup>5,15</sup> A Figura 7 representa um diagrama com as principais características dos subtipos do câncer de mama de acordo com seu perfil imunohistoquímico.



**FIGURA 7: Prognóstico do câncer de mama de acordo com o perfil imunohistoquímico** (Fernandes, APS. Estudo da Expressão Imuno-histoquímica da e-caderina e n-caderina em câncer de mama. Dissertação de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. 2016.)

O exame anatomopatológico e de imunohistoquímica devem ser realizados tanto na biópsia (como diagnóstico) quanto no pós-operatório, onde todo tecido será analisado e seus laudos devem conter as margens de segurança oncológica, os linfonodos axilares retirados e comprometidos quando realizada a abordagem axilar, a invasão vascular, os graus nuclear e histológico, a histologia, os biomarcadores e a presença de tumor *in situ*.<sup>5</sup>

O prognóstico do câncer de mama também varia de acordo com o estadiamento inicial e subtipo histológico, sendo que tumores diagnosticados em estadio I apresentam sobrevida em 5 anos de 99% em tumores luminais, 94% em Her2 positivos e 85% em triplo negativos. Já os tumores diagnosticados no estágio IV apresentam sobrevida média de 5 anos em tumores luminais e Her2 positivos e de 1 ano nos casos de triplo negativos.<sup>6</sup>

O princípio do tratamento do câncer de mama não metastático é eliminar o tumor na mama e nos linfonodos regionais e prevenir o aparecimento de metástases; já nos casos metastáticos, o objetivo é prolongar a sobrevida e aliviar sintomas (cuidados paliativos).<sup>6</sup>

O perfil de expressão genética dos tumores vem sendo cada vez mais utilizados como complemento do prognóstico e direcionamento de terapêuticas como o *MammaPrint* (Agendia, Amsterdã, Holanda), *Oncotype DX Recurrence Score* (Genomic Health, RedWood City, CA), *Prosigna* (PAM50; NanoString Technologies, Seattle, WA), *Endopredict* (Myriad Genetics Salt Lake City, UT) e *Breast Cancer Index* (Biotheranostics, Inc., San Diego, CA).<sup>5</sup>

O tratamento dos tumores ginecológicos também é determinado pelo estadiamento<sup>25</sup> e análise do perfil imunohistoquímico, que podem apresentar receptores hormonais indicando a necessidade de terapêutica específica, como a hormonioterapia.

No caso dos tumores de colo de útero, o exame de colposcopia oncológica é essencial para a escolha da conduta<sup>25</sup>, sendo o padrão ouro a cirurgia de histerectomia com linfadenectomia regional e/ou radioterapia e/ou quimioterapia.<sup>8,25</sup>

O tipo histológico mais frequente no câncer de colo de útero é o carcinoma de células escamosas (originado no ectocérvix), representando 75% dos casos; os tumores originados do endocérvix são adenocarcinomas e os subtipos menos comuns são os de pequenas células ou neuroendócrino, papilar seroso e carcinomas de células claras.<sup>8</sup>

O prognóstico do câncer de colo de útero deve incluir o estadiamento com descrição detalhada da extensão tumoral e envolvimento dos linfonodos, o tipo histopatológico, a profundidade e espessura da invasão do estroma, presença de infiltração linfática e vascular e de metástases à distância.<sup>16</sup> A sobrevida da recidiva irrissecável do câncer de colo de útero é de 13 a 17 meses.<sup>26</sup>

Os tumores de colo de útero também apresentam marcadores moleculares tanto para definir o prognóstico quanto para recomendação de tratamento clínico como mutações germinativas ou inativação epigenética e mutação do p53.<sup>9</sup>

A maior parte dos casos histológicos de câncer de endométrio é o adenocarcinoma endometriode, já os tipos mais raros como o seroso e células claras resultam de mutações genéticas, especialmente as mutações da proteína p53.<sup>10</sup> O diagnóstico histopatológico deve conter o tipo e grau do tumor.<sup>10</sup>

Os tumores de endométrio de risco intermediário alto podem ser estratificados de acordo com seu perfil molecular para definição de prognóstico e auxiliar na definição do tratamento clínico.<sup>9</sup> A análise da relação entre os receptores de estrógeno e progesterona mostrou correlação com o aumento da frequência de comprometimento metastático dos linfonodos com pior prognóstico.<sup>9</sup>

Outro fator prognóstico relacionado ao câncer de endométrio é a citologia peritoneal positiva que, associada a fatores como invasão angiolinfática, doença de alto grau, tumores não endometriais e tamanhos de tumor maiores indicam pior prognóstico.<sup>9</sup>

Com as terapêuticas multimodais direcionadas pelos fatores de risco, categorias moleculares e especificações de mutações gênicas, o câncer de endométrio apresenta grande chance de controle, incluindo àqueles localmente avançados.<sup>9</sup> Os marcadores referentes ao câncer de endométrio mais estudados e relacionados ao prognóstico são a molécula de adesão celular L1 (L1CAM), receptores hormonais, marcadores relacionados à via P53 e instabilidade de microssatélites.<sup>10</sup> Tumores de endométrio com diagnóstico inicial no período pós-menopausa apresentam, em geral, melhor prognóstico.<sup>10</sup>

O câncer de ovário é uma doença heterogênea incluindo o nível genômico e podem ser divididos em cinco principais subtipos histológicos que respondem de forma diferente às terapias: carcinoma seroso de alto grau, carcinoma seroso de baixo grau, carcinoma de células claras, carcinoma endometriode e carcinoma mucinoso.<sup>12,13</sup> O carcinoma seroso de alto grau é o mais prevalente responsável por 70% dos casos.<sup>13</sup> A tabela presente na Figura 8 ilustra os tipos de câncer de ovário associados à sua frequência e seu prognóstico.

No câncer de ovário, estudos têm sido conduzidos em relação à mutação de BRCA e inibidores da poly (ADP-ribose) polimerase.<sup>11</sup> A sobrevida em 5 anos é menor

do que 50% dos casos devido à ausência de rastreamento efetivo, favorecendo o diagnóstico em fase avançada.<sup>27</sup>

Subtipo	Frequência	Prognóstico	Comentário
<b>Adenocarcinoma seroso</b>	60-70%	Em estádios avançados, sobrevida média de 3-4 anos	70-80% diagnosticados em estágio III-IV
<b>Adenocarcinoma endometrióide</b>	10-20%	<u>Quimiossensibilidade</u> semelhante aos serosos, mas prognóstico parece ser melhor	Frequentemente associados com endometriose, mais frequentemente confinados ao ovário ~ 10% apresentam neoplasia endometrióide sincrônica de endométrio
<b>Adenocarcinoma mucinoso</b>	<10%	Em estádios avançados, pior que os serosos (maior frequência de resistência a platina)	Mais frequentemente confinados ao ovário; Muitos representam metástases de tumores do trato gastrointestinal
<b>Adenocarcinoma de células claras</b>	<10%	Em estádios avançados, pior que os serosos (maior frequência de resistência a platina)	Frequentemente associados a endometriose; Mais frequentemente confinado ao ovário
<b>Carcinoma indiferenciado</b>	<10%	Pior	Comportamento clínico em geral agressivo
<b>Tumores inclassificáveis (não encaixando em nenhum dos acima)</b>	<10%	Variável	Comportamento clínico variável

**FIGURA 8: Tumores Epiteliais de Ovário** (Figura extraída da internet em 28/03/2022 no site [incariopreto.com.br/cancer-de-ovario](http://incariopreto.com.br/cancer-de-ovario))

Os recursos terapêuticos utilizados no tratamento oncológico, em especial dos tumores de mama e ginecológicos, são: cirurgia e radioterapia como tratamentos locais e quimioterapia, hormonioterapia, terapia alvo e imunoterapia como tratamentos sistêmicos.<sup>6,15</sup> As terapias sistêmicas são importantes para aumentar a sobrevida livre de doença e controlar as micrometástases que são potencialmente capazes de se disseminar pelo organismo.<sup>15</sup> A análise de características individuais dos perfis molecular e biológico do tecido tumoral são fundamentais para um desfecho favorável. Desta forma, o câncer não deve ser tratado como uma doença única.<sup>12</sup>

O uso de biomarcadores como os receptores hormonais, HER2, Ki67 e assinaturas genéticas aprovadas estão bem estabelecidas na escolha do tratamento.<sup>5</sup>

Em relação a idade, deve-se ter especial atenção aos extremos como pacientes muito jovens ou muito idosos, aonde os mais jovens não devem ser tratados “demais” e os mais idosos “menos tratados”, considerando apenas a idade sem ponderar outros fatores.<sup>5</sup>

Cada sítio primário apresenta maior risco de metástases em locais específicos, como ossos, pulmão e cérebro no câncer de mama e no câncer do colo de útero<sup>19</sup> e vagina, ovários e pulmão nos tumores de endométrio.<sup>10</sup>

O rastreamento (estadiamento) e busca de metástases em pacientes com câncer de mama é realizado com radiografia de tórax, tomografias, cintilografia óssea ou PET-scan sendo indicado apenas em casos de pacientes sintomáticos ou com alto risco de recidiva (tumores acima de 5 cm ou mais de três linfonodos comprometidos).<sup>14</sup> O rastreamento do câncer de endométrio de incluir, além dos exames já citados, cistoscopia e colonoscopia para avaliação da bexiga e do reto.<sup>10</sup>

Apesar do avanço no tratamento, o câncer de ovário ainda apresenta alta taxa de recorrência, ocorrendo em 80% dos casos em 18 meses.<sup>12</sup> Por se tratar de uma doença assintomática nos estágios iniciais, 70% das pacientes encontram-se com a doença avançada no momento do diagnóstico.<sup>13</sup> A ocorrência de recidiva depende de inúmeros fatores como o tipo histológico e alteração fenotípicas que alteram a resposta à imunoterapia.<sup>12</sup> Embora vários estudos englobando o tratamento do câncer de ovário estejam em andamento, a taxa de cura apresentou pouco aumento ao longo das últimas duas décadas. Em contrapartida, os tratamentos embasados em terapia alvo foram responsáveis por melhora do intervalo livre de progressão em casos de recidiva.<sup>12</sup>

### **1.2.1 Tratamento Cirúrgico**

A cirurgia no contexto oncológico pode ser de caráter curativo, diagnóstico ou paliativo.<sup>6,28</sup> O procedimento cirúrgico garante a segurança oncológica quando executado com margem e, no geral, são acompanhados de algum tipo de abordagem de cadeias linfonodais regionais, com biópsia de linfonodo sentinela ou linfadenectomia. A cirurgia diagnóstica é mais frequente nos casos de câncer ginecológico quando existe a necessidade de identificação do sítio primário da doença, e esta pode ser realizada com margem de segurança quando possível e abordagem dos linfonodos regionais.

Apesar da extensão da cirurgia ter sofrido modificações ao longo dos anos com o avanço de técnicas mais conservadoras, ela ainda representa um papel importante no

tratamento curativo do câncer de mama. A escolha da técnica cirúrgica sofreu enorme modificação com o advento da terapia sistêmica neoadjuvante devido a possibilidade de cirurgia conservadora nos casos contraindicados antigamente, como a presença de tumores grandes ou aqueles em que o tamanho do tumor em relação ao tamanho da mama não permitia o uso de técnicas conservadoras ou em casos de resposta patológica completa.<sup>14</sup>

No câncer de mama, a cirurgia conservadora deve ser a primeira escolha podendo vir associada à oncoplastica para diminuir o impacto estético.<sup>5,14</sup> A cirurgia conservadora permitiu uma melhora do resultado estético bem como minimizou as sequelas funcionais local, porém ainda pode ser contraindicada em casos de presença de microcalcificações difusas, margens comprometidas após tumorectomia, impossibilidade de retirada segura da doença sem comprometer o resultado estético e radioterapia prévia da mama.<sup>6</sup>

A mastectomia simples (sem retirada dos músculos peitoral maior e menor) ou a mastectomia poupadora de pele e complexo aréolo papilar (adenomastectomia) devem ser realizadas em associação com alguma técnica de reconstrução mamária, seja implante de silicone, expansor ou tecido autólogo para melhor aceitação da paciente em relação à perda da mama.<sup>5</sup>

A condição dos linfonodos locorregionais é um forte fator preditivo do prognóstico<sup>5</sup>, porém a abordagem axilar ou inguinal está associada a presença de comorbidades no pós-operatório como o risco do surgimento de linfedema afetando o membro homolateral à cirurgia e lesões nervosas levando à disfunções e dores no membro homolateral. Desta forma, a técnica da biópsia do linfonodo sentinela para câncer de mama passou a ser padronizada para pacientes em estágios iniciais da doença com axila clinicamente negativa, alcançando alta especificidade (acima de 97%), baixa frequência de falso negativo e índice favorável de recorrência axilar com redução da morbidade.<sup>5</sup> Em relação à cirurgia axilar em pacientes submetidos à tratamento neoadjuvante, a abordagem ainda é controversa.<sup>14</sup>

Uma revisão sistemática de 2018<sup>28</sup> que avaliou a cirurgia no câncer de mama metastático, isto é, sem intenção de cura com o objetivo de reduzir sintomas locais e aumentar a sobrevida, mostrou que não foi possível chegar a uma conclusão definitiva quanto aos seus benefícios devendo ser decidida em conjunto com o paciente, considerando os potenciais riscos, benefícios e custos desta intervenção.

Nos casos de câncer de colo de útero em estágio inicial, a cirurgia é recomendada, sendo a biópsia de cone para estadios IA e biópsia de cone com margem negativa e linfadenectomia pélvica para estadios IIA. De acordo com a piora do estadiamento, a cirurgia vai se tornando mais invasiva e, atualmente, tem se considerado cirurgia mais conservadora para tumores menores do que 2 cm.<sup>8</sup> A escolha do tratamento de pacientes com estadiamento T1a deve ser individualizada e considerar a idade e o desejo de preservação da fertilidade.<sup>16</sup>

A abordagem dos linfonodos locorregionais não é necessária em casos T1a sem infiltração vascular ou linfonodal detectada pela biópsia do linfonodo sentinela.<sup>16</sup>

A combinação de cirurgia radical e radioterapia deve ser evitada em tumores T1b1 e T2a1 devido a sua alta comorbidade, priorizando a cirurgia radical de histerectomia, sendo sua extensão determinada pelos fatores prognósticos, associada à linfadenectomia pélvica. A preservação dos ovários é recomendada em pacientes na pré-menopausa com carcinoma de células escamosas e adenocarcinoma por HPV.<sup>16</sup>

Pacientes com câncer de colo de útero estágio pT1a1 sem comprometimento linfático ou vascular e margens livres na histerectomia, não necessitam de tratamento adjuvante.<sup>16</sup>

Os tumores de endométrio apresentam como tratamento “padrão ouro” a histerectomia total associada à salpingooforectomia bilateral com linfadenectomia/biópsia pélvica e/ou paraaórtica e a remoção anexial é recomendada.<sup>9,10</sup> Nos casos de pacientes em pré-menopausa com doença de baixo risco é recomendada a preservação ovariana.<sup>10</sup> Nos estágios IVB com oligometástases a cirurgia de citorredução pode ser realizada com aumento da sobrevida global.<sup>9,10</sup> Pacientes em estágios iniciais podem ser submetidas à cirurgia laparoscópica com segurança oncológica e menor risco de complicações, dor e tempo de internação hospitalar.<sup>10</sup> O tempo entre o diagnóstico e o procedimento cirúrgico não deve ultrapassar 6 meses. Cirurgia profilática de histerectomia e salpingooforectomia pode ser indicada para pacientes maiores de 40 anos com Síndrome de Lynch.<sup>10</sup>

A decisão por linfadenectomia só é possível no intraoperatório e a biópsia de linfonodo sentinela engloba uma série de cuidados para evitar resultado falso negativo, porém, quando executada adequadamente, apresenta sensibilidade de detectar metástase acima de 90% dos casos, aproximando de 100%.<sup>10</sup> Nas pacientes que apresentam os subtipos histológicos seroso, células claras e adenossarcoma a biópsia de linfonodo aórtico deve ser realizada.<sup>10</sup>



Em relação ao câncer de ovário, não existe consenso a respeito do momento cirúrgico (primária ou com intervalo) e poucos estudos prospectivos comprovam o benefício de cirurgias ultrarradicaís, desta forma, o objetivo da cirurgia é a retirada total de doença macroscópica, o que está associado ao aumento da sobrevida.<sup>11</sup>

Existe um consenso sobre a recomendação de cirurgia para estadiamento incluindo abordagem aleatória dos linfonodos pélvicos e para-aórticos ou daqueles suspeitos.<sup>11</sup> A cirurgia de “*debulking*” (cirurgia redutora por videolaparoscopia) com quimioterapia neoadjuvante também pode ser uma opção.<sup>11</sup> A citorredução deve ser considerada em casos de recidivas de acordo com o intervalo livre de doença e estado funcional da paciente, embora ainda não exista um consenso.<sup>11,12</sup>

Pacientes com recidiva e possibilidade de ressecção completa, que apresentem doença resistente à platina, podem ser beneficiadas com o procedimento cirúrgico com aumento da sobrevida livre de doença e sobrevida global.<sup>12</sup> Outros critérios para elegibilidade de cirurgia nos casos recidivados são: ressecção completa na primeira abordagem, boa condição funcional e ausência de ascite.<sup>12</sup>

Pacientes idosas com câncer avançado, em geral, são menos submetidas a cirurgia devido à presença de mais comorbidades, assim como pacientes emagrecidas com baixa condição nutricional e funcional pois apresentam maiores chances de desenvolver morbidades e de mortalidade no período pós-operatório.<sup>11</sup>

De qualquer forma, a cirurgia no câncer de ovário é uma importante ferramenta de fator prognóstico para mulheres com tumores avançados.<sup>11</sup>

### **1.2.2 Quimioterapia**

A quimioterapia é utilizada amplamente no tratamento oncológico até os dias atuais, mesmo com o advento de novas terapêuticas. As drogas utilizadas são efetivas para frear a progressão do câncer devido a numerosos alvos e mecanismos de ação evitando, de forma rápida, a divisão celular.<sup>29</sup>

A quimioterapia pode ser administrada antes da cirurgia, denominada neoadjuvante, ou após a cirurgia, considerada terapia adjuvante.<sup>15</sup> Em geral, pacientes com risco de recidiva maior do que 10% em 10 anos são candidatos a quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante.<sup>14</sup>

As drogas mais utilizadas no tratamento do câncer de mama e ginecológicos são: adriamicina, ciclofosfamida, as derivadas de taxanos (docetaxel e paclitaxel) e as derivadas de platina (cisplatina e carboplatina). Essas medicações interferem em alguma fase do ciclo celular e não apresentam especificidade, sendo este tratamento amplamente conhecido por seus efeitos colaterais que, em alguns casos, podem prejudicar a tolerância e aderência ao tratamento.<sup>5,6</sup>

A decisão de realizar quimioterapia neoadjuvante deve considerar a sensibilidade prevista para cada tipo de tumor, os benefícios do seu uso, o risco individual de recidiva, as toxicidades a curto e longo prazo, a idade do paciente, o estado geral de saúde, as comorbidades e as preferências do paciente.<sup>5</sup>

Em relação ao câncer de mama, a quimioterapia neoadjuvante tem como objetivo avaliar a resposta do tumor à medicação e tentar reduzir seu tamanho para realizar uma cirurgia menos agressiva nos subtipos altamente sensíveis à quimioterapia como os triplo negativos e Her2 positivos e nos tumores maiores que 2 centímetros e/ou axila positiva.<sup>5,15</sup> Esses subtipos apresentam boa correlação com a resposta patológica completa, diferindo dos tumores luminais.<sup>14</sup> O esquema terapêutico neoadjuvante padrão no câncer de mama é adriamicina e ciclofosfamida (AC) seguido por taxano (T). A carboplatina pode ser efetiva em casos de tumores triplo negativos, especialmente em pacientes com mutação do gene BRCA1/2.<sup>14,15</sup>

A quimioterapia adjuvante no câncer de mama apresenta como esquemas mais utilizados: AC seguido de T (docetaxel ou paclitaxel) ou antraciclina ou TC (docetaxel e ciclofosfamida). A capecitabina, de forma adjuvante, é recomendada em tumores triplo negativos com doença residual após tratamento neoadjuvante.<sup>15</sup> A quimioterapia adjuvante deve ser iniciada em poucas semanas após a cirurgia, idealmente em até 4 semanas.<sup>14</sup>

Pacientes com câncer de colo de útero com estadiamento T1b1 e T2a1 que apresentaram comprometimento linfonodal na cirurgia apresentam indicação de quimioterapia associada à radioterapia adjuvante.<sup>16</sup> As indicações de quimiorradioterapia para pacientes de câncer de colo de útero são metástases em linfonodos pélvicos (macro ou micrometástases), margens cirúrgicas comprometidas e envolvimento do paramétrio.<sup>16</sup> Tumores estadiados em T1b2, T2a2, T2b, T3a/b e T4a têm indicação de quimiorradioterapia com platina.<sup>16</sup> Desta forma, a quimioterapia para tratamento do câncer de colo de útero é reservada apenas para casos avançados com a presença de linfonodos positivos.<sup>27</sup> O câncer avançado de colo de útero tem como padrão ouro a realização de cisplatina semanal com redução da mortalidade.<sup>8</sup>

Nos casos de câncer de endométrio de baixo risco, não há indicação de tratamento sistêmico adjuvante.<sup>9</sup> A quimioterapia adjuvante em tumores de alto risco mostrou aumento da sobrevida livre de doença porém sem melhora da sobrevida global.<sup>9</sup> Pacientes de alto risco em estágio III devem receber tratamento com quimiorradioterapia.<sup>9</sup>

A quimioterapia adjuvante também é indicada em tumores de endométrio com citologia peritoneal positiva com melhora da sobrevida em relação ao tratamento com radioterapia.<sup>9</sup> Para tumores localmente avançados, a quimioterapia com cisplatina e doxorrubicina mostrou melhora da taxa de metástase à distância mas sem impacto na sobrevida livre de doença ou sobrevida global.<sup>9</sup>

Em relação às pacientes com metástase à distância sem condição de realizar ressecção cirúrgica, a quimioterapia neoadjuvante deve ser considerada.<sup>9,10</sup> Nestes casos, o esquema com carboplatina e paclitaxel não foi inferior ao esquema com doxorrubicina, cisplatina e paclitaxel porém apresentou menor toxicidade e a sobrevida livre de doença foi de 14 versus 13 meses respectivamente.<sup>9</sup>

Caso a paciente apresente condição cirúrgica após a quimioterapia neoadjuvante, recomenda-se a quimioterapia adjuvante com derivados de platina.<sup>10</sup> Aquelas pacientes com metástase extra-abdominal são indicadas a realizar quimioterapia com medicação derivada de platina.<sup>10</sup>

Já em relação ao câncer de ovário, a quimioterapia desempenha um papel importante com recomendação de 6 ciclos de carboplatina e paclitaxel.<sup>11</sup> Em casos de hipersensibilidade ou alergia ao paclitaxel, outras medicações como docetaxel, gencitabina e doxorrubicina podem ser indicadas.<sup>11</sup> Entretanto, a quimioterapia intraperitoneal ainda é controversa devido sua toxicidade com baixa evidência de melhora da sobrevida, exceto nos casos de diagnóstico inicial já em estágio avançado.<sup>11</sup>

Os subtipos histológicos possuem diferentes níveis de quimiossensibilidade, como por exemplo, os de células claras, mucinosos e baixo grau apresentam alta resistência à platina, enquanto o alto grau é bastante sensível a esta droga.<sup>12</sup> A prevalência de câncer de ovário recidivado com mutação de BRCA1 ou BRCA2 é de 20 a 25%, geralmente associada a tumores altamente sensíveis a platina.<sup>12</sup>

Caso ocorra recidiva tumoral, o intervalo entre o término do tratamento quimioterapêutico com platina e a recidiva é o fator preditivo mais importante de resposta ao tratamento determinando o prognóstico em relação à progressão da doença e sobrevida.<sup>12</sup> Se esse tempo for maior do que 6 meses, a quimioterapia com platina

continua sendo a melhor opção terapêutica ou a combinação de trabectedina e doxorubicina em pacientes sensíveis à platina.<sup>12</sup>

A monoterapia tem demonstrado a mesma eficácia em relação à combinação de drogas, além de apresentar menor toxicidade.<sup>12</sup> O paclitaxel semanal mostrou maior sobrevida livre de progressão e sobrevida global em relação ao tratamento tri-semanal.<sup>12</sup>

Os efeitos colaterais da quimioterapia mais conhecidos são: náuseas, vômitos, alopecia, pancitopenia, febre, fadiga, fraqueza muscular, mucosite e neuropatia periférica.<sup>29</sup> Especificamente em relação aos taxanos, os eventos adversos mais comuns são: reações alérgicas, pancitopenia, alopecias, dores musculares e articulares, mucosite, náusea e neuropatia periférica.<sup>30</sup>

A medicação é administrada em intervalos de acordo com seu efeito terapêutico e tolerância do paciente sendo que a dose pode ser fracionada caso necessário e realizada semanalmente.

A capacidade funcional das pacientes submetidas ao tratamento quimioterápico apresenta uma tendência de queda de cerca de 30% do total nos primeiros ciclos do tratamento como consequência dos efeitos colaterais, em especial a fadiga relacionada ao uso de taxanos, levando a uma maior vulnerabilidade das pacientes durante o tratamento.<sup>31</sup> As pacientes em tratamento de câncer ginecológico apresentam maior declínio na capacidade funcional em relação à pacientes com câncer de mama.<sup>31</sup>

### **1.2.3 Radioterapia**

A radioterapia é um tratamento para controle local da doença realizado por meio de radiação ionizante, sendo administrada por dias seguidos para impedir a mitose das células cancerígenas e/ou gerar a morte celular.<sup>25</sup>

No câncer de mama é realizada como teleterapia, quando a radiação é administrada por via externa e como terapia adjuvante podendo atingir a área do tumor e/ou cadeias linfonodais próximas (axilar, supraclavicular e paraesternal).<sup>14,32</sup> Estratégias de radioterapia menos agressivas como a irradiação parcial da mama (para pacientes de baixo risco acima de 50 anos) ou a radioterapia hipofracionada (42,5 Gy por 16 sessões versus 50 Gy em 25 sessões) vêm sendo utilizadas para minimizar efeitos colaterais como queimaduras.<sup>6,14</sup>

Nos casos de câncer de mama é fortemente indicada em casos de cirurgia conservadora com diminuição do risco de mortalidade, tumores de grau 3, presença de invasão vascular ou extenso componente intraductal e ressecção incompleta do tumor, comprometimento de 4 linfonodos ou mais (podendo ser considerada em casos de 1 a 3 linfonodos comprometidos) e tumores T3 ou T4 independentemente do comprometimento linfonodal.<sup>5</sup>

Assim como na abordagem cirúrgica, a radioterapia nos estágios precoces de câncer de mama vem sofrendo reduções na duração, comprimento, dose e custo, mantendo a segurança oncológica e a melhora estética, além de diminuir os efeitos colaterais.<sup>32</sup> Os avanços da técnica ao longo dos anos permitiram uma entrega de radiação direcionada às áreas comprometidas, preservando os tecidos saudáveis adjacentes.<sup>32</sup>

Os casos mais avançados ainda representam um desafio para indicação de radioterapia pós mastectomia, porém as evidências continuam mostrando benefícios na redução de recidiva e aumento da sobrevida global.<sup>32</sup>

Em tumores ginecológicos frequentemente é realizada a braquiterapia devendo atingir o conjunto uterino e a vagina.<sup>16</sup> Este recurso é um procedimento mais complexo que depende de uma melhor infraestrutura e tecnologia.<sup>8</sup> A vantagem da braquiterapia é a dosimetria e habilidade em selecionar o local da irradiação evitando atingir tecidos adjacentes.<sup>8</sup>

No câncer de colo de útero, a braquiterapia é essencial no tratamento curativo em especial para tumores acima de 4 cm e, caso seja substituída por teleterapia, seu efeito é claramente inferior.<sup>8</sup>

A realização de ressonância nuclear magnética para avaliação da extensão do tumor na pelve é crucial na indicação de braquiterapia em pacientes com câncer de colo de útero.<sup>8</sup> A braquiterapia neste tipo de câncer deve ser realizada em 3 a 4 frações para altas taxas de doses e 1 a 2 frações para doses pulsadas.<sup>16</sup> A braquiterapia adjuvante só deve ser considerada em casos de áreas limitadas muito bem delineadas com alto risco de recidiva.<sup>16</sup>

Tumores localmente avançados são beneficiados de radioterapia concomitantes à quimioterapia com duração do tratamento de até 8 semanas, associando braquiterapia à teleterapia.<sup>8,16</sup> A radioterapia e/ou braquiterapia também podem ser consideradas sem a realização de cirurgia, como neoadjuvância.<sup>16</sup> A radiação externa indicada é de 45 a

50 Gy (1,8 Gy por fração) podendo ser associada à quimioterapia radiosensível preferencialmente com cisplatina.<sup>16</sup>

A irradiação dos linfonodos também pode ser necessária tanto nas cadeias locais quanto regionais podendo ser considerada a radioterapia em “boost.” nos tumores estadiados em T1b2, T2a2, T2b, T3a/b e T4a.<sup>16</sup>

As indicações de braquiterapia nos tumores de colo de útero são: presença de tumor residual após quimiorradioterapia, volume alvo clínico de alto risco incluindo todo o colo e patologia residual no tecido adjacente e risco intermediário clínico do volume do tumor.<sup>16</sup>

Pacientes com câncer de endométrio de baixo risco não tem indicação de radioterapia adjuvante.<sup>10</sup> Já pacientes com risco intermediário, a braquiterapia deve ser preconizada como precaução.<sup>9</sup> Para pacientes de risco intermediário alto a braquiterapia é indicada, mas estudos ainda estão avaliando a associação da teleterapia.<sup>9</sup> A decisão de teleterapia para pacientes de risco intermediário alto deve englobar a análise clínica-patológica, imunohistoquímica e de marcadores moleculares.<sup>10</sup>

Em tumores de alto risco nos estágios I ou II a radioterapia pélvica mostrou um controle da doença local adequado sem os efeitos citotóxicos da quimioterapia, especialmente a neuropatia periférica com sintomas sensitivos grau 2.<sup>9,10</sup> Já para aquelas de alto risco em estágio III a quimiorradioterapia deve ser realizada para prevenir recidiva e melhora da sobrevida global em 5 anos.<sup>9,10</sup> Além disso, os estudos têm demonstrado resultados superiores para tratamento de quimiorradioterapia nos tumores localmente avançados em relação à sobrevida livre de doença.<sup>9</sup> Pacientes em estágio IV podem ser candidatas à radioterapia pélvica para controle local do tumor em casos de sangramento vaginal ou dor provocados pela massa tumoral ou por linfedema em membros inferiores devido ao acometimento linfonodal.<sup>10</sup>

A radioterapia é recomendada para tipos específicos de câncer de ovário ou de forma paliativa para doenças avançadas.<sup>11</sup>

Os efeitos colaterais diferem de acordo com a área exposta à radiação, como tórax no caso do câncer de mama e pelve nos tumores ginecológicos. Os eventos adversos mais comuns são: radiodermite, irritação, coceira, queimação, dor, fadiga, pneumonite, linfedema, retite, diarreia, estenose vaginal e disfunções genitourinárias com impacto na qualidade de vida dos pacientes.<sup>6,25</sup> O acúmulo de dose está

diretamente relacionado com a toxicidade assim como o tratamento concomitante com quimioterapia, situação encontrada com baixa frequência.<sup>25</sup>

#### **1.2.4 Hormonioterapia**

A hormonioterapia é recomendada nos casos de tumores que apresentam receptores hormonais de estrógeno e/ou progesterona positivos podendo ser realizada como terapêutica neoadjuvante ou adjuvante. É indicada amplamente nos casos de câncer de mama luminais.

A hormonioterapia adjuvante tem como objetivos aumentar a sobrevida livre de doença e prevenir recidiva ipsilateral. O tempo de uso varia de 5 a 10 anos de acordo com o risco da paciente.<sup>15</sup>

Já a hormonioterapia neoadjuvante aumenta a possibilidade de realização de cirurgia conservadora em pacientes na pós-menopausa e auxilia na avaliação do benefício do seu uso de forma adjuvante de acordo com a resposta da paciente. Seu tempo de uso ainda não está totalmente estabelecido, porém os estudos atuais recomendam o uso por 6 meses e alguns sugerem a reavaliação do Ki67 após 2 semanas de horminioterapia.<sup>15</sup>

A sensibilidade à hormonioterapia está diretamente relacionada ao grau de positividade dos receptores hormonais.<sup>14</sup>

A resposta baixa ao uso de hormonioterapia neoadjuvante está relacionada à baixa expressão de receptores de estrógeno e de progesterona, tumor de alto grau e alta expressão do marcador de proliferação.<sup>5</sup>

As medicações mais utilizadas são: tamoxifeno, anastrozol e letrozol. Pacientes na pré-menopausa com receptores hormonais positivos têm indicação do uso do tamoxifeno (modulador seletivo de estrógeno) para redução do risco de recidiva e mortalidade e seu uso aumenta o risco de câncer de endométrio na pós-menopausa. Em contrapartida, pacientes pós-menopausa utilizam os inibidores da ateromatase (anastrozol), que tem como desvantagem o aumento do risco de eventos adversos ósseos como osteoporose, fraturas e dores.<sup>15</sup>

Pacientes na pré-menopausa com receptores hormonais positivos e alto risco de recidiva devem associar drogas de supressão ovariana ao uso do tamoxifeno para melhora da sobrevida livre de doença.<sup>14</sup>

A hormonioterapia vem sendo estudada em pacientes com câncer de endométrio estágio IVB. O uso everolimus combinado com letrozol mostrou melhora na taxa de resposta de recorrência/progressão após duas linhas de quimioterapia.<sup>9</sup> Pacientes com câncer de endométrio grau 1 metastáticas com receptores de estrógeno e/ou progesterona positivos podem ter benefícios com a hormonioterapia em relação a remissão prolongada de metástase.<sup>10</sup> O tratamento deve ser realizado até estabilidade ou remissão da doença, sendo a resposta clínica máxima alcançada em três ou mais meses do início do tratamento.<sup>10</sup>

### **1.2.5 Terapia Alvo**

A terapia alvo é uma terapia sistêmica que, diferente da quimioterapia, interfere em uma molécula específica, modificando redes de sinalização que controlam os processos de regulação da homeostase identificados como principais impulsionadores da oncogênese.<sup>33</sup>

As terapias alvo podem ser divididas em duas categorias: pequenas moléculas que entram no citoplasma e atuam em alvos e nos mecanismos de reparo do DNA, como os inibidores de PARP (poli adenosina difosfato-ribose polimerase) como o olaparibe; ou anticorpos monoclonais que se ligam a ligantes ou receptores na superfície da célula, sem penetrar na célula, como o bevacizumabe que são anticorpos dos receptores do fator de crescimento endotelial (VEGFR), o pembrolizumabe que atuam como um inibidor de PD-1 e o trastuzumabe que atua no receptor Her2.<sup>33</sup>

As drogas anti-Her2 utilizadas são o trastuzumabe e o pertuzumabe. O trastuzumabe é recomendado para pacientes de câncer de mama Her2 positivos associado à quimioterapia adjuvante com tumores acima de 1 cm e não deve ser utilizada simultaneamente ao AC devido ao risco elevado de falência cardíaca de ambas as drogas. Pacientes de baixo risco podem ser beneficiadas com a associação do trastuzumabe ao paclitaxel semanal. Já o pertuzumabe pode ser associado ao trastuzumabe em pacientes Her2 positivos de alto risco com linfonodos positivos como terapia neoadjuvante.<sup>14,15</sup> O prazo ideal para o tratamento com drogas anti-Her2 é de um ano.<sup>14,15</sup>

A terapia alvo vem sendo estudada em pacientes com câncer de endométrio estágio IVB.<sup>9</sup> Trastuzumabe associado à carboplatina e paclitaxel mostrou aumento da sobrevida livre de doença em relação à quimioterapia isolada nos estágios III, IV Her2 superexpresso em tumores de endométrio seroso.<sup>9</sup> Um agente anti-VEGF, o



bevacizumabe, combinado à quimioterapia apresentou melhora da sobrevida global. Já a combinação de pembrolizumabe e lenvatinibe demonstrou aumento da sobrevida livre de doença e sobrevida global.<sup>9</sup>

Estudos com terapia alvo em câncer de ovário recidivado vêm sendo realizados em relação aos mecanismos de antiangiogênese (anti VEGF e anti-VEGF-Receptor) e inibidores da PARP.<sup>12</sup> O bevacizumabe é o mais importante anticorpo monoclonal com atuação direta no fator de crescimento endotelial (VEGF), com efeitos colaterais de hipertensão e proteinúria.<sup>12</sup> O bevacizumabe, utilizado como manutenção, apresentou importantes resultados no desfecho em pacientes recidivadas tanto como primeira linha quanto para pacientes sensíveis à platina com tumor recidivado.<sup>12</sup> Além desta medicação relacionada à antiangiogênese, o cediranibe também demonstrou o aumento da sobrevida livre de progressão em combinação com a quimioterapia mas com mais efeitos colaterais como diarreia, neutropenia, hipertensão e alteração da voz.<sup>12</sup>

Os inibidores da PARP foram aprovados pela a agência reguladora de drogas dos Estados Unidos (FDA - *Food and Drug Administration*) em 2014 para uso em câncer de ovário causado por defeito genético ou em todos os tumores serosos de alto grau.<sup>12</sup> A olaparibe é a droga mais estudada neste cenário e já aprovada em vários países como manutenção do tratamento em pacientes com câncer de ovário recidivado sensíveis à platina com mutação de BRCA ou como monoterapia em câncer de ovário avançado com mutação de BRCA.<sup>12</sup> Como efeitos adversos mais importantes, o olaparibe apresentou anemia, fadiga e neutropenia.<sup>12</sup>

Medicações inibidoras de PARP como o niraparibe ou rucaparibe estão sendo testadas para casos de ausência de mutação do BRCA.<sup>12</sup> O niraparibe foi aprovado para manutenção do tratamento em pacientes com câncer de ovário recidivado epitelial.<sup>12</sup>

Todas essas medicações mostraram aumento da sobrevida livre de progressão.<sup>12</sup> Já existem estudos avaliando a combinação de inibidores de PARP e de anti-angiogênicos que, embora tenham apresentado resultados favoráveis em relação à sobrevida livre de progressão, apresenta efeitos colaterais mais intensos (grau 3 ou 4) quando comparados com a monoterapia.<sup>12</sup>

### **1.2.6 Imunoterapia**

A imunoterapia representa uma revolução no tratamento de tumores sólidos em relação ao desenvolvimento, progressão e controle da doença.<sup>34,35</sup> O início do uso de

inibidores de checkpoint imunológico que liberaram o bloqueio imunossupressor e as evidências de viabilidade da imunoterapia no tratamento oncológico permitiram esta revolução.<sup>26</sup>

Em vários cânceres, incluindo o câncer de ovário, a quantidade de linfócitos infiltrando o tumor foi correlacionada ao prognóstico após o tratamento convencional, sendo o estudo do *immunoscore* capaz de prever o risco de recorrência e sobrevida e atua como um biomarcador para definir o tratamento.<sup>36</sup>

As alterações genéticas das células oncológicas podem ser capazes de fugir do sistema imunológico através da expressão de sinais de supressão na superfície das células oncológicas que atuam nos antígenos do câncer presentes nas células T que são ativadas nos linfonodos o que gera uma ausência de reconhecimento da célula oncológica ou impede seu ataque mesmo reconhecendo-as, levando ao crescimento das células tumorais até formar uma massa.<sup>26,37</sup> Esses reguladores da resposta imunológica são conhecidos como checkpoints imunológicos.<sup>26</sup>

A estratégia fundamental da imunoterapia no cenário oncológico é induzir ou ampliar a resposta imunológica antitumoral.<sup>36</sup> As intervenções relacionadas à imunidade antitumoral são vacinas, bloqueadores de checkpoints e transferência de células “adotivas”.<sup>27</sup>

As terapias baseadas na vacina visam estimular o sistema imunológico a reconhecer células cancerígenas e ativar os linfócitos efetivos específicos para o tumor<sup>27</sup> e/ou através de agentes imunomoduladores escolhidos com base no meio ambiente imunológico do tumor.<sup>35</sup> Os bloqueadores de checkpoints são vias de co-sinalização que modificam o sinal do receptor da célula T quando células T efetoras se ligam a um “ligante” do tumor aumentando ou suprimindo a resposta imunológica.<sup>27</sup> Já a transferência de células é realizada com a infusão de linfócitos derivados do tecido tumoral ou preparado fora do organismo a partir de antígenos específicos para o tumor.<sup>27</sup>

Como bloqueadores de checkpoints foram desenvolvidas drogas que têm como alvo imunológico a inibição de moléculas como PD-1 (proteína de ponto de verificação das células T, impedindo o ataque das células T a outras células do corpo), PD-L1 (proteína presente em algumas células tumorais que se liga à PD-1 atuando como um receptor que ativa seu mecanismo de ação, isto é, impede o reconhecimento da célula tumoral como corpo estranho) e CTLA-4 (é uma molécula expressa em células T

ativadas e regula a ativação destas células ao se ligarem em células apresentadoras de antígeno).<sup>36</sup>

No desenvolvimento do tumor de mama, o processo inflamatório agudo existente ativa o sistema imunológico inato para gerar a morte das células tumorais e a maturação de células dendríticas levando a uma melhor resposta de células T específicas para o tumor. Entretanto, pode ocorrer inibição do sistema imunológico provocada por características das células tumorais prejudicando a ação imunológica antitumoral.<sup>35</sup>

Análises retrospectivas de amostras de câncer de mama mostraram associação entre infiltração linfocitária dentro do tumor e sobrevida.<sup>34</sup> Outro achado que corrobora o papel do sistema imunológico no câncer de mama foi a presença da proteína de verificação imunológica de morte celular programada (PD-1) e da proteína que liga e ativa a PD-1 (PD-L1), pois a presença destas proteínas na célula tumoral impede que ela seja atacada pelo sistema imunológico.<sup>34</sup>

As vacinas para o câncer de mama foram desenvolvidas para induzir ou amplificar a população de células T específicas para reconhecer e fragmentar o tumor e têm incorporadas antígenos do tumor que estão superexpressos no tumor em relação aos tecidos saudáveis. Tumores com uma alta carga de mutação são mais responsivos ao bloqueio do checkpoint imunológico.

Desta forma, a imunoterapia tem evoluído em relação aos antagonistas do linfócito T associado ao antígeno 4 (CTLA-4), PD-1 e PDL-1 com benefícios em sobrevida no tratamento de diversos tipos de câncer, restaurando a imunidade anti-câncer do organismo.<sup>35,37</sup>

Em relação ao câncer de mama, a FDA aprovou o uso do anticorpo PD-L1 (atezolizumabe e pembrolizumabe) a partir dos resultados do estudo de fase III KEYNOTE-355 para uso no câncer de mama triplo negativo metastático com melhora da duração da resposta clínica.<sup>34</sup> Sendo assim, a recomendação da Sociedade de Imunoterapia do Câncer é que pacientes com tumores triplo negativos localmente avançados e/ou metastáticos realizem o teste de PD-L1 para utilizar a imunoterapia.<sup>34</sup>

Os estudos têm demonstrado a necessidade de combinação com outras terapias sistêmicas para eficácia da imunoterapia.<sup>34</sup> A quimioterapia tem impacto variável na resposta imunológica de acordo com a droga, dose e tempo de uso. O trastuzumabe por sua vez apresenta uma intrínseca atividade imunomoduladora, capaz de promover uma resposta de célula T específica para o Her2, porém ensaios clínicos em pacientes

com subtipo Her2 avançados e metastáticos utilizando a combinação de PD-1/PDL-1 e trastuzumabe estão sendo realizados.<sup>35</sup>

Apesar do câncer de colo de útero ser causado, em sua maior parte, pelo HPV, a imunoterapia desenvolvida a partir deste alvo evidenciou efeitos insuficientes nas doenças invasivas.<sup>26,27</sup> Em comparação aos demais tumores sólidos, ainda existem poucos estudos com imunoterapia no câncer de colo de útero.<sup>26</sup>

A alta frequência de expressão de PD-L1 nos tumores de colo, mais de 80% das pacientes com carcinoma de células escamosas, conduz essas pacientes ao tratamento com inibidores de PD-L1.<sup>27</sup> Os ensaios clínicos conduzidos atualmente têm utilizado o pembrolizumabe que, assim como em outros tumores sólidos, apresentou resultados efetivos para esta população.<sup>26</sup> O pembrolizumabe foi a primeira imunoterapia aprovada pela FDA como agente de segunda linha para o câncer de colo do útero recidivado.<sup>36</sup>

As terapias anti-CTLA-4 também têm progredido no câncer de colo avançado com estudos utilizando terapias combinadas de ipilimumabe e nivolumabe ou a associação de agentes anti-CTLA-4 ao anti-PD-1.<sup>27</sup> Além disso, a combinação com a quimioterapia e radioterapia também tem evidenciado melhores resultados, com ênfase especial à radioterapia que apresenta um melhor potencial em aumentar a resposta sistêmica à imunoterapia devido a seu efeito distante ao sítio irradiado, sendo capaz de modular o sistema imunológico.<sup>26,36</sup>

A imunoterapia vem sendo estudada em pacientes com câncer de endométrio estágio IVB.<sup>9</sup> Os subtipos de câncer de endométrio com mutação de polimerase e com status de alta instabilidade microssatélite são altamente imunogênicos e carregam mais neoantígenos resultando em maior carga de linfócitos intratumorais com regulação positiva compensatória de moléculas de checkpoints imunológicos.<sup>36</sup> A presença de linfócitos infiltrando o tumor é preditivo de melhor prognóstico, com menor risco de recidiva e é um fator independente de aumento da sobrevida global.<sup>27</sup>

Nos casos de câncer de endométrio, defeitos na via de reparo de incompatibilidade é o melhor índice preditivo de resposta à imunoterapia, visto que a expressão de PD-1 e de PD-L1 são mais frequentemente identificadas nestes tumores e têm menor impacto preditivo de resposta.<sup>27</sup>

A FDA aprovou em 2019 o uso de lenvatinibe em combinação com pembrolizumabe para tratamento de câncer endometrial avançado com progressão após tratamento primário.<sup>36</sup> Os estudos ainda continuam em andamento neste cenário para avaliar o uso de terapias alvo combinadas e em associação à quimioterapia.<sup>36</sup>

O câncer de ovário epitelial é a doença mais letal dentre todos os tumores ginecológicos e as doenças imunomoduladoras.<sup>36</sup> No tipo mais comum de câncer de ovário, o seroso, a contagem de linfócitos intratumorais está associada ao prognóstico após tratamento convencional e a presença de linfócitos do tipo CD3+ foi correlacionada com melhora da sobrevida global em estágios III e IV.<sup>36</sup>

A imunoterapia no câncer de ovário relacionada à via inibidora de PD-1/PD-L1 vem sendo utilizada em associação ao tratamento padrão, sendo particularmente promissora em tumores recidivados, àqueles resistentes à platina e tumores do tipo histológico endometriode.<sup>12</sup> Atuando neste mecanismo de ação, as medicações mais estudadas são nivolumabe, avelumabe e pembrolizumabe, sendo avelumabe a mais promissora delas com taxa de resposta de 9,7%.<sup>12</sup>

Bevacizumabe é o tratamento de primeira linha para câncer avançado ou recidivado de ovário, associado à quimioterapia com paclitaxel ou carboplatina.<sup>36</sup>

Estudos em andamento avaliam a associação de bloqueadores de PARP com inibidores de CTLA-4 ou de PD-1/PD-L1, como a combinação do olaparibe e o durvalumabe ou o niraparibe e pembrolizumabe, especialmente em pacientes com mutação do BRCA.<sup>27,36</sup>

A avaliação da expressão de PD-L1, mutação do BRCA e a presença de deficiência de reparo de incompatibilidade são os melhores preditores na seleção de pacientes para o uso de bloqueadores de checkpoints.<sup>27</sup> Além dos biomarcadores preditivos, o estudo dos mecanismos de resistência e a combinação de terapias são importantes na melhora dos resultados em pacientes com câncer de ovário que utilizam imunoterapia.<sup>27</sup>

Os eventos adversos da imunoterapia mais frequentemente descritos são rash e prurido, disfunção da tireoide, anormalidades na função hepática, fadiga, cefaléia, sintomas respiratórios, alterações ósseas, dor/alterações visuais, diarreia severa, vômitos e sintomas musculoesqueléticos, e caracterizam-se, em sua maioria, de sintomas de pequena intensidade e temporários.<sup>12,34</sup>

O tempo de imunoterapia ainda é incerto, porém pacientes com câncer de mama que interromperam o uso por toxicidade continuaram a apresentar resposta anos após o término do tratamento.<sup>34</sup> A durabilidade clínica das respostas à imunoterapia trouxe evidências da sua importância no tratamento de vários tipos de cânceres metastáticos com melhora dos desfechos em comparação ao uso de quimioterapia convencional porém, as pesquisas ainda estão em andamento para empregar melhor precisão à

terapia antitumoral e avaliar a eficácia desta terapêutica no cenário neoadjuvante com mecanismo de atuação diferente da quimioterapia neoadjuvante.<sup>36</sup>

Diante da eficácia limitada da imunoterapia na maioria das pacientes com câncer ginecológico, ela vem sendo estudada em combinação à terapia convencional assim como o reconhecimento de biomarcadores efetivos e estratégias para identificar as pacientes que podem se beneficiar com o uso da imunoterapia.<sup>27</sup>

Conforme descrito anteriormente, o tratamento oncológico é multifacetado e dependente de inúmeros fatores sendo, em muitos casos, utilizados de forma combinada. Tanto os recursos sistêmicos quanto os locais possuem efeitos colaterais que podem sobrepor de acordo com a associação de terapêuticas, a dosimetria, os antecedentes pessoais e o tempo de tratamento. Como exemplo desta situação, pacientes com câncer de mama em uso de hormonioterapia podem ter artralgia e este sintoma pode ser confundido com os sintomas de neuropatia periférica, prejudicando a detecção precisa da etiologia da dor com consequente dificuldade na abordagem terapêutica para resolução dos eventos adversos; além disso, a cirurgia, em especial com abordagem axilar, e a radioterapia também podem prejudicar a avaliação dos sintomas.

Dentre os efeitos colaterais do tratamento quimioterápico com maior impacto na qualidade de vida, a neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ) é um dos mais estudados quanto à sua incidência, fatores de risco, fisiopatologia, métodos de diagnóstico, tratamentos e prevenção.

Diante deste cenário, inúmeros estudos vêm sendo realizados visando a descoberta de tratamentos que aumentem a sobrevida, porém com menos efeitos colaterais, preservando a qualidade de vida.<sup>38</sup>

### **1.3. Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia (NPIQ)**

A NPIQ é uma das complicações neurológicas mais prevalentes do tratamento oncológico e pode persistir por mais de 10 anos após o término da quimioterapia.<sup>3</sup>

Os agentes quimioterápicos mais comuns associados ao desenvolvimento da NPIQ são os taxanos (paclitaxel, docetaxel), as platinas (cisplatina, carboplatina e

oxaliplatina) e vinca alcaloides (vincristine e vinblastine).<sup>39</sup> Os tumores sólidos são mais comumente tratados com quimioterapia neurotóxica.<sup>40</sup>

O aparecimento da NPIQ ocorre em, aproximadamente, 30 a 70% dos pacientes que recebem quimioterapia com agente neurotóxico e o risco aumenta com o acúmulo de dose e associação de múltiplos agentes neurotóxicos.<sup>40,41</sup> Sua prevalência tem aumentado devido à maior incidência do câncer com melhora da sobrevida e taxas de pacientes curados.<sup>42</sup>

Os fatores de risco pré-existentes para a ocorrência da NPIQ descritos na literatura são: idade avançada, presença de neuropatia periférica prévia, história de tabagismo, disfunção renal, exposição a outros agentes quimioterapêuticos neurotóxicos, anticorpos paraneoplásicos, neuropatias provocadas diretamente pelo tumor e polimorfismos de nucleotídeos encontrados em estudos genéticos.<sup>29</sup>

No contexto do tratamento do câncer de mama, os taxanos são comumente utilizados no tratamento adjuvante, contribuindo para 20 a 60% do desenvolvimento da NPIQ nestas pacientes.<sup>43</sup>

A fisiopatologia da NPIQ depende da droga utilizada por afetar diferentes estruturas do sistema nervoso refletindo diretamente na sintomatologia.<sup>41</sup> O gânglio da raiz dorsal é um alvo importante devido à sua pequena barreira hemato-encefálica com maior vulnerabilidade à lesão neurotóxica, explicando potencialmente o envolvimento sensorial da NPIQ.<sup>39</sup> Esse tipo de lesão é mais comum com o uso de drogas derivadas da platina.<sup>44</sup>

Outro mecanismo associado à NPIQ e relacionado ao uso de cisplatina, taxanos e vinca alcalóides é a interrupção da dinâmica do microtúbulo, centrais no processo de transporte axonal e fundamentais para a distribuição de energia e moléculas.<sup>44</sup>

Lesões diretas axonais nas extremidades distais também podem ocorrer, podendo ocasionar neurotoxicidade e degeneração Walleriana, associadas ao paclitaxel e vincristine.

A oxaplatina pode alterar diretamente a voltagem dos canais de sódio dos axônios desencadeando neurotoxicidade aguda com hiperexcitabilidade dos nervos periféricos.<sup>39,44</sup>

Além destes mecanismos, a literatura também atribui sua fisiopatologia a processos como: stress oxidativo, lesão mitocondrial, lesão da bainha de mielina, dano do DNA, inflamação no sistema neural e alterações imunológicas.<sup>29</sup>

As neuropatias periféricas alteram as propriedades elétricas dos nervos sensoriais gerando um descontrole entre os sinais centrais excitatórios e inibitórios prejudicando os interneurônios inibitórios e o sistema de controle descendente.<sup>45</sup> Além disso, a transmissão de sinais sensoriais e os mecanismos de desinibição ou facilitação encontram-se alterados nos neurônios do corno dorsal da medula espinhal. Essas alterações foram observadas em estudos pré-clínicos mostrando que mudanças anatômicas, moleculares e eletrofisiológicas do sistema nervoso central foram provenientes do sistema nervoso periférico.<sup>45</sup> Essas mudanças levam a um estado de hiperexcitabilidade das vias sensoriais prolongando as alterações da periferia para o cérebro o que pode contribuir para a cronicidade da dor neuropática.<sup>45</sup>

Entretanto, esse fenômeno de sensibilização central não justifica totalmente a causa da dor neuropática, sendo a geração ectópica de impulsos nervosos para as fibras pouco calibrosas do tipo C e Aδ a explicação mais reconhecida no momento, onde a alteração provocada pela lesão nervosa nos canais iônicos geram um aumento da excitabilidade axonal das fibras finas nociceptivas com consequente produção de descargas ectópicas.<sup>45,46</sup>

Considerando os múltiplos sistemas envolvidos em sua fisiopatologia, a frequente associação de drogas para o tratamento oncológico, a presença de fatores de risco intrínsecos ao paciente e a diversidade de sintomas, a NPIQ constitui um desafio para a equipe médica no que se refere tanto ao diagnóstico quanto ao tratamento.

O tratamento da NPIQ ainda é limitado, apresentando apenas a indicação de duloxetina com moderada evidência pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), além do uso de luvas cirúrgicas e terapias com luvas/botas frias para sua prevenção.<sup>29</sup>

Inúmeros estudos têm sido conduzidos para encontrar um recurso capaz de prevenir o aparecimento ou a gravidade da NPIQ evitando danos irreversíveis e necessidade de interrupção ou diminuição da dose do tratamento quimioterápico, porém nenhum agente foi recomendado até o momento para esse propósito.<sup>29</sup>

A importância da identificação precoce dos sintomas da NPIQ é devido ao risco da continuidade inadequada do tratamento oncológico após o desenvolvimento de moderada a severa NPIQ, levando à lesão permanente, diminuindo a qualidade de vida e aumentando o risco de quedas.<sup>29</sup> Desta forma, a prevenção da NPIQ é importante, em especial, em pacientes não metastáticos com melhor prognóstico mesmo na ausência do agente neurotóxico antineoplásico.<sup>47</sup> Pacientes mais susceptíveis, com fatores de



risco conhecidos, recebendo agentes neurotóxicos devem ser acompanhados regularmente.<sup>29</sup>

### **1.3.1 Quadro clínico da NPIQ**

O quadro clínico da NPIQ depende do agente quimioterápico, dose e extensão do nervo acometido, mas, de forma geral, os sintomas são predominantemente sensitivos, embora sintomas motores também possam ocorrer. Os sintomas sensitivos geralmente resultam da degeneração axonal que diminui seu potencial de ação, já os sintomas motores ocorrem por lesão dos neurônios motores e, menos frequentemente, por lesão dos nervos motores.<sup>44</sup>

Os sintomas podem ser divididos entre dores espontâneas, que não precisam de nenhum estímulo, e dores evocadas, caracterizadas por respostas anormais a um estímulo.<sup>46</sup>

Além disso, as manifestações de dor neuropática também podem ser classificadas entre fenômenos negativos, positivos e autonômicos conforme ilustrado na Figura 09.<sup>46</sup>

Os sintomas mais frequentes são dormência, dor, formigamento, alodínia e disestesia relacionados aos sintomas sensitivos, e fraqueza progressiva dificultando a marcha, segurar pequenos objetos ou realizar movimentos finos (como abotoar uma camisa), quando o acometimento ocorre em nervos motores (mais frequentes com o uso de taxanos).<sup>39,48,49,50</sup> Outros sintomas existentes na literatura são: ataxia, perda dos reflexos profundos tendinosos, hipoestesia vibratória e diminuição da propriocepção.<sup>51</sup>

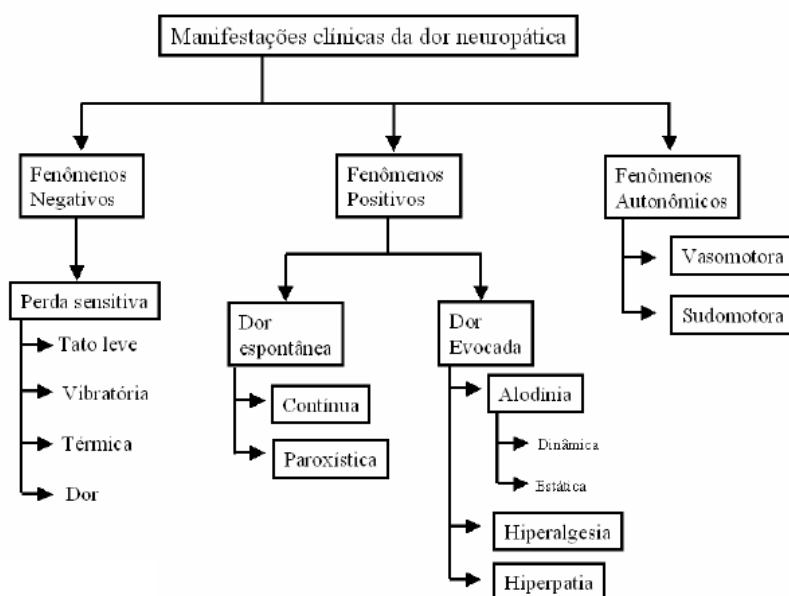
Estes sintomas comumente estão distribuídos em luva e bota devido ao acometimento das suas terminações nervosas precocemente e simetricamente, de maneira comprimento-dependente (largas fibras nervosas sensitivas).<sup>39,48,49</sup> Sintomas como disfunção auditiva são mais frequentes em pacientes recebendo tratamento com cisplatina.<sup>52</sup>

Os sintomas de hiperalgesia (resposta exacerbada a estímulos dolorosos) e alodínia (dor causada por um estímulo normalmente não doloroso) são considerados sintomas sensoriais positivos da dor neuropática e podem ser encontrados simultaneamente dificultando sua diferenciação.<sup>46,53</sup> Outros sintomas positivos são a hiperpatia (aumento da reação dolorosa devido a estímulos repetitivos sublimiares ou

após sensações dolorosas prolongadas) e hiperatividade autonômica como alterações no fluxo sanguíneo, sudorese e temperatura.<sup>46</sup>

Em contrapartida, a dormência (diminuição ou perda da sensibilidade) com perda do tato leve, da vibração e da sensação termoalgésica são consideradas sintomas negativos, que ocorrem por mediação das fibras grossas mielinizadas A $\beta$  (tato leve e vibração), pouco mielinizadas A $\delta$  (frio e calor) e amielínicas do tipo C (calor e dor).<sup>46</sup>

Ambos os fenômenos indicam acometimento do sistema nervoso somatossensorial.<sup>53</sup> A Figura 09 ilustra um fluxograma com os sintomas mais frequentes da neuropatia periférica, distribuídos entre negativos, positivos e autonômicos.



**FIGURA 09: Sintomas da neuropatia periférica distribuídos entre negativos, positivos e autonômicos<sup>46</sup>**

Outras características consideradas na NPIQ são a frequência ou duração dos sintomas. Desta forma, eles podem ser divididos em agudos, moderados ou severos, transitórios ou crônicos.<sup>51</sup> Sendo assim, a NPIQ pode iniciar-se ainda durante o tratamento quimioterapêutico e, dependendo da severidade dos sintomas, pode desencadear a diminuição da dose ou interrupção do tratamento planejado.<sup>42</sup>

O aparecimento dos sintomas logo após a infusão costuma ocorrer com a administração de paclitaxel e oxaliplatina causando neuropatia aguda, enquanto as

demais drogas são responsáveis por sintomas mais tardios, semanas ou meses após o término do tratamento ou ainda pode ocorrer intensificação dos sintomas neste período.<sup>29</sup> A prevalência dos sintomas pode ocorrer no primeiro mês após o tratamento em 68,1% dos pacientes, em 3 meses para 60% dos pacientes ou após 6 meses em 30% dos casos.<sup>29</sup> Em alguns casos, os pacientes, mesmo curados do câncer, podem apresentar como comorbidade a neuropatia provocada pelo tratamento oncológico.<sup>29</sup>

Em comparação à neuropatia periférica proveniente da diabetes, a NPIQ ocorre de maneira mais fulminante, acometendo simultaneamente os pés e as mãos e é caracterizada por uma neuropatia axonal sensório-motora, diferente da diabética que pode ser classificada como neuropatia mista.<sup>29</sup>

A neuropatia aguda causada por paclitaxel com quadro de mialgia pouco tempo após a infusão geralmente apresenta resolução em até uma semana.<sup>44</sup>

Toda essa sintomatologia pode gerar um impacto importante na função e na qualidade de vida dos pacientes, além do risco de alteração do tratamento oncológico conforme já citado anteriormente, o que está relacionado ao maior risco de mortalidade.

#### **1.4. Classificação da NPIQ**

O padrão-ouro para o diagnóstico da neuropatia periférica é a eletroneuromiografia que exclui a característica subjetiva dos sintomas<sup>54</sup> pois tem a capacidade de fornecer informações padronizadas do envolvimento, severidade e distinção entre patologias axonais ou desmielinizantes assim como permite o prognóstico e monitoramento da neuropatia.<sup>55</sup>

A NPIQ está relacionada com danos axonais, onde a eletroneuromiografia irá mostrar redução da amplitude dos potenciais de ação dos nervos sensoriais com manutenção da velocidade de condução nervosa, enquanto a doença desmielinizante se apresenta com redução da velocidade de condução nervosa.<sup>40</sup>

O comprometimento da NPIQ ocorre preferencialmente nas fibras de menor calibre e a eletroneuromiografia avalia apenas as fibras largas mielinizadas, o que restringe seu uso como método objetivo de avaliação da NPIQ.<sup>40</sup>

Além disso, por ser um exame invasivo não é rotineiramente utilizado, principalmente quando o paciente refere início dos sintomas após começar o tratamento com agente neurotóxico.<sup>39</sup>

Alguns testes sensoriais podem ser utilizados para compor o sistema de escore da NPIQ na prática clínica, entretanto estes testes também são subjetivos, além de não ter capacidade de identificar um sintoma causado por lesão periférica ou central.<sup>56</sup>

O exame clínico neurológico objetivo com medidas de limiar de discriminação térmica, eletroneuromiografia, estudos de velocidade de condução nervosa e testes de limiar de vibração associado com dados subjetivos não padronizados ainda contemplam o diagnóstico clínico da NPIQ.<sup>57</sup> Desta forma, questionários validados e padronizados são importantes para minimizar a variabilidade e subjetividade do diagnóstico.<sup>57</sup>

Os eventos adversos relacionados ao tratamento oncológico como as neuropatias são comumente classificadas de acordo com o documento *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE – V5) elaborado em 1983 pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, apresentando graduação de 1 a 5.<sup>50</sup>

Atualmente a NPIQ é diagnosticada através da história clínica e exame neurológico, em que é possível classificá-la baseando-se em critérios do CTCAE.<sup>39</sup> Trata-se de uma escala desenvolvida para cada evento adverso (considerado qualquer sinal, sintoma ou doença causado por procedimento ou medicação relacionado ao tratamento do câncer) desfavorável e não intencional possível em pacientes oncológicos. No entanto, esta classificação é limitada pelo seu efeito chão e efeito teto<sup>39</sup> e apresenta moderado nível de confiabilidade interobservador com reprodutibilidade de 46 a 71% em relação a tendência de subestimar a severidade da condição.<sup>39,58</sup> A graduação utilizando os termos “moderado” e “severo” tornam essa classificação subjetiva e genérica limitando a avaliação dos efeitos dos sintomas nas atividades de vida diária (AVDs).<sup>58</sup>

Apesar destas limitações, o CTCAE ainda é a primeira forma de avaliação de muitos estudos sobre NPIQ enquanto os questionários baseados no relato dos pacientes (PRO – *patient-reported outcome*) têm se mostrado melhores instrumentos na avaliação da NPIQ em relação à descrição médica.<sup>59</sup> Em 2015 foi validado por Dueck *et al* uma versão do CTCAE com relato do paciente, o PRO-CTCAE, constituído por duas perguntas indicando a severidade e interferência da dormência e formigamento nas mãos e nos pés.<sup>60</sup>

Bennett *et al* em uma ampla metanálise com 13683 pacientes com NPIQ mostraram a prevalência de dor neuropática em 40%, equivalente aos achados do

estudo de Oh SY *et al* que também verificaram seu impacto na qualidade de vida e funcionalidade.<sup>31,61</sup>

Apesar de comum, a dor neuropática é de difícil avaliação devido aos seus sintomas predominantemente sensitivos e subjetivos. Desta forma, diversas escalas foram testadas na tentativa de encontrar em instrumento quantitativo para a dor neuropática.

Existem poucos questionários específicos para avaliação da NPIQ como o *European Organization for Research and Treatment of the Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire - Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy twenty-item scale (QLQ20-CIPN)*, o *Functional Assessment of Cancer-Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX)* e a versão abreviada do *Total Neuropathy Score (TNS)*. Esses questionários são validados e utilizados amplamente em vários estudos internacionais para quantificação dos sintomas relacionados à NPIQ, entretanto ainda não são validados no Brasil. A importância de um forte instrumento possibilita a detecção deste problema e a eficiência de possíveis intervenções.<sup>62</sup>

O questionário TNS foi desenvolvido para pacientes diabéticos e foi utilizado em alguns casos com pacientes oncológicos.<sup>63</sup> Sua pontuação é composta por itens clínicos baseada em uma combinação de parâmetros clínicos e neurofisiológicos.<sup>63</sup> Os parâmetros clínicos referem-se a sintomas sensoriais, motores e autonômicos. A avaliação neurológica consiste em avaliação da força muscular, reflexos profundos, sensibilidade fina (agulhada) e vibratória, avaliação com diapasão com 128 Hz entre máxima vibração e quase nenhuma (de 0 a 8), eletroneuromiografia e detecção do limiar de vibração.<sup>64</sup>

A pontuação do TNS varia de 0 a 40, sendo essa amplitude um fator que determina maior eficiência deste questionário na identificação de pequenas alterações dos sintomas por apresentar diferenças mais graduais.<sup>64</sup> A comparação desse questionário com a escala comum de toxicidade (NCI-CTC 2,0) apresentou moderada correlação em um estudo realizado por Cavaletti *et al*.<sup>64</sup>

Em contrapartida, esse questionário requer maior disponibilidade de tempo e de experiência técnica para ser empregado, o que dificulta seu uso rotineiramente.<sup>64</sup> Uma versão reduzida deste questionário foi desenvolvida e apresentou as mesmas características de reprodutibilidade e confiabilidade, a TNSr, que varia de 0 a 28 e é mais acessível na prática clínica.<sup>64</sup>

O FACT-GOG-Ntx foi elaborado em 1998 como uma subescala do *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System* em conjunto com o *Gynecologic Oncology Group (GOG)*.<sup>57,65</sup> Esse questionário foi desenvolvido a partir de dados coletados pelos clínicos, pacientes e pela literatura referente à qualidade de vida relacionada à neuropatia.<sup>57</sup>

Trata-se de um questionário com 11 questões direcionadas aos sintomas e preocupações associados à NPIQ desenvolvido para avaliar o impacto dos sintomas da NPIQ na qualidade de vida.<sup>57</sup>

As questões abordam neuropatia sensitiva (4 itens), neuropatia motora (3 itens), neuropatia auditiva (2 itens) e disfunção associada à neuropatia (2 itens).<sup>52,65</sup> Sua pontuação varia de 0 a 44 com opções de respostas de 0 (de jeito nenhum) até 4 (muito), desta forma, uma pontuação de 0 representa ausência de neuropatia e de 44 uma neuropatia extrema.<sup>52,65</sup>

Ao avaliar as medidas psicométricas em uma população com câncer de ovário, o FACT-GOG-Ntx apresentou consistência interna maior do que 0,7, correlacionou-se moderadamente a instrumentos de avaliação objetiva e apresentou alta reprodutibilidade, exceto por uma questão referente à atividade sexual.<sup>57</sup>

Ele deve ser utilizado em conjunto com o questionário FACT-G, que consiste em um questionário de qualidade de vida relacionado à saúde reduzido a 27 itens permitindo uma avaliação multidimensional da qualidade de vida nas pacientes oncológicas.<sup>57</sup> As pontuações dos dois questionários devem ser convertidas em uma escala linear que varia de 0 a 152 e quanto maior a pontuação, melhor qualidade de vida.<sup>57,66</sup>

Huang *et al* avaliaram o FACT-GOG-Ntx em pacientes com câncer de endométrio e também obtiveram confiabilidade e reprodutibilidade adequadas além de mostrarem que as questões referentes à neuropatia sensitiva são as mais importantes para a performance deste questionário, especialmente para aquelas pacientes que recebem platina e paclitaxel no tratamento quimioterapêutico.<sup>65</sup>

Cheng *et al* realizaram a avaliação das medidas psicométricas deste questionário englobando 343 pacientes com seguimento de 12 meses não apenas em pacientes com câncer ginecológico, sendo a maior parte da amostra composta por pacientes com câncer de mama, e encontraram consistência interna entre 0,82 a 0,89 ao longo do tempo.<sup>52</sup> Neste mesmo trabalho, os autores encontraram uma correlação moderada a alta com o QLQ-CIPN20 em todas as avaliações ( $r = 0,79-0,93$ ,  $p < 0,01$ ) e

baixa a moderada com o CTCAE (escala sensorial –  $r = 0,23-0,45$  e escala motora –  $r = 0,15-0,50$ ,  $p < 0,01$ ).<sup>52</sup> O seguimento deste estudo também evidenciou a relação entre NPIQ com o acúmulo de dose através da medida de sensibilidade à mudanças.<sup>52</sup>

Como diagnóstico por imagem, o ultrassom tem sido pesquisado por alguns grupos na busca de um recurso menos subjetivo e este, além de não ser invasivo, possui como vantagens ser rápido, indolor, livre de radiação, com baixo custo e permitir uma excelente visualização do nervo periférico como um todo e em tempo real.<sup>67</sup>

As alterações dos nervos que podem ser detectadas pelo ultrassom estão relacionadas às mudanças no tamanho do nervo, ecointensidade, dimensão dos fascículos, limites epineurais e sinais do Doppler.<sup>67</sup> A medida da secção transversa apresenta alta consistência e reprodutibilidade inter e intraobservador, sendo uma medida altamente utilizada na avaliação da neuropatia periférica ajustada por idade, sexo, peso e índice de massa corpórea (IMC).<sup>67</sup>

Um estudo conduzido por Lycan DO *et al* avaliou 20 pacientes em tratamento para o câncer de mama com taxanos e sintomas moderados a severos de NPIQ (sendo utilizado o QLQ-CIPN20 para este diagnóstico) com ultrassom neuromuscular para detectar o alargamento da área de secção transversal dos nervos sural, tibial e mediano comparados à estudos anteriores de indivíduos saudáveis.<sup>68</sup> O exame de ultrassom também foi correlacionado ao QLQ-CIPN20, a exame de condução nervosa e biópsia de uma região proximal da coxa e outra próxima ao maléolo do mesmo membro para mensurar em milímetros a densidade linear da fibra. As biópsias não se associaram nem à severidade da NPIQ nem ao acúmulo de dose, porém apresentaram correlação com os achados no ultrassom. Já as medidas realizadas pelo ultrassom evidenciaram calibre menor do nervo sural nas pacientes avaliadas com diferença estatisticamente significativa em relação aos indivíduos saudáveis, em especial, em indivíduos mais velhos e aqueles com maior tempo da realização de quimioterapia com taxano.<sup>68</sup>

Essa diminuição da área transversa deve estar associada à fisiopatologia da NPIQ causada por taxanos, aonde a lesão dos gânglios da raiz dorsal levam a perda axonal ao longo dos nervos sensitivos o que está diretamente relacionado à predominância de sintomas sensoriais nesta amostra.<sup>68</sup> Em relação ao ultrassom no nervo mediano (no local anatômico onde ocorre maior compressão), os achados evidenciaram aumento da área de secção transversa nas pacientes avaliadas em relação aos indivíduos saudáveis, o que pode refletir um agravamento da compressão do nervo causado pela NPIQ.<sup>68</sup>

Novos estudos ainda precisam ser realizados para identificar meios cada vez mais eficientes para o diagnóstico precoce da NPIQ, permitindo que medidas neuroprotetoras consigam ser indicadas antes de danos permanentes que impeçam a continuidade do tratamento ou prejudiquem a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo.

### **1.5. Questionário QLQ-CIPN20**

O questionário QLQ-CIPN20 (APÊNDICE 2 e 3) foi desenvolvido em 2005 pelo EORTC, responsáveis por um dos questionários mais utilizados para avaliar a qualidade de vida em pacientes oncológicos, o EORTC *Quality of Life Questionnaire* – C30 (QLQ-C30).<sup>63</sup>

O questionário QLQ-CIPN20 foi elaborado como um módulo, subescala do QLQ C30, necessário para uma abordagem específica para algum tratamento ou condição de saúde referente à oncologia que, no caso do QLQ-CIPN20 foi a NPIQ.<sup>55,69</sup> Diferente do FACT/GOG-Ntx, o QLQ-CIPN20 pode ser utilizado em qualquer tipo de quimioterapia neurotóxica e tem sido rigorosamente estudado.<sup>70</sup>

O QLQ-CIPN20 foi elaborado obedecendo as 4 fases padronizadas pela EORTC para a criação de um novo módulo.<sup>63</sup>

A primeira fase constituiu de uma pesquisa na literatura na base de dados “Medline” utilizando os descritores “quimioterapia” e “neuropatia”, “qualidade de vida”, “condição de saúde” ou “performance”, “questionário” e “neuropatia periférica” e gerou 29 questões relacionadas à neuropatia periférica.<sup>63</sup> Na sequência, foi realizada uma revisão por 15 profissionais da saúde da área da oncologia e da neurologia para avaliar a relevância da lista gerada anteriormente, sendo elaborado um questionário provisório com 33 itens, acrescentadas sugestões dos profissionais além daquelas identificadas na revisão da literatura. As questões foram desenvolvidas em holandês sendo traduzidas para o inglês e francês.<sup>63</sup>

Na segunda fase, o questionário foi testado por 68 pacientes que realizaram tratamento com quimioterapia neurotóxica em 4 países (Holanda, Reino Unido, França e Bélgica). Os pacientes foram orientados a identificar a importância e relevância de cada item, culminando com a seleção das questões de acordo com o retorno dos profissionais e dos pacientes, o que gerou um questionário com 20 questões.<sup>63</sup>



Já na fase 3, foi realizado um pré-teste com 44 pacientes dos mesmos países que participaram da fase 2. Este pré-teste continha uma entrevista com os pacientes sobre o conteúdo e compreensão das questões como: confusa, difícil de responder ou desconcertante, o que iria determinar a permanência ou exclusão da questão no questionário. Nenhum dos itens foram considerados confusos, difíceis ou desconcertantes, permanecendo na estrutura do questionário.<sup>63</sup>

A fase 4 não foi realizada no estudo original por se tratar de testes internacionais.<sup>63</sup>

Este processo gerou um questionário com 20 questões agrupadas em três subescalas: sensorial (9 questões), motora (8 questões) e autonômica (3 questões sendo 1 destas questões relacionada a paciente do sexo masculino).<sup>63</sup> A pontuação da escala sensorial varia de 9 a 36 (referem-se às questões 1 a 6, 9, 10 e 18), a motora de 8 a 32 (referem-se às questões 7, 8, 11 a 15 e 19) e a autonômica de 3 a 12 para homens (referem-se às questões 16, 17 e 20) e 2 a 8 para mulheres (referem-se às questões 16 e 17).<sup>66</sup>

Além destas subescalas, Smith *et al*, 2013 demonstraram a presença de outras subescalas referentes ao membro superior e membro inferior não consideradas no questionário original.<sup>71</sup> As questões relacionadas ao membro superior são: 01, 03, 05, 07, 11, 12 e 13, com pontuação variando de 7 a 28 e as referentes ao membro inferior são 02, 04, 06, 08, 09, 14, 15 e 19 com pontuação variando de 8 a 32 para os pacientes que dirigem carro ou 7 a 28 para as pacientes que não dirigem e, portanto, não responderam à questão 19.

Os sintomas sensitivos abordados no QLQ-CIPN20 que podem impactar nas AVDs são dormência, formigamento ou queimação nas mãos e nos pés, problemas para ficar em pé ou caminhar, dificuldade para distinguir água quente de água fria e dificuldades em ouvir, além da piora de coordenação motora na execução de atividades complexas como marcha, abotoar um botão ou manter o equilíbrio com os olhos fechados. Estes sintomas são facilmente confundidos com os sintomas de acometimento motor como fraqueza muscular, câibras e fasciculações, atrofia muscular e diminuição dos reflexos.<sup>66</sup>

As respostas são compostas de uma escala de 4 pontos: 1: de modo algum; 2 um pouco; 3 bastante e 4 muito. Essa escala permite a graduação da severidade da NPIQ, tornando seu uso vantajoso.<sup>72</sup> A pontuação varia de 20 a 80 para homens e de 19 a 76 para mulheres que dirigem ou 18 a 72 para aquelas que não dirigem, com

valores maiores relacionados à maior severidade dos sintomas.<sup>62</sup> Os pacientes devem relatar seus sintomas de acordo com a semana anterior ao momento da avaliação.<sup>66</sup>

A presença de forte correlação do QLQ-CIPN20 ao FACT-GOG-Ntx deve estar relacionada a avaliação de sintomas semelhantes, além de serem multidimensionais e derivados de relatos do paciente.<sup>52</sup>

Mesmo utilizando esse instrumento de característica quantitativa como método de avaliação, a natureza subjetiva dos sintomas ainda conduz a um resultado baseado no autorrelato do paciente.<sup>47</sup> Os instrumentos baseados em autorrelatos do paciente são valiosos podendo ajudar os pacientes a mencionar seus sintomas bem como facilitar a avaliação clínica e o engajamento do paciente com seu próprio cuidado.<sup>73</sup>

Smith *et al* em 2017 realizaram uma análise do QLQ-CIPN20 modificado para 15 questões, após alguns estudos demonstrarem maior reprodutibilidade e validade do questionário QLQ-CIPN16 em relação ao original.<sup>62,73</sup>

As questões excluídas na análise do QLQ-CIPN16 estão relacionadas à subescala autonômica e à perda auditiva que mostraram correlações fracas em relação aos demais itens.<sup>62</sup> Outra questão excluída na análise do estudo com o QLQ-CIPN16 foi a 19 (apêndice 2 e 3) sobre dificuldade com os pedais ao dirigir que, segundo os autores, era similar à questão 14 (apêndice 2 e 3) também referente à fraqueza nos pés, além disso, os autores enfatizaram a questão social relacionada ao medo de perder a licença para dirigir influenciando a veracidade das respostas.<sup>73</sup>

As demais questões foram aplicadas em 25 pacientes e os autores encontraram dificuldade na diferenciação entre “dormência” e “formigamento” pelos pacientes sendo acrescentado entre parênteses o termo “perda de sensibilidade” ao lado da palavra “dormência”.<sup>73</sup> Outra questão que gerou dúvida foi sobre a presença de “shooting” ou “burning pain” (questões 35 e 36 do apêndice 2) traduzidas para o português como “dor aguda” ou “ardor” (apêndice 3) pois estes termos não são específicos para se referir a dor causada pela NPIQ mas sim para dor de forma geral.<sup>74</sup> Desta forma, os especialistas participantes da pesquisa optaram por realizar esta questão (tanto relacionada para dedos ou mãos (questão 35 – apêndice 2 e 3) quanto para dedos ou pés (questão 36 – apêndice 2 e 3) da seguinte forma: “A dormência/formigamento em seus dedos/mãos ou dedos/pés é dolorosa?” encontrando melhor relação entre a dor e a NPIQ.<sup>73</sup> Já a questão 39 (apêndice 2 e 3) referente à problemas em ficar em pé ou andar por não sentir o chão embaixo dos pés foi substituída por “você teve dificuldades na marcha devido à dormência ou formigamento nos seus pés?” para enfatizar os sintomas da

NPIQ como causa desta dificuldade motora.<sup>73</sup> Outras questões também tiveram algumas alterações gramaticais neste trabalho realizado por Smith *et al.*<sup>73</sup>

O questionário QLQ-CIPN16 não foi reaplicado com estas modificações para avaliação das suas propriedades psicométricas. Este trabalho também ressaltou outras demandas levantadas pelos pacientes sobre a frequência dos sintomas e não apenas a intensidade como, por exemplo, “acontece sempre”, a dificuldade em quantificar os sintomas, mudanças frequentes nos sintomas e o medo de relatar seus sintomas devido às limitações da sua independência, fatores que podem influenciar nas respostas de forma honesta e realista.<sup>73</sup>

A avaliação adequada da NPIQ continua sendo um desafio e os instrumentos existentes devem ser testados continuamente para atingir versões cada vez mais próximas à realidade.

Um estudo realizado por Le-Rademacher *et al* relacionando o QLQ-CIPN20 à escala CTCAE ao longo do tratamento quimioterápico em duas amostras de pacientes com diferentes doenças e esquemas de tratamento, totalizando 4015 pacientes, mostrou uma correlação forte estatisticamente significativa entre estes instrumentos.<sup>59</sup> Em ambas as amostras a média da pontuação total do QLQ-CIPN20 apresentou variações de uma graduação para outra da CTCAE, variando 3,8% a 8,2% a menos entre a graduação 3 e 2 da CTCAE, 9,3% a 13,9% entre a graduação 2 e 1 e 3,6% a 10,8% entre a graduação 1 e 0. Apesar desses achados, não foi possível estabelecer uma classificação estratificada de acordo com a pontuação do QLQ-CIPN20 correspondendo a cada graduação do CTCAE.<sup>59</sup>

Além disso, este estudo revelou que o QLQ-CIPN20 é um instrumento refinado capaz de identificar a piora gradual dos sintomas ao longo do tempo mesmo que os clínicos não consigam perceber diferenças precocemente, o que está relacionado à sensibilidade às mudanças do instrumento.<sup>59</sup> Ao comparar as subescalas do QLQ-CIPN20 ao CTCAE, a subescala sensorial mostrou alta responsividade da escala sensorial, embora todas as subescalas tenham sido consistentes.<sup>59</sup>

A comparação entre o CTCAE e o QLQ-CIPN20 permitiu evidenciar que o QLQ-CIPN20 possui informações mais detalhadas, é capaz de distinguir diferenças mais tênues e é mais responsivo às mudanças ao longo do tempo mostrando maior acurácia deste instrumento.<sup>59</sup> A literatura já comprovou que o uso de instrumentos PRO para medir a neuropatia sensorial é superior a instrumentos que utilizam avaliação determinada por um clínico.<sup>66</sup>

A diferença mínima clinicamente detectável (DMCD) do QLQ-CIPN20 foi mensurada por Yeo *et al* avaliando pacientes em três momentos distintos: no primeiro ciclo, no segundo ciclo e um ano após o primeiro ciclo e observaram que mudanças clínicas relevantes podem ser captadas nos primeiros estágios da quimioterapia (logo no segundo ciclo), o que proporciona a realização de intervenções apropriadas para evitar a neurotoxicidade.<sup>66</sup> Os achados demonstram que alterações na subescala sensorial de 2,5 a 5,9 pontos e na subescala motora de 2,6 a 5 pontos são consideradas mudanças clinicamente importantes porém não puderam ser consideradas DMCD e sim diferença mínima significativa.<sup>66</sup> Neste estudo não foi possível determinar a diferença mínima significativa da subescala autonômica pois sua alteração não foi significativa ao longo do tempo.<sup>63</sup> DMCD em questionários baseados no relato do paciente é considerada clinicamente significativa uma variância de aproximadamente 10% na pontuação total; no caso da subescala sensorial, a diferença foi de 6,9% a 16,4% indicando maior sensibilidade dos pacientes em relação aos seus sintomas sensoriais.<sup>66</sup>

Embora existam muitos questionários cujos resultados são baseados nos relatados dos pacientes, ainda não existe um padrão ouro<sup>74,75</sup>, porém, alguns são recomendados pela ASCO incluindo o QLQ-CIPN20, o que corrobora com a importância deste questionário no cenário atual para diagnóstico da NPIQ.

O QLQ-CIPN20 foi validado em alguns países como os Estado Unidos, Arábia, Holanda, China, Coréia e Tailândia. De acordo com a EORTC, o questionário já foi traduzido para o português do Brasil, entretanto nenhuma publicação relacionada às suas medidas psicométricas foi encontrada.

### **1.6 Propriedades de medidas do questionário QLQ-CIPN20**

A validade do questionário QLQ-CIPN20 já foi descrita na literatura, entretanto, foi necessária a avaliação da “validade transcultural” para o português Brasileiro, para testar seu entendimento na nossa população. O questionário para ter validade em um país diferente ao de origem, não deve apenas ser literalmente traduzido, mas também deve sofrer adaptações culturais que mantenham sua validade de conteúdo.<sup>76</sup> O processo de adaptação deve englobar equivalência semântica, de idioma, experiencial e conceitual do questionário de origem sem alteração da sua composição.<sup>76</sup>

Desta forma, deve-se considerar que, para a validação de um instrumento com metodologia de entrevista cognitiva, a análise das respostas envolve quatro estágios: compreensão do conceito da questão; formulação da resposta baseada em informação

presente na memória; motivação para responder a pesquisa de forma honesta e habilidade de quantificar um sintoma na escala Likert.<sup>73</sup>

Os itens de um instrumento devem ser referentes ao mesmo constructo, não deve conter palavras difíceis ou gírias e cada item deve ter apenas um questionamento para serem considerados de fácil interpretação pelo paciente.<sup>77</sup>

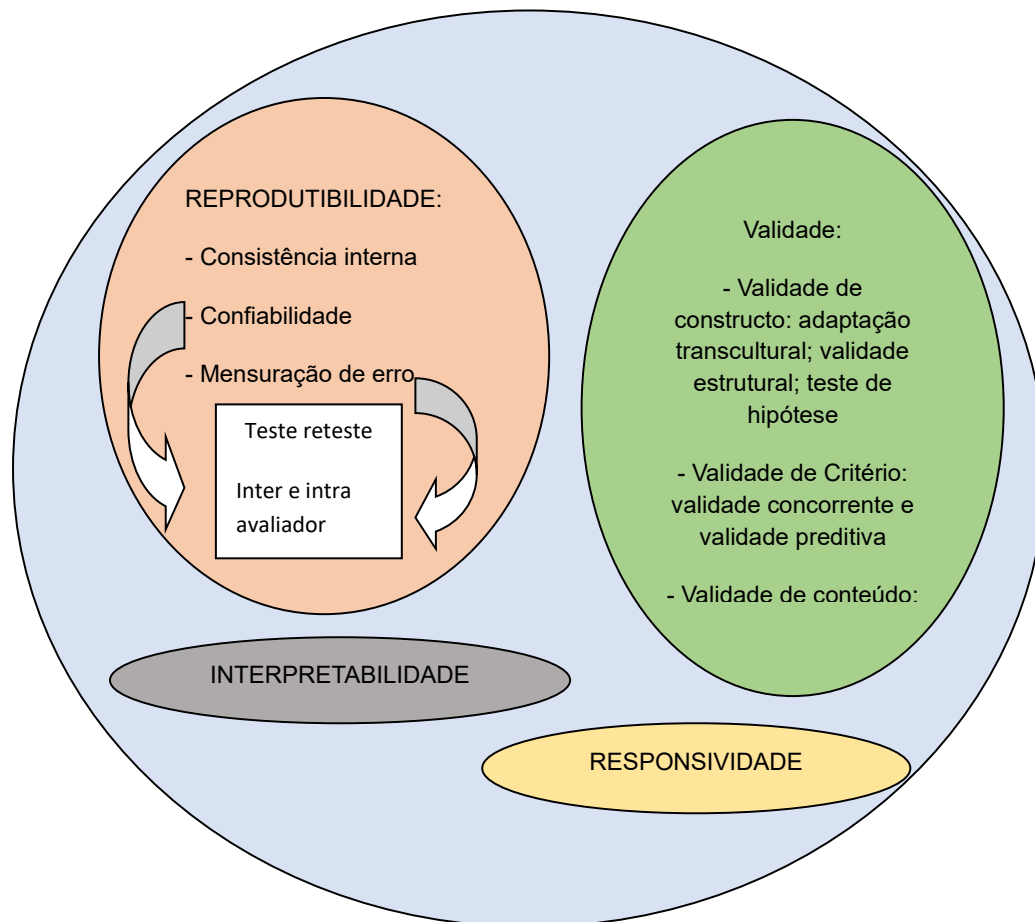
A amostra necessária para a análise psicométrica depende da quantidade de itens do instrumento.<sup>78</sup> A amostra ideal deve ser de pelo menos 5 vezes a quantidade de itens para minimizar a possibilidade de erro ao acaso contemplando grupos de pessoas que representem a população estudada.<sup>78</sup> No entanto, o EORTC tem normas específicas para o processo de adaptação transcultural, recomendando 10 pacientes em tratamento com quimioterapia neurotóxica por questão do questionário.<sup>79,80</sup>

Antes de serem utilizados na prática clínica ou em pesquisas, os instrumentos baseados em auto-relato do paciente devem ser submetidos a análises das suas medidas psicométricas. Estas análises fazem parte do processo de adaptação transcultural do questionário devendo ser realizada respeitando uma metodologia específica.<sup>76</sup> A escolha de um instrumento de pouca qualidade pode ser um viés para a conclusão dos desfechos nas pesquisas clínicas.<sup>81,82</sup> Deve-se considerar a possibilidade de erro da medida e este risco deve ser reduzido a partir da avaliação da sua reprodutibilidade e validade.<sup>73</sup>

Um comitê multidisciplinar de pesquisadores internacionais criou em 2006 uma padronização para o desenvolvimento e avaliação de instrumentos de medida denominado COSMIN (*Consensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments*)<sup>81</sup>, englobando uma uniformidade na terminologia e definição das propriedades de medida e desenvolvendo um checklist com 4 passos e 12 requisitos importantes na qualidade de uma validação de instrumento.<sup>81,82</sup> O primeiro passo do checklist considera quais são as medidas contempladas em um artigo; o segundo está relacionado aos métodos estatísticos utilizados que devem ser compatíveis com a Teoria Clássica de Testes; o terceiro refere-se aos padrões que acompanham as propriedades englobadas no passo 1 e o quarto está relacionado a requisitos necessários para generalizar os resultados.<sup>82</sup>

Os elementos destacados como consenso entre os especialistas do COSMIN são: consistência interna, confiabilidade, erro de medida, validade de conteúdo, validade estrutural, teste de hipóteses, validade transcultural, validade de critério, responsividade geral, responsividade (sem acesso ao padrão ouro), responsividade (considerando

padrão ouro) e interpretabilidade.<sup>82</sup> As medidas psicométricas foram distribuídas em três domínios: confiabilidade, validade e responsividade conforme ilustrado na Figura 10.<sup>82</sup> Embora a interpretabilidade, uma característica importante do instrumento, esteja incluída no checklist do COSMIN, ela não é considerada uma medida psicométrica.<sup>8</sup>



**FIGURA 10: Relação entre as propriedades de medida de acordo com o COSMIN, adaptada da representação de MOKKINK et al, 2016<sup>83</sup>**

As propriedades de medida do questionário QLQ-CIPN20 traduzido e adaptado transculturalmente avaliadas neste estudo são: confiabilidade (consistência interna ou homogeneidade dos itens e reprodutibilidade ou estabilidade temporal), validade de constructo (discriminante e convergente), efeito teto e efeito chão.<sup>84</sup>

A confiabilidade se refere ao quanto um instrumento é livre de erros de medida, sendo composta por duas medidas: consistência interna relacionada ao grau de inter-relação entre os itens e reprodutibilidade que avalia mudanças na pontuação conforme

o instrumento seja reaplicado ao longo do tempo no mesmo indivíduo (através do teste-reteste no caso deste estudo).<sup>81</sup>

A maioria destes instrumentos são questionários compostos por vários itens e estes devem ser compatíveis ao tema que se pretende avaliar, como no caso do QLQ-CIPN20 que se propõe a avaliar a NIPQ, estando este aspecto relacionado à medida de consistência interna. O questionário deve passar por uma etapa de teste piloto englobando um pequeno número de indivíduos da população alvo no processo da sua composição.<sup>76</sup> Geralmente um questionário é construído com aproximadamente o dobro de itens da versão final, pois cada item deve ser analisado para avaliar sua interferência na performance total do instrumento e, de acordo com esta análise, o item é mantido ou descartado.<sup>78</sup>

A consistência interna é uma importante propriedade de medida que avalia o conceito de um único fenômeno através de vários itens (homogeneidade dos itens).<sup>77</sup> Neste trabalho ela foi medida pelo coeficiente alpha de Cronbach, empregado com frequência em instrumentos com várias opções de resposta para mostrar se a variância geral dos resultados está associada à soma da variância de cada item.<sup>84</sup> Seus valores variam de 0 a 1,0 sendo considerados como referência valores  $\leq 0,60$  baixa, entre 0,60 a  $\leq 0,75$  moderada, 0,75 a  $\leq 0,90$  alta e  $> 0,90$  muito alta confiabilidade.<sup>85</sup>

Smith *et al* em 2013, realizaram avaliação da confiabilidade e validade do QLQ-CIPN20 nos Estados Unidos entre pacientes que receberam quimioterapia neurotóxica e que receberam, encontrando valores do alpha de Cronbach de 0,88, 0,88 e 0,78 nas escalas sensorial, motora e autonômica respectivamente.<sup>62</sup> Já em 2019, esses autores avaliaram uma versão modificada do questionário, utilizando apenas 16 questões (QLQ-CIPN16, excluindo as questões 16, 17, 18 e 20) e encontraram maior consistência interna ( $\geq 0,80$ ) mantendo as subescalas sensorial e motora sem comprometer a validade do instrumento.<sup>86</sup>

Outros estudos como os desenvolvidos em países como Holanda<sup>87</sup>, Coréia<sup>83</sup>, China<sup>88</sup>, Arabia<sup>89</sup> e Tailândia<sup>90</sup> também utilizaram o alpha de Cronbach para avaliação da consistência interna e encontraram valores de 0,76, 0,82 e 0,49; 0,89, 0,88 e 0,73; 0,70-0,87, 0,55-0,85; 0,34-0,72; 0,84, 0,79 e 0,81 e 0,76, 0,76 e 0,18 respectivamente considerando as escalas sensorial, motora e autonômica.

Já a estabilidade temporal ou reprodutibilidade foi avaliada pela concordância das respostas no teste-reteste, isto é, através da realização de duas aplicações na mesma paciente com um intervalo de tempo (variabilidade interpessoal em diferentes

momentos e diferença mínima detectável).<sup>85</sup> A reprodutibilidade através do teste-reteste ainda foi realizada apenas no estudo tailandês através do teste reteste apresentando valores de 0,95 (95% IC 0,90 – 0,97), 0,88 (95% IC 0,75 – 0,94), 0,90 (95% IC 0,50 – 0,95) e 0,84 (95% IC 0,68 – 0,92) na pontuação total e subescalas sensorial, motora e autonômica respectivamente.<sup>90</sup>

Existe uma diferença entre concordância e confiabilidade, onde a concordância diz respeito ao erro absoluto de medida e a confiabilidade considera o grau que o paciente se diferencia um do outro. O coeficiente de confiabilidade (coeficiente de correlação intraclassa – CCI) é a medida da reprodutibilidade mais adequada e comumente utilizada relacionada à variação interindividual dividida pela variação da população total (erro de medida), expresso como uma relação entre 0 e 1 e valores acima de 0,70 são recomendáveis como padrão mínimo de confiabilidade em uma amostra de pelo menos 50 pacientes.<sup>77</sup>

O erro de medida é uma medida de concordância que pode ser expresso como erro padrão e medida (EPM). A importância desta medida é a distinção entre erro do instrumento ou mudanças reais em casos de avaliação de eficácia de tratamentos.<sup>77</sup> O EPM pode ser convertido em diferença mínima detectável (DMD) que reflete a menor alteração interpessoal da pontuação que deve ser interpretada como uma mudança real.<sup>77,91</sup>

A sensibilidade de um instrumento às mudanças está relacionada à capacidade do questionário de detectar alterações independente da sua importância clínica, já a responsividade corresponde à habilidade em medir mudanças clinicamente importantes. Um questionário adequado voltado para sintomas deve ter adequada sensibilidade e responsividade.<sup>52</sup>

A sensibilidade às mudanças pode ser obtida quando as avaliações ocorrem de maneira prospectiva ao longo do tratamento ou através de um seguimento sendo necessária a utilização de dois métodos de avaliação.<sup>52</sup>

Já a responsividade pode ser avaliada pela diferença mínima clinicamente importante que reflete pequenas mudanças que o paciente pode perceber como benéficas mostrando a habilidade do questionário em detectar diferenças clínicas mínimas ao longo do tempo, sendo considerada uma medida de validação longitudinal.<sup>52,77</sup> Esta medida não foi realizada pois esta pesquisa não está relacionada a uma abordagem terapêutica com finalidade de testar alguma hipótese ou avaliação de mudanças clínicas em uma população pré-definida como nos casos de pesquisas de



ensaios clínicos ou epidemiológicos, mas sim em mostrar a estabilidade do questionário na ausência de interferências.

O estudo validado na China acompanhou a amostra antes e ao longo do tratamento para avaliar a responsividade do QLQ-CIPN20 e do FACT/GOG-Ntx apresentando como valores considerados pequeno a moderado em ambos ( $r = 0,09-0,46$  e  $r = 0,11-0,35$ , respectivamente).<sup>88</sup> Já no estudo realizado por Smith *et al*, a responsividade para a escala sensorial foi boa com valor de 0,82 e da motora foi moderada apresentando o Cohen's *d* de 0,48.<sup>62</sup>

A validade de constructo está relacionada ao quanto o instrumento é consistente ao ser comparado com outros instrumentos, sendo a validade discriminante responsável por comparar a pontuação do questionário avaliado ao “padrão ouro” como um adequado reflexo de identificação da NPIQ e a validade convergente relacionada à correlação do questionário avaliado com outros instrumentos que avaliam constructos semelhantes.<sup>77,92</sup>

Um instrumento é considerado válido quando tem acurácia para discriminar o fenômeno ou doença que se pretende medir sendo este conceito aplicado à medida de validade discriminante.<sup>73</sup> É importante ressaltar, que os itens de um instrumento de autorrelato, frequentemente contém fenômenos que não podem ser objetivamente observados, isto é, sintomas como, dor, dormência, fraqueza dentre outros e o questionário deve representar uma forma de “medir” estas manifestações.<sup>81</sup>

A validade discriminante (ou divergente) foi realizada através da comparação das médias das pontuações do QLQ-CIPN20 entre as pacientes com e sem NPIQ de acordo com o CTCAE – V5. O estudo validado na Tailândia realizou a validade discriminante através da comparação do QLQ-CIPN20 entre mulheres com câncer de mama recebendo quimioterapia com taxanos e mulheres saudáveis e encontrou diferença estatisticamente significativa na pontuação total e nas subescalas sensorial e motora.<sup>90</sup>

O estudo da versão chinesa utilizou o CTCAE para correlacionar-se ao QLQ-CIPN20 e encontrou correlação positiva com a CTCAE motora ao longo do tempo ( $r_s$  0,21 – 0,64,  $p < 0,01$ ).<sup>88</sup> A versão americana mostrou baixa correlação entre a pontuação do QLQ-CIPN20 com a escala sensorial do CTCAE, assim como as subescalas de membros superiores e membros inferiores, o que pode estar relacionado ao efeito chão do CTCAE com baixa sensibilidade à detectar diferenças sutis e ausência da dor da NPIQ na avaliação desta escala.<sup>62</sup>

Já a validade convergente foi obtida pela correlação do instrumento focal (QLQ-CIPN20) com o QLQ-C30 com o objetivo de associar a NPIQ com a qualidade de vida, o questionário de dor McGill para verificar se as diferentes dimensões da dor estão relacionadas à NPIQ, o Questionário de Dor Neuropática (DN4) que avalia a neuropatia periférica causada por diversos fatores e o teste *Timed up and go* (TUG) com o intuito de verificar a influência da NPIQ na mobilidade funcional.

Os estudos conduzidos na Coreia e na Arábia demonstraram correlação estatisticamente significativa do QLQ-CIPN20 com o QLQ-C30, sendo negativa em relação à escala de Saúde Global e funcional e positiva em relação à escala de sintomas.<sup>83,89</sup> Os questionários DN4 e McGill, bem como o TUG, não foram correlacionados ao QLQ-CIPN20 até o momento.

Os efeitos teto e chão ocorrem quando um instrumento atinge sua pontuação máxima ou mínima respectivamente e, caso presentes, representam limitada validade de conteúdo pois a confiabilidade fica reduzida, assim como a responsividade fica restrita devido a limitação de detectar mudanças.<sup>77</sup>

O estudo realizado na China mostrou efeito chão significativo (27,9 a 47,2%) nas avaliações antes da quimioterapia, após cada quimioterapia exceto nos ciclos 3 e 6 (última quimioterapia programada) e no seguimento de 6, 9 e 12 meses.<sup>88</sup> O estudo validado na Tailândia apresentou 68% de efeito chão.<sup>90</sup> As demais versões não apresentaram essa informação.

O QUADRO 1 representa um resumo das medidas psicométricas do QLQ-CIPN20 testadas em cada estudo encontrado até o momento. A medida testada está demonstrada com um “X”, já a medida não realizada está identificada com um traço. É possível observar que todos os estudos testaram a consistência interna e apenas o realizado na Tailândia testou a reprodutibilidade. O estudo realizado na população chinesa foi o que apresentou mais medidas psicométricas testadas embora a validade discriminante tenha sido realizada considerando a idade maior que 60 anos. Em contrapartida, o estudo validado na Arábia testou menos medidas.

	EUROPA (ORIGINAL) N 1254	ESTADOS UNIDOS N 951	CHINA N 212	ARÁBIA N 100	HOLANDA N 2102	CORÉIA N 249	TAILÂNDIA N 56
CONSISTÊNCIA INTERNA	X	X	X	X	X	X	X
REPRODUTIBILIDADE	_____	_____	_____	_____	_____	_____	X
VALIDADE CONVERGENTE	_____	X	X	X	_____	_____	_____
VALIDADE DISCRIMINANTE	X	_____	X Idade >60	_____	_____	X	X Câncer x saudáveis
VALIDADE CONCORRENTE	_____	_____	X	_____	_____	X	X
RESPONSIVIDADE	X	X	X	_____	_____	_____	_____
EFEITO TETO	_____	_____	X	_____	_____	_____	_____
EFEITO CHÃO	_____	_____	X	_____	_____	_____	X

**QUADRO 1: Resumo das medidas psicométricas do Questionário QLQ-CIPN20 testadas na Europa (questionário original)<sup>69</sup>, Estados Unidos<sup>62</sup>, China<sup>88</sup>, Arábia<sup>89</sup>, Holanda<sup>87</sup>, Coreia<sup>83</sup> e Tailândia<sup>90</sup>**

### **1.7 Avaliação da Qualidade de Vida**

Um aspecto importante que sofre impacto nos pacientes oncológicos com NPIQ é a qualidade de vida. Essa relação foi demonstrada em vários estudos, sendo que a piora da qualidade de vida nos pacientes durante ou após o tratamento do câncer possa ser atribuída às comorbidades adquiridas pelos efeitos colaterais dos procedimentos realizados, embora essa relação tenha sido mais estudada nos pacientes com NPIQ.<sup>93</sup> Trendowski *et al* em um estudo com 1045 pacientes mostraram a correlação negativa entre a NPIQ e a qualidade de vida através da pontuação do Questionário FACT-G quando comparados aos pacientes sem NPIQ.<sup>94</sup>

A avaliação da qualidade de vida sempre foi um desafio considerando a dificuldade em definir as áreas que impactam a qualidade de vida como características físicas, sociais, psicológicas, espirituais dentre outras.<sup>95</sup> Sendo assim, múltiplas

dimensões devem ser contempladas na estrutura de um instrumento que avalie a qualidade de vida, entretanto as patologias afetam essas dimensões de forma diferentes necessitando de um instrumento específico para cada doença.<sup>95</sup> Os instrumentos que avaliam a qualidade de vida devem considerar duas categorias principais: o fenômeno que causou mudanças na qualidade de vida e o nível de qualidade de vida.<sup>95</sup>

Nesta população o questionário QLQ-C30 tem sido amplamente utilizado em estudos internacionais e já foi validado no Brasil. Assim como o QLQ-CIPN20, esse questionário foi desenvolvido pelo grupo EORTC para avaliar a qualidade de vida em trabalhos englobando pacientes com câncer de mama, pulmão e esôfago (APÊNDICE 04).<sup>96</sup>

O QLQ-C30 avalia uma variedade de questões de saúde relevantes para a população com doença oncológica independente do tipo de câncer e apresentou adequada confiabilidade e validade.<sup>95</sup>

Este instrumento consiste de 30 perguntas relacionadas aos sintomas referentes às duas semanas anteriores com abordagem multidimensional (escala de saúde global, escala funcional e escala de sintomas).<sup>96,97</sup> As opções de respostas de 28 questões são disponibilizadas em escala Likert: 1 – Não, 2- Pouco, 3- Moderadamente ou 4- Muito, englobando cinco escalas: física, funcional, cognitiva, emocional e social, três escalas de sintomas: fadiga, dor e náusea ou vômito e seis itens relacionados à sintomas frequentes em pacientes oncológicos como: dispneia, insônia, falta de apetite, diarreia e constipação.<sup>96,97</sup> Já as duas últimas questões são referentes a uma escala global de saúde, sobre como o paciente classifica a sua saúde geral e a sua qualidade de vida durante a última semana, tendo como opções uma escala de 1 (péssima) a 7 (ótima).<sup>96,97</sup>

A pontuação é convertida em uma escala de 0 a 100.<sup>95</sup> Uma alta pontuação na escala de função e de qualidade de vida global representa um alto nível de funcionalidade, enquanto a pontuação elevada na escala de sintomas reflete maior sintomatologia ou problemas enfrentados por estes pacientes.<sup>95</sup>

A análise da reprodutibilidade da versão brasileira deste questionário foi realizada em 2010 com pacientes com câncer de pulmão e mostrou características semelhantes à versão original com coeficiente de correlação intraclass maior que 0,75 na maioria das escalas, além de ser de fácil utilização e compreensão pelos pacientes.<sup>98</sup>

## **1.8 Dor oncológica**

A dor é uma experiência desagradável, subjetiva, multidimensional associada a dano real ou potencial tecidual e sua apresentação depende de diferentes etiologias e influência de vários fatores, o que dificulta sua mensuração.<sup>99</sup> Ela pode ser classificada em dor neuropática ou dor nociceptiva, mas muitas vezes podem coexistir, sendo sua diferenciação importante devido às diferenças nos tratamentos.<sup>46</sup>

A dor neuropática é resultante de lesão ou disfunção do sistema nervoso central ou periférico, representando distúrbios clínicos heterogêneos não resultante de lesão tecidual, característica de dor nociceptiva (derivada da ativação primariamente somática por ativação dos nociceptores periféricos).<sup>46,100,101</sup> A dor neuropática periférica é causada pelo acometimento de pequenas fibras não mielinizadas do tipo C e fibras mielinizadas do tipo A chamadas de A $\beta$  e A $\delta$ , como ocorre na NPIQ, e pode ser subdividida de acordo com sua distribuição em simétrica ou focal, sendo a simétrica mais comum.<sup>45</sup>

Ela manifesta-se com vários sintomas, sendo os mais comuns, a dor contínua em queimação, a dor em choque e a alodínia mecânica diferente da dor nociceptiva fisiológica.<sup>102</sup>

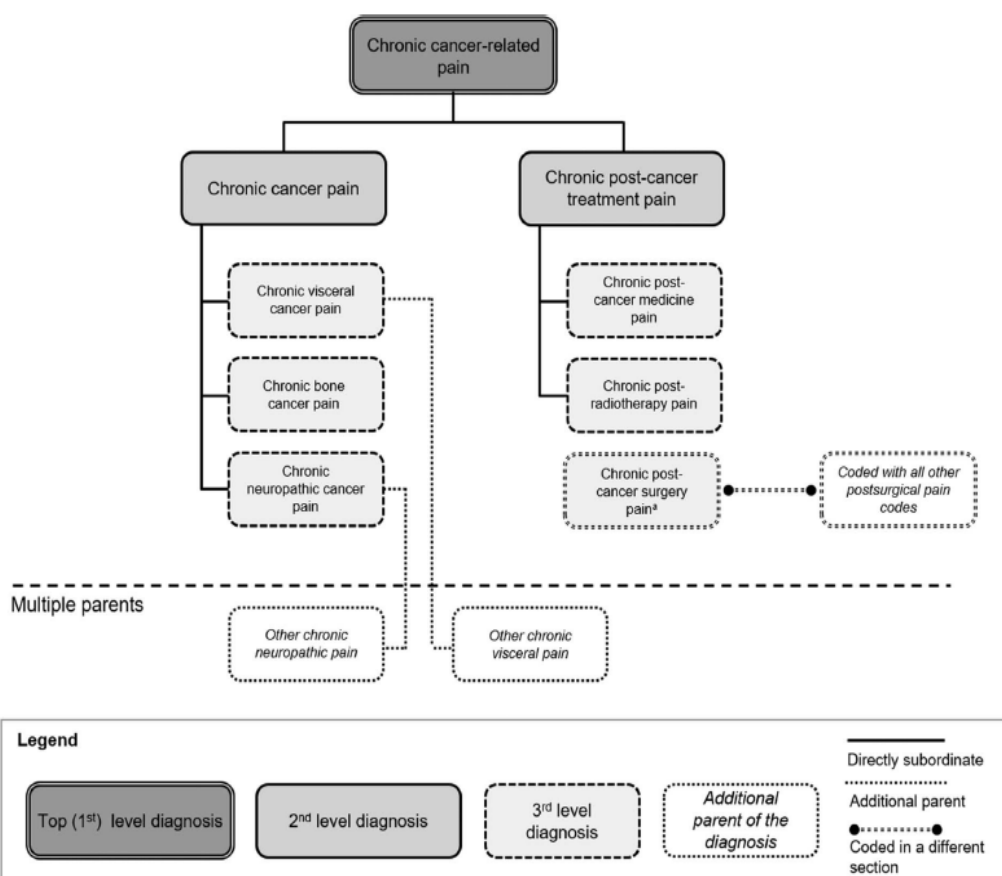
Seu diagnóstico é baseado na história clínica e exames neurológicos como a eletroneuromiografia.<sup>100</sup> A dor neuropática pode ser causada por condições como doenças metabólicas (diabetes), traumas (cirurgias, lesões medulares), infecções (herpes zoster), doenças neurodegenerativas (esclerose múltipla), vasculares (acidente vascular cerebral) ou autoimunes, tumores, exposição a toxinas, doenças hereditárias e neuropatias idiopáticas.<sup>53,103</sup>

A dor neuropática geralmente é crônica, podendo manifestar-se de forma contínua ou com episódios de dor recorrentes. Os mecanismos fundamentais da hipersensibilidade dolorosa e dor espontânea na dor neuropática são complexos e nem sempre esclarecidos de acordo com a condição de base.<sup>53</sup>

A dor é um sintoma frequente entre os pacientes oncológicos tanto de natureza neuropática quanto nociceptiva e é responsável por desencadear insônia, ansiedade e depressão com consequente piora na funcionalidade e na qualidade de vida. A dificuldade de uma avaliação apropriada leva a um controle inadequado da dor, sendo que mais de 50% dos pacientes oncológicos referem dor de intensidade moderada a severa.<sup>104</sup>

O termo “dor oncológica” é diferente de dor no paciente oncológico ou dor em sobreviventes do câncer visto que a dor oncológica deve estar relacionada à própria compressão tumoral ou suas metástases ou à erosão óssea, visceral ou nervosa quando causada diretamente pelo tumor ou referente ao dano tecidual ou neurológico provocada pelo tratamento (cirurgia, quimioterapia e radioterapia).<sup>105</sup> Em contrapartida, as dor causada por comorbidades apresentadas pelos pacientes não é considerada dor oncológica porém, é comum que essas dores sejam concorrentes e o diagnóstico diferencial é essencial para o manejo adequado da dor.<sup>105</sup>

A Associação Internacional de Estudo da Dor (*International Association for the Study of Pain – IASP*) juntamente com a OMS elaboraram uma melhor classificação da dor crônica, caracterizada por dor persistente ou recorrente nos últimos 3 meses, incluindo a dor oncológica. A estrutura da classificação da dor oncológica crônica foi dividida, de acordo com sua causa, entre dor provocada pelo próprio tumor ou suas metástases e dor proveniente do tratamento oncológico conforme ilustrado na Figura 11.<sup>105</sup>



**FIGURA 11: Classificação da Dor Oncológica Crônica de acordo com a IASP<sup>105</sup>**

A dor neuropática no paciente oncológico ainda não está bem definida podendo ser causada por lesão nervosa ou compressão tumoral sendo de difícil avaliação.<sup>106,107</sup> A infiltração tumoral desencadeia um processo inflamatório associado à lesão tecidual podendo levar a dor nociceptiva associada à dor neuropática.<sup>107</sup> A dor oncológica neuropática pode estar associada a diferentes sintomas e é percebida nos locais innervados pelos nervos afetados.<sup>105</sup>

Um estudo conduzido na Espanha recrutou 8615 pacientes oncológicos para avaliação da dor neuropática, encontrando 499 pacientes com esta condição e incluiu 321 pacientes para analisar a associação da dor neuropática com a dor nociceptiva. Esse estudo mostrou que a dor neuropática está associada à maior intensidade de dor, em 55% dos casos está associada à dor nociceptiva e apenas 15% dos pacientes apresentam dor neuropática isolada. Considerando os pacientes que receberam quimioterapia neurotóxica, em especial os taxanos, 56% dos pacientes apresentavam dor neuropática causada pelo tratamento e 42,9% dos pacientes oncológicos com dor neuropática tinham o tratamento como etiologia da dor.<sup>106</sup> Na amostra estudada, 74% dos pacientes com dor neuropática tinha metástase, sendo a óssea responsável por 63% dos casos.<sup>106</sup> Além disso, ao comparar a intensidade da dor pela Escala Visual Analógica (EVA), não houve diferença na intensidade da dor nociceptiva e da dor neuropática.<sup>106</sup>

A dor neuropática crônica afeta de 6,9 a 10% da população geral e essa incidência é ainda maior na população de pacientes oncológicos, em que 33 a 40% dos sobreviventes ao câncer apresentam dor crônica e 66% dos pacientes com câncer avançado apresentam essa condição.<sup>53,105</sup>

A NPIQ é classificada como dor oncológica neuropática periférica crônica sendo uma forma de polineuropatia dolorosa.<sup>53,105</sup> A dor neuropática, embora não esteja presente exclusivamente em pacientes com NPIQ, é uma queixa da maioria dos pacientes com esta condição, além de estar relacionada a quadros de baixo desempenho funcional, altos níveis de raiva, fadiga, depressão, confusão e letargia em pacientes oncológicos com dor.<sup>93</sup>

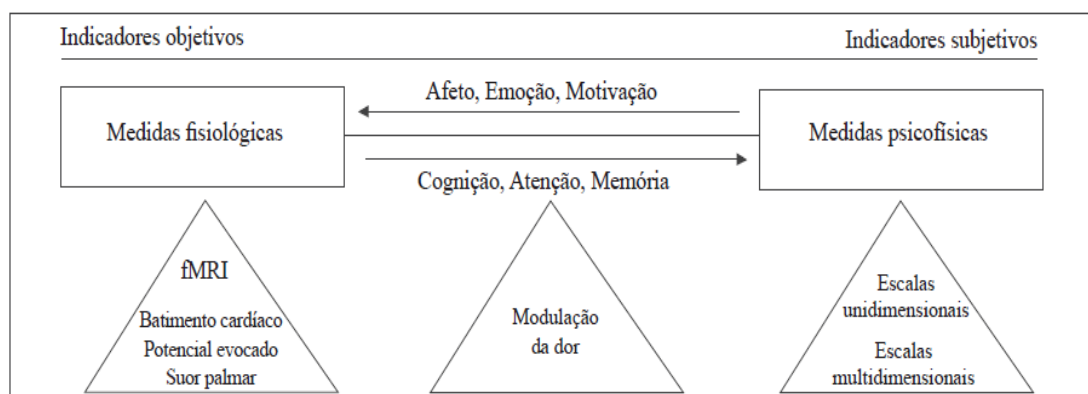
O aumento da severidade da dor neuropática nos pacientes oncológicos está associada à piora da qualidade de vida independente da NPIQ porém as causas desta relação ainda não sejam conhecidas.<sup>93</sup>

### 1.8.1 Questionários que avaliam dor

Existem inúmeros instrumentos desenvolvidos com objetivo de identificar e mensurar a dor.<sup>99,103</sup> Sua avaliação pode englobar desde escalas (como a EVA e a classificação numérica da dor) até questionários baseados no autorrelato dos pacientes. A subjetividade da dor demanda que um instrumento seja capaz de traduzir essa informação subjetiva em medidas objetivas para avaliação de desfechos clínicos e experimentais.<sup>99</sup> A avaliação de dor deve ser um processo global, enquanto a mensuração da dor refere-se à tentativa de quantificar uma sensação experimentada individualmente ao comparada com outros indivíduos sendo parte da avaliação da dor.<sup>108</sup>

As escalas de dor estão embasadas na sua intensidade, porém, outras variáveis devem ser consideradas na sua avaliação como duração, qualidade, debilidades e disfunções relacionadas ou causadas pelo quadro algico.<sup>99</sup> A literatura recomenda a combinação destas duas medidas para avaliação multidimensional da dor.<sup>99</sup>

Os indicadores da sensação de dor podem ser agrupados em 3 categorias: autoavaliação (autorregistros), observáveis (através do comportamento) e fisiológicos (alterações biológicas como resposta galvânica da pele, frequência cardíaca, pressão arterial, sudorese, dilatação da pupila, dentre outros) ou em apenas 2 categorias considerando indicadores fisiológicos e psicofísicos conforme esquematizado na Figura 12. Os indicadores fisiológicos podem representar medidas mais objetivas da dor.<sup>108</sup>



**FIGURA 12: Interação entre os diferentes indicadores da sensação de dor<sup>108</sup>**



Os questionários para avaliação da dor estão relacionados a medidas psicofísicas, considerados subjetivos e apresentam interferência de afeto, emoção, motivação, cognição, atenção e memória.<sup>108</sup>

Considerando a NPIQ uma condição com sintomas semelhantes ao da dor neuropática, os questionários selecionados para avaliação da dor aplicados nesta pesquisa foram: o Questionário de Dor McGill e o Questionário DN4.

#### **1.8.1.1 Questionário de Dor McGill**

O questionário para dor McGill foi desenvolvido em 1975 por *Melzack* a partir da necessidade de avaliar outras dimensões da dor, fornecendo medidas quantitativas (APÊNDICE 05).<sup>109</sup> *Melzack* idealizou esse questionário por discordar do conceito de diferenciar a dor apenas pela sua intensidade como acontece na Escala Visual Analógica (EVA), pois as vias ascendentes relacionadas à sensação de dor são diferentes de acordo com o local e causa da dor bem como variáveis psicológicas e vivências pessoais na sua percepção<sup>110</sup>; desta forma, esse questionário é capaz de discriminar diferentes problemas relacionados à dor.<sup>111</sup> Para *Melzack* a dor é uma experiência subjetiva, que é gerada pela difusão de redes neurais paralelas pelo cérebro através de vários impulsos provenientes do sistema sensorial e pela experiência intrínseca, atenção, compreensão e significado desta percepção.<sup>110</sup>

Essa escala multidimensional considera a dor com 3 dimensões: sensorial-discriminativa, motivacional-afetiva e a cognitiva-avaliativa e uma escala numérica de intensidade (de 1 a 5).<sup>99,109</sup> A dimensão sensorial inclui 42 palavras distribuídas em 10 grupos, cada um contendo de 3 a 6 palavras. A dimensão afetiva possui 5 grupos com 14 palavras. Um grupo que representa a avaliação da intensidade da dor possui 5 palavras. Os outros 4 grupos possuem 14 palavras e estão relacionados às diversidades de qualidades da dor.<sup>112</sup>

Desta forma, ele possui 20 domínios ou subclasses com 78 palavras no total, cada uma com uma pontuação diferente, aumentando de acordo com a intensidade. As palavras presentes em cada domínio são similares qualitativamente. O paciente deve assinalar apenas uma palavra por domínio que seja aplicada à sua dor. Sendo assim, esse questionário possibilita a aquisição de 2 pontuações: uma relacionada a quantidade de domínios respondidos (quantidade de palavras escolhidas) que varia de 0 a 20 e a outra relacionada à intensidade dos sintomas (pontuação referente a cada palavra assinalada) que varia de 0 a 78.<sup>112</sup>

Apenas um quarto das 78 palavras é utilizado com frequência por mais de 20% da população com dor. As palavras mais utilizadas em pesquisas são “tiro” e “pontada”. Apesar de nenhuma das palavras caracterizarem uma condição específica de dor, pacientes oncológicos costumam responder mais as seguintes palavras: “torturante”, “exaustiva”, “facada”, “dolorida” e “enjoada”.<sup>112</sup>

Esse questionário foi traduzido e adaptado para o português por Pimenta *et al* e é utilizado por inúmeros trabalhos internacionais.<sup>113</sup> Ele demora de 10 a 15 minutos para ser administrado e, por ser considerado longo para alguns estudos, foi desenvolvida pelo mesmo autor uma versão reduzida (contendo 15 descritores sensoriais e afetivos relacionados à uma escala de intensidade de 0 a 3 e demora de 2 a 5 min para ser aplicado) que não se encontra validada no Brasil.<sup>99,111</sup> Pacientes oncológicos hospitalizados gastaram mais tempo para completar o questionário.<sup>112</sup>

Embora *Melzack* tenha recomendado seu uso de forma verbal, outros autores avaliaram a eficiência do formato escrito.<sup>112</sup> Além disso, as respostas devem considerar a dor do momento da avaliação.<sup>114</sup>

É um questionário amplamente utilizado pelos estudos, mostrando boa confiabilidade com consistência de 70% através de 3 testes retestes e boa validade apresentando capacidade de distinguir os diferentes diagnósticos de dor.<sup>99,114,115</sup> As desvantagens do uso deste questionário são a complexidade, concentração e atenção necessária para seu preenchimento, a dificuldade na compreensão de alguns descritores e o tempo para sua aplicação.<sup>99</sup>

Em um estudo realizado por *Wilkie et al* para normatizar a pontuação do Questionário McGill de acordo com as diversas condições que causam dor, a dimensão afetiva mostrou-se capaz de diferenciar dor crônica de aguda, onde a pontuação nos indivíduos com dor crônica está associada a valores maiores, variando de 27 a 39% do valor máximo desta dimensão e aqueles com dor aguda apresentam valores menores, entre 11 a 19% da pontuação máxima.<sup>112</sup> Já pacientes oncológicos apresentaram pontuações médias de sintomas equivalentes a pacientes com dor crônica (exceto causada por lombalgia).<sup>112</sup>

A complexidade da doença oncológica associada à característica subjetiva da dor são fatores que dificultam sua avaliação, porém, o Questionário de Dor McGill pode ser um método de avaliação da dor nesses pacientes por quantificar domínios neurofisiológicos e psicológicos da dor.<sup>115</sup>

O primeiro estudo a avaliar a reprodutibilidade e consistência do Questionário McGill em pacientes com dor oncológica foi realizado por Graham *et al* em 1980.<sup>114</sup> Neste estudo, 36 pacientes responderam ao questionário em dois momentos distintos, de forma escrita, com alta reprodutibilidade. A consistência foi de 66 a 80% considerando a pontuação total e os diferentes domínios. As subclasses afetiva e avaliativa tiveram correlação significativa com a intensidade da dor e a pontuação total dos sintomas correlacionou-se com o número de palavras escolhidas.<sup>114</sup> Este estudo mostrou que mais de um terço dos participantes selecionou as palavras: “latejante”, “facada”, “aborrecida”, “enjoadas” e “incomoda”.<sup>114</sup>

Em 1980, Kremer *et al* avaliaram a dimensão afetiva da dor em pacientes com dor secundária à malignidade em comparação a pacientes com dor sem doença oncológica e mostraram diferentes critérios para seleção dos descritores afetivos da dor, aonde os pacientes oncológicos apresentavam uma maior carga afetiva para descrever a sua dor.<sup>116</sup>

Já Ngamkham *et al*, mostraram a validade e confiabilidade do uso deste instrumento para avaliar a dor de pacientes oncológicos adultos através de uma revisão dos estudos previamente existentes com essa população.<sup>115</sup>

Esse questionário foi utilizado em um estudo realizado por Haren *et al* com 14 pacientes com câncer de mama como um dos instrumentos para avaliação da NPIQ quatro vezes durante o tratamento quimioterapêutico; no início, no meio, no fim e após três meses do tratamento.<sup>117</sup> Antes de começar a quimioterapia 2 pacientes já referiam dor, ao fim do tratamento 7 pacientes relatavam dor e no seguimento 5 pacientes apresentavam dor.<sup>117</sup>

No Brasil, um estudo realizado com 75 pacientes oncológicos (sendo 50% com câncer de mama e 12,5% com câncer de ovário) utilizou o McGill e a escala numérica analógica para avaliação da dor durante o tratamento quimioterapêutico e encontrou uma incidência de dor em 58,6% dos pacientes com intensidade média de  $6,7 \pm 1,83$ . Na avaliação do McGill, este estudo observou uma predominância de intensidade dos componentes afetivos e de número de descritores dos componentes sensoriais.<sup>118</sup>

Embora a dor do paciente oncológico possa ser multifatorial, associada à evolução e localização da doença ou ao tratamento oncológico, esse questionário pode ser um instrumento utilizado em pacientes com NPIQ pois, apesar de não ser específico para dor neuropática, é capaz de sugerí-la.<sup>100</sup> O McGill reduzido foi validado para

avaliação de dor neuropática ou não neuropática porém ainda não está validado no Brasil.<sup>103</sup>

Além disso, o Questionário de Dor McGill engloba descritores presentes na sintomatologia desta condição como: formigamento, choque, queimação, dentre outros, e avalia a dor sob uma visão multidimensional, o que está diretamente relacionado à dor neuropática. A avaliação deste questionário em associação ao QLQ-CIPN20 pode direcionar se a neuropatia é o fator determinante da dor do paciente, caso correlação entre eles esteja presente.

#### 1.8.1.2 QUESTIONÁRIO DE DOR NEUROPÁTICA 4 (DN4)

O *Douleur neuropathique 4 questions* ou DN4 é um instrumento criado pelo *French Neuropathic Pain Group* em 2004 para rastreamento de dor neuropática (APÊNDICE 06). Esse questionário refere-se à sete descritores sensoriais e três sinais sensoriais detectados a partir de avaliação física específica, sendo considerado um instrumento para diagnóstico de dor neuropática que, mesmo tendo um número pequeno de questões, é capaz de diferenciar dor neuropática da dor nociceptiva, sendo validado por este grupo francês.<sup>119</sup> A pontuação maior ou igual a 4 representa presença de dor neuropática.<sup>104</sup>

Esse questionário foi traduzido e validado no Brasil em 2010 por Santos *et al*, sendo aplicado em uma amostra de 101 pacientes com dor, sendo 42 neuropática e 59 nociceptiva de acordo com diagnóstico médico.<sup>100</sup> A acurácia da versão brasileira foi 0,96, a sensibilidade 100% e a especificidade 93,2% mostrando que essa versão é útil e confiável facilitando a distinção entre dor nociceptiva e neuropática, entretanto, a reprodutibilidade não foi avaliada.<sup>100</sup> Além disso, apresentou melhores valores de medidas psicométricas em relação a outros questionários que avaliam dor neuropática e foram traduzidos e avaliados em outros países como o *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale* (LANSS) e o *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ).<sup>100</sup>

Eckeli *et al* ao avaliarem os instrumentos utilizados para diagnóstico de dor neuropática, consideraram o DN4 um dos instrumentos validados para o Brasil capaz de detectar a dor neuropática, sendo a versão brasileira considerada a mais satisfatória dentre outras versões traduzidas e adaptadas realizadas até o momento.<sup>100,120</sup>

A queixa de dor da NPIQ pode ser avaliada através instrumentos utilizados em casos de dor neuropática, ocorrida previsivelmente após tratamento com agentes quimioterapêuticos notoriamente neurotóxicos.<sup>70</sup> Os instrumentos utilizados nestes casos podem ser os mesmos para avaliação de dor como o Questionário de Dor Neuropática 4 (DN4), que, embora não seja específico para pacientes oncológicos, é traduzido e validado no Brasil.

Um estudo francês com 210 oncologistas mostrou que 99,5% deles avaliam a NPIQ, sendo que a maioria questiona o paciente e apenas 3,8% avalia de acordo com a demanda trazida pelo paciente. A forma de avaliação varia entre avaliação física (85,8%), solicitação de exames neurológicos (17,2%), utilização de questionário (17,2%) e entrevista (11,3%). O questionário utilizado com maior frequência foi o DN4.<sup>121</sup>

Um estudo italiano avaliou 350 pacientes com doença oncológica avançada com dor nas últimas 24 horas de intensidade maior ou igual a 4 em uma escala de 0 a 10, utilizando do DN4 como um dos instrumentos de avaliação comparando-o à Classificação Clínica Retrospectiva (realizada por 3 profissionais médicos independentes especialistas em dor ou cuidados paliativos através da análise dos registros médicos eletrônicos).<sup>107</sup> Este estudo mostrou correlação moderada entre esses dois métodos de diagnóstico sendo a prevalência de dor neuropática de 28,6% dos pacientes avaliados pela Classificação Clínica Retrospectiva e 20% quando aplicado o DN4.<sup>107</sup>

O estudo espanhol com 8615 pacientes oncológicos também mostrou uma diferença entre o diagnóstico de dor neuropática através do questionário DN4 e a avaliação médica, sendo que o DN4 identificou apenas metade dos casos diagnosticados pelos médicos, porém o critério utilizado para o diagnóstico não foi explicado neste estudo.<sup>106</sup>

Baek *et al* utilizaram o DN4 e a EVA para avaliar a dor em 2003 pacientes oncológicos encontrando nesta amostra 722 (36%) de pacientes com dor neuropática. Como fatores preditores de dor neuropática este estudo apontou que a idade < 65 anos, a duração do câncer, a história de quimioterapia e a EVA  $\geq 4$  apresentaram maior risco para dor. Em relação aos sintomas relatados, a idade foi relacionada à hiperestesia e a presença de câncer por mais de 6 meses foi associada com queixa de formigamento (81,5%), dormência (83,2%) ou hipoestesia ao toque (83%). Já os demais fatores de risco, não foram correlacionados à predominância de algum sintomas entre os diferentes estadiamentos da doença e a presença de quimioterapia.<sup>104</sup>

A versão brasileira do DN4 apresentou 82,3% da amostra com síndrome do túnel do carpo, não englobando em sua validação, pacientes oncológicos. Entretanto, não foram encontrados estudos específicos de validação deste questionário nesta população ou em pacientes com NPIQ. Apesar deste dado, alguns estudos utilizaram o DN4 para identificação da dor neuropática em pacientes oncológicos, o que pode ter relação ao fato dos seus descritivos englobarem os sintomas da NPIQ, justificando assim seu uso nesta pesquisa.

### **1.9 Teste funcional**

Com um predomínio sensitivo na sintomatologia, a NPIQ caracteriza-se uma situação de avaliação predominantemente subjetiva e os testes funcionais ou exames físicos são pouco estudados. Neste contexto, é fundamental quantificar, por meio de testes funcionais, se os sintomas sensitivos desencadeados pela NPIQ impactam negativamente nas AVDs.

O primeiro estudo que avaliou a estabilidade postural em pacientes com câncer de mama tratadas com taxanos foi realizado por Wampler *et al.*<sup>30</sup> Este estudo recrutou 20 mulheres saudáveis e 20 pacientes com câncer de mama que apresentavam uma maior pontuação do questionário TNS e observou uma pior condição de instabilidade postural nas pacientes oncológicas.<sup>30</sup>

O sistema sensorial somático deve estar íntegro para a modulação dos geradores de padrão central, dos comandos motores e percepção e controle dos movimentos pois são responsáveis pela captação de informações relacionadas a estímulos mecânicos, danos potenciais à pele, mudanças de temperatura, movimento e velocidade do corpo e dos membros e ativação muscular.<sup>51</sup>

Os receptores sensoriais cutâneos proporcionam informações importantes para as respostas reflexas como a orientação corporal e, desta forma, auxiliam na modulação da marcha.<sup>51</sup>

A marcha pode ser avaliada a partir de parâmetros como cadência, comprimento do passo, balanço, fase de apoio, variabilidade do comprimento de passo e variabilidade do tempo de balanço, sendo que qualquer alteração destes indicadores pode estar relacionada a risco de quedas.<sup>51</sup> Alterações nestes parâmetros estão associados ao aumento do risco de queda.<sup>51</sup>

A subescala motora do QLQ-CIPN20 foi significativamente associada ao risco de quedas e incapacidade funcional em um estudo que avaliou 471 pacientes oncológicos com NPIQ severa sendo encontrada maior associação nas questões “Você teve dificuldade para segurar uma caneta, e isso dificultou a sua escrita?” e “Você teve dificuldade em caminhar porque seus pés estavam caídos?”, podendo ser considerados preditores de queda em pacientes com NPIQ.<sup>122</sup>

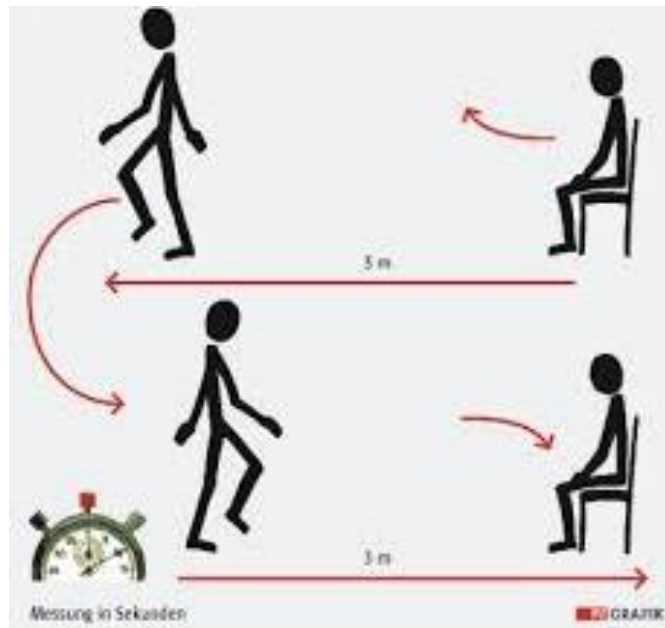
Os pacientes com NPIQ provocada pelo uso de taxano apresentam maior tendência de apresentar queda ou incapacidade funcional pois essa droga leva a neuropatia com sintomas sensitivos e motores, mais comumente fraqueza muscular.<sup>122</sup>

O Teste TUG foi escolhido para avaliação neste trabalho por se tratar de um teste de fácil e rápida execução, sendo extensamente utilizado em pesquisas.

### **1.9.1 Teste *Timed Up and Go* (TUG)**

O teste *Timed Up and Go* (TUG) foi elaborado por Mathias *et al* em 1986 e modificado por Podsiadlo and Richardson em 1991 para o formato que é utilizado até hoje e é amplamente utilizado como preditor de risco de queda na população idosa, avaliação da mobilidade funcional e identificação de dificuldades na realização das atividades de vida diária a partir da avaliação da marcha e do equilíbrio.<sup>123,124</sup> Esse teste mostrou sensibilidade de 90% e especificidade de 88,5% com acurácia de 88,9%; além de uma boa correlação com o equilíbrio, velocidade da marcha e capacidade funcional.<sup>51,125</sup>

A execução do teste ocorre da seguinte forma: o participante levanta de uma cadeira sem a ajuda das mãos, anda por um percurso de 3 metros previamente demarcado, retorna e senta na cadeira novamente sem a ajuda das mãos.<sup>125</sup> O desfecho do teste é o tempo que o indivíduo leva para execução de teste, aferido em segundos (seg). Quanto maior o tempo, maior o risco de queda. Estudos prévios mostraram que tempo maior de 10,7 segundos indicam maior risco de queda.<sup>51</sup> A Figura 13 ilustra a execução do teste.



**FIGURA 13: Esquema de execução do TUG** (Fonte: <http://fisioevidencias.blogspot.com/2017/05/tug-timed-up-and-go.html>)

Existem duas variações do TUG: o TUG Cognitivo e o TUG Manual. No TUG Cognitivo o indivíduo deve fazer o percurso realizando uma contagem decrescente subtraindo 3 entre os números 100 e 20, mantendo o teste mesmo com erros na subtração. Já o TUG Manual consiste na execução do teste pegando um copo parcialmente cheio, carregando durante o percurso e colocando de volta no chão antes de sentar-se.<sup>126</sup>

Caronini *et al* (2016) avaliaram 72 pacientes acima de 65 anos com neuropatia periférica (em sua maioria causada por diabetes) em membros inferiores utilizando, dentre outros testes, o TUG e concluíram que esse teste pode ser utilizado para descartar neuropatia periférica em membros inferiores em adultos idosos.<sup>127</sup>

Ward *et al* realizaram uma análise retrospectiva abordando a ocorrência de quedas em pacientes oncológicos idosos e encontraram o sexo feminino, idade avançada, índice elevado de comorbidades, doença em estágio 4 e tratamento com quimioterapia com agentes neurotóxicos como fatores preditivos de queda sendo que o risco aumentou significativamente em pacientes que receberam dois agentes neurotóxicos corroborando a associação entre queda e quimioterapia neurotóxica.<sup>128</sup>

Pacientes idosos pós tratamento oncológico apresentam aumento do risco de queda e, daqueles com NPIQ, 11,9% tiveram queda recente e 26,6% apresentam comprometimentos funcionais.<sup>129</sup>



O primeiro estudo que utilizou o TUG para avaliação da estabilidade postural de pacientes tratadas com taxanos por câncer de mama, encontrou diferença estatisticamente significativa no tempo do TUG entre o grupo de pacientes e o grupo de mulheres saudáveis, apresentando valores de 6,69 [desvio padrão (DP) 9,94] e 5,85 (DP 0,86) com  $p = 0,020$ , respectivamente.<sup>30</sup>

Mais recentemente, Blackwood *et al* avaliaram o risco de queda utilizando o TUG. Este estudo recrutou 34 mulheres idosas sobreviventes do tratamento do câncer de mama e fizeram um seguimento por telefone em três meses após a realização do teste. A sensibilidade do TUG considerando o tempo de 9,37 seg foi de 71% e a especificidade de 80%; já o TUG Cognitivo apresentou sensibilidade de 64% e especificidade de 80% com 11,32 seg.<sup>126</sup> Embora a presença de NPIQ não tenha sido considerada neste estudo, o que pode prejudicar ainda mais a estabilidade postural desta população, os valores do TUG e do TUG Cognitivo mostraram-se bons preditivos de queda nesta amostra.<sup>126</sup>

A função, incapacidade e taxa de quedas foram avaliadas em 512 mulheres sobreviventes do câncer divididas de acordo com a presença de NPIQ persistente por muitos anos após o tratamento, mostrando que as pacientes com NPIQ (47% da amostra) apresentaram padrão de marcha anormal, mais disfunções, mais incapacidades referidas por elas e maior taxa de quedas quando comparadas ao grupo controle.<sup>130</sup> Esses dados corroboram a relação da NPIQ com sérias consequências físicas que podem perdurar por anos, aumentando o custo dos cuidados em saúde além de impactar no retorno ao trabalho e a execução das AVDs.<sup>130</sup>

Morishita *et al* compararam o TUG de indivíduos saudáveis ( $n = 19$ ) com idosos submetidos à tratamento oncológico ( $n = 26$ ) sem especificar a presença de NPIQ e não encontrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos 5,5 seg (DP 1,0) versus 5,5 seg (DP 1,2) respectivamente. A análise comparando apenas pacientes com câncer de mama ( $n=15$ ) ao grupo controle também não apresentou diferença estatisticamente significativa.<sup>129</sup>

Já um estudo realizado por Kolb *et al* avaliou o risco de queda em 116 pacientes com NPIQ em tratamento com agentes derivados de taxanos ou platina através de contato telefônico antes do início do tratamento, durante e após com questionamentos referentes à sintomas e ocorrência de episódios de queda ou quase queda nas últimas 24 horas.<sup>41</sup> Os autores encontraram relação da presença de sintomas persistente de dormência e formigamento com o aumento de até três vezes do risco de queda ou episódios de quase queda com piora da qualidade de vida constatando a vulnerabilidade

desta população e, desta forma, ressaltam a necessidade de estudos que identifiquem estratégias para o diagnóstico de NPIQ para intervenções preventivas de quedas.<sup>41</sup>

Um estudo realizado por Marshall *et al* avaliou a marcha e o risco de queda de 16 pacientes oncológicos utilizando o TUG para avaliação do risco de queda, sendo a metade com NPIQ. Apesar da pequena amostra, este estudo encontrou uma diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, 12,33 seg (DP = 6,25) no grupo com NPIQ versus 6,62 seg (DP = 1,10) no grupo controle. Além disso, a média do tempo do TUG nos pacientes com NPIQ foi maior do que 10,7 seg, valor preconizado como corte para aumento do risco de queda.<sup>51</sup>

Outro estudo abordando 20 pacientes oncológicos idosos (idade maior do que 68 anos) com realização do TUG para avaliação do risco de queda obteve um valor médio de 14,2 seg, e evidenciou que o TUG foi mais sensível e específico em predizer o risco de queda em relação ao *Simmonds Performance Test Battery* (teste desenvolvido para pacientes oncológicos que avalia 9 itens incluindo movimentos corporais na posição sentada e em pé), além de despende de menor tempo para sua execução.<sup>125</sup>

Neste estudo, o TUG visa ser empregado em pacientes com NPIQ para auxiliar na avaliação do impacto da neuropatia no equilíbrio, que pode ter influência negativa tanto pelo acometimento motor quanto pelo acometimento sensitivo dos pés.

## 2. JUSTIFICATIVA

A NPIQ é uma condição frequente em pacientes oncológicos podendo perdurar por anos após o término do tratamento quimioterapêutico e levar a prejuízos na capacidade funcional e qualidade de vida dos pacientes, além de gerar interrupção ou diminuição da dose do agente neurotóxico nos casos mais severos com consequente comprometimento do tratamento oncológico.

O quadro clínico tem uma predominância de sintomas sensoriais, de caráter subjetivo, o que torna um desafio a identificação e acompanhamento da evolução da NPIQ. Desta forma, inúmeras maneiras de avaliar a NPIQ vêm sendo estudadas, porém, as limitações dos métodos objetivos e subjetivos presentes até o momento levam a um diagnóstico baseado na história e no quadro clínico do paciente.

Diante deste cenário, estudos com questionários baseados no autorrelato do paciente foram desenvolvidos ao redor do mundo para mensuração e detecção desta condição, sendo extensamente utilizados na prática clínica e em pesquisas.

Até o presente momento, no Brasil nenhum dos questionários de autorrelato específicos para avaliação da NPIQ encontra-se validado. O QLQ-CIPN20 foi escolhido nesta pesquisa por se tratar de um instrumento de fácil aplicação, desenvolvido para pacientes oncológicos de qualquer etiologia, amplamente utilizado internacionalmente, com tradução previamente realizada para o português brasileiro, possui uma escala para graduação da severidade e seu uso pode ser associado ao questionário de qualidade de vida QLQ-C30 já validado no Brasil.

### **3. OBJETIVOS**

Os objetivos deste estudo foram:

- Primário

Validar a versão no português do Brasil do Questionário QLQ-CIPN20 em pacientes em tratamento de câncer de mama ou ginecológico com agentes neurotóxicos;

- Secundário:

Comparar as pontuações do QLQ-CIPN20 quando aplicado de forma presencial com a coleta por contato telefônico

#### **4. HIPÓTESE**

Em relação à aplicabilidade do questionário QLQ-CIPN20, estima-se que a aplicação por contato telefônico se comporte de forma similar à aplicação de forma presencial.

Esta pesquisa espera encontrar propriedades psicométricas adequadas para utilização da versão brasileira do QLQ-CIPN20 aplicada em uma amostra feminina em tratamento oncológico com agentes neurotóxicos apresentando consistência interna e reprodutibilidade com valores maiores de 0,75.

Em relação à validade discriminante, o questionário deve ser capaz de distinguir pacientes com e sem NPIQ, desta forma, a pontuação do QLQ-CIPN20 deve ser maior em pacientes com NPIQ.

Para a validade de constructo, o esperado é que a correlação entre o QLQ-CIPN20 seja positiva em relação aos Questionários de Dor McGill e DN4, à escala de sintomas do QLQ-C30 e ao tempo do TUG. A correlação deve ser negativa em relação ao QLQ-CIPN20 com as escalas de funcionalidade e de saúde global do QLQ-C30.

## **5. METODOLOGIA**

### **5.1. Tipo de Estudo**

Este estudo é de validação do questionário QLQ-CIPN20 e análise das suas propriedades de medida.

### **5.2. Local do estudo**

A pesquisa foi realizada no Ambulatório do Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM) – Hospital Pérola Byington, localizado na Rua Santo Antônio, 630, Bela Vista, primeiro andar – sala 11 (Setor da Fisioterapia), São Paulo – SP, CEP 01314-000.

### **5.3. Aspectos éticos**

Este projeto foi enviado para apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa do CRSM e aceito com parecer de número 4.187.963 em 03 de agosto de 2020 (ANEXO 01) e a coleta de dados realizada entre janeiro e setembro de 2021.

### **5.4. População do estudo**

A amostra do estudo foi composta por 190 pacientes recrutadas no Setor de Quimioterapia do CRSM. As pacientes em tratamento para o câncer de mama ou ginecológico com agentes neurotóxicos (derivados de taxanos ou de platina) que preencheram os critérios de inclusão e exclusão foram convidadas a participar da pesquisa.

#### **5.4.1. Critérios de inclusão**

Pacientes maiores de 18 anos com diagnóstico de câncer de mama ou ginecológico, que realizam ou já finalizaram o tratamento de quimioterapia com agentes neurotóxicos de forma neoadjuvante ou adjuvante, em qualquer momento do tratamento a partir do segundo ciclo de quimioterapia, independente da presença de qualquer sintoma relacionado à NPIQ e que sejam alfabetizadas.

#### **5.4.2. Critérios de exclusão**

Pacientes que não conseguem levantar da cadeira sem a ajuda das mãos e não consigam deambular independentemente, pacientes com antecedente de neuropatia por outra causa (avaliada de forma clínica, onde a presença de sintomas da NPIQ previamente ao tratamento oncológico foi considerada como neuropatia prévia) ou com outra doença neurológica prévia e pacientes incapazes de ler e interpretar as questões (analfabetas ou analfabetas funcionais, avaliadas a partir da escolaridade mais a utilização o Mini Exame do Estado Mental - *Mini-Mental*<sup>131</sup> – APÊNDICE 07 - sendo considerado valor de corte 23 pontos<sup>132,133</sup>). Este ponto de corte foi escolhido, independente da escolaridade, pois apresentou índices de sensibilidade de 84,3% e de especificidade de 60,3% em um estudo com a população brasileira idosa para diagnóstico de demência.<sup>133</sup>

### **5.5. Procedimentos**

#### **5.5.1. Validação e Reprodutibilidade**

A pesquisadora realizou previamente contato por email para solicitar permissão ao grupo EORTC, aos cuidados do professor responsável pelo questionário QLQ-CIPN20, e este documento autorizando o processo de Validação e avaliação das medidas psicométricas da versão Portuguesa do QLQ-CIPN20 encontra-se no ANEXO 02. Após preenchimento de um Termo de Concordância relacionado às regras impostas pelo grupo EORTC, a profissional referência do grupo EORTC responsável pelo questionário enviou a versão traduzida para o português do Brasil.

A versão brasileira foi realizada pela agência “*Corporate Translation*” conforme informado pela representante do EORTC, não sendo permitida modificação do questionário.

O processo de validação consistiu em aplicar a versão em português do QLQ-CIPN20 (APÊNDICE 03) em uma amostra de 190 pacientes em dois momentos distintos, sendo uma abordagem presencial e a outra via contato telefônico, com o preenchimento do questionário realizado de forma escrita na coleta presencial e oral na coleta por telefone. A pesquisadora estava presente durante todo o processo do preenchimento do questionário no momento da coleta presencial, embora o preenchimento tenha sido realizado de forma escrita pela participante sem interferência da pesquisadora.

O intervalo entre as duas abordagens foi de seis a vinte e um dias para evitar muitas alterações clínicas, psicológicas ou emocionais que possam interferir nas respostas. Apesar disto, também foi realizado um breve questionamento a respeito de possíveis alterações durante este intervalo. O tempo que a paciente levou para responder o questionário foi cronometrado pela pesquisadora na coleta por telefone.

A ordem cronológica de abordagem da paciente, presencial ou via contato telefônico foi randomizada previamente por sorteio sendo que todas as pacientes foram submetidas aos mesmos procedimentos.

As pacientes recrutadas pela pesquisadora no Setor de Quimioterapia do CRSM foram convidadas a participar do estudo, receberam todas as informações sobre sua participação na pesquisa e leram, esclareceram suas dúvidas e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO 03).

As pacientes foram convidadas a comparecer no Setor de Fisioterapia no mesmo dia em que estivessem agendadas para uma consulta médica ou realização de exames para a coleta presencial visando evitar deslocamentos desnecessários. O protocolo de pesquisa iniciou-se com o preenchimento de uma Ficha de Coleta de Dados (ANEXO 04). A seguir, a versão em português do QLQ-CIPN20 foi entregue para a participante.

O questionário aplicado via contato telefônico foi realizado em dia e horário acordado com a paciente no momento da assinatura do TCLE.

O questionário foi aplicado pela mesma pesquisadora nos dois momentos. A pesquisadora que realizou todo processo de coleta de dados possui graduação em Fisioterapia com especialização em oncologia e experiência de 20 anos, sendo 15 anos na área.

### **5.5.2 Diagnóstico da NPIQ**

Neste estudo foram utilizadas as escalas de neuropatia periférica sensorial e motora<sup>134</sup> da CTCAE v5,0 (APÊNDICE 01) e sua graduação de severidade varia de 0 a 4, onde 0 representa nenhum sintoma e 4 representa risco de vida. Desta forma, pacientes com pontuação 0 nas duas escalas (sensorial e motora) foram consideradas sem neuropatia e pacientes com pontuação maior ou igual a 1 em uma ou nas duas escalas, foram consideradas com neuropatia.



### 5.5.3 Aplicação dos demais questionários

Os demais questionários: QLQ-C30 (APÊNDICE 04), McGill (APÊNDICE 05) e DN4 (APÊNDICE 06) e o TUG foram aplicados no dia da avaliação presencial.

### 5.6. Tamanho da amostra

A amostra do estudo foi composta por 190 pacientes. Para o cálculo amostral foram consideradas 10 pacientes por questão<sup>135</sup>, de acordo com as normas fornecidas pela EORTC e considerando 19 questões do QLQ-CPIN20 para pacientes do sexo feminino (a questão de número 20 é condicionada ao sexo masculino).

### 5.7. Análise estatística

A análise dos dados foi precedida pela elaboração de um banco de dados no aplicativo Microsoft Office Excel 2010 em computador de propriedade da pesquisadora responsável pelo estudo, utilizado para codificação das variáveis em um dicionário de dados e para validação mediante dupla entrada (digitação) dos dados.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos dados para caracterização das participantes da pesquisa. A organização, o registro e a elaboração dos relatórios estatísticos foram realizados utilizando o software SPSS versão 21. A normalidade dos dados foi testada pelo Shapiro-Wilk.

A pontuação total do QLQ-CIPN20 e das suas subescalas foram convertidas em uma escala de 0 a 100<sup>69</sup> conforme orientação do EORTC, sendo este processo realizado de acordo com a fórmula abaixo:

$$S = \{(RS - 1) / range\} \times 100$$

sendo S (*score*, pontuação), RS (*RawScore*, obtido a partir da seguinte fórmula:  $RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$ , que equivale a soma da pontuação de cada questão dividido pelo número total de questões) e *range* (a variação possível da pontuação, no caso do QLQ-CIPN20, a subtração entre a pontuação maior 4 e a pontuação menor 1 de cada questão, resultando em uma variação de 3 pontos)

A consistência interna foi medida através da análise do coeficiente alpha de Cronbach com o intuito de utilizar os mesmos procedimentos dos outros autores que

testaram esta medida tornando possível a comparação dos resultados. Esta análise apresenta valores que variam de 0 a 1,0 sendo considerados valores  $\leq 0,60$  baixa, entre 0,60 a  $\leq 0,75$  moderada, 0,75 a  $\leq 0,90$  alta e  $> 0,90$  muito alta confiabilidade.<sup>85</sup>

Já a reprodutibilidade foi avaliada pela concordância das respostas do teste (coleta 1) reteste (coleta 2) pelo CCI,<sup>85</sup> considerando a ordem cronológica da coleta (coleta 1 versus coleta 2). Seu valor varia entre 0 a 1, sendo valores mais próximos de 1 representando maior confiabilidade, com valores  $< 0,5$  indicando baixa reprodutibilidade, de 0,5 a 0,75 moderada, de 0,75 a 0,90 boa e acima de 0,90 excelente.<sup>85</sup> O intervalo de tempo entre a reaplicação do questionário considerada adequada para não diminuir a confiabilidade é de 10 a 14 dias,<sup>92</sup> entretanto, o intervalo adotado neste estudo foi de 6 a 21 dias sendo que as pacientes que encontravam-se em tratamento oncológico ativo, sujeitas a apresentarem mais influências em intervalos maiores eram reavaliadas em menor tempo e aquelas que já haviam completado o tratamento podiam ser reavaliadas em um intervalo um pouco maior desde que não realizassem quimioterapia ou outro procedimento como cirurgia durante este intervalo.

Neste estudo foi possível obter o erro padrão da medida (EPM) e a diferença mínima detectável (DMD) a partir da análise da reprodutibilidade através das fórmulas:  $EPM = DP\sqrt{1-ICC}$  e  $DMD = 1,96 \times \sqrt{2} \times EPM$ .<sup>136</sup>

A validação do questionário da coleta por contato telefônico (de forma oral) foi realizada através da análise da reprodutibilidade e da validade discriminante, considerando as coletas presenciais e por telefone, diferindo da validação geral do questionário realizada por ordem cronológica (coleta 1 versus coleta 2).

Em relação à validade de constructo, neste estudo foram avaliadas as validades discriminante e convergente.

A validade discriminante foi realizada através da comparação das medianas das pontuações do QLQ-CIPN20 (já convertidas na escala linear de 0 a 100) entre as pacientes divididas pelo CTCAE com ou sem NPIQ utilizando o teste de Mann Whitney.

Já a validade convergente foi obtida pela correlação de Spearman entre o instrumento focal (QLQ-CIPN20) com o McGill, DN4, QLQ-C30 e o TUG. Valores próximos a 1,0 indicam haver correlação e valores próximos a 0,00 indicam que não existe correlação, onde os coeficientes de correlação desejáveis devem ser iguais ou maiores que 0,70.<sup>92</sup> A intensidade das correlações será avaliada de acordo com o QUADRO 2.

TAMANHO DA CORRELAÇÃO	INTERPRETAÇÃO
0,90 a 1	muito alta
0,70 a 0,90	alta
0,50 a 0,70	moderada
0,30 a 0,50	baixa
0 a 0,30	insignificante

## QUADRO 2: Interpretação da intensidade das correlações<sup>137</sup>

A pontuação das subescalas do questionário QLQ-C30 também foi convertida em uma escala de 0 a 100. As subescalas de sintomas (QLQ-C30\_S) e de saúde global (QLQ-C30\_ESG) obedeceram a mesma fórmula da conversão do questionário QLQ-CIPN20 (com a diferença de que a variação da subescala global é de 1 a 7, gerando um valor de *range* de 6). Já a subescala de funcionalidade (QLQ-C30\_F) foi calculada a partir da seguinte fórmula:<sup>138</sup>

$$S = 1 - \{(RS - 1) / \text{range}\} \times 100$$

Na avaliação do Questionário de dor McGill duas medidas foram consideradas: a quantidade de descritores assinalados sendo descrito na análise como McGill (variando de 0 a 20) e a pontuação referente à intensidade dos sintomas assinalados, descrita como McGill\_ST (variando de 0 a 78)

O resultado do TUG foi o tempo avaliado em segundos, sendo considerado para a análise o melhor tempo (TUG\_M) entre as duas coletas. Essa análise foi realizada com a pontuação total do QLQ-CIPN20 e com a pontuação obtida na subescala de membros inferiores, pois reflete sintomas que interferem mais na realização do TUG.

O questionário de Dor DN4 foi avaliado de acordo com sua pontuação total.

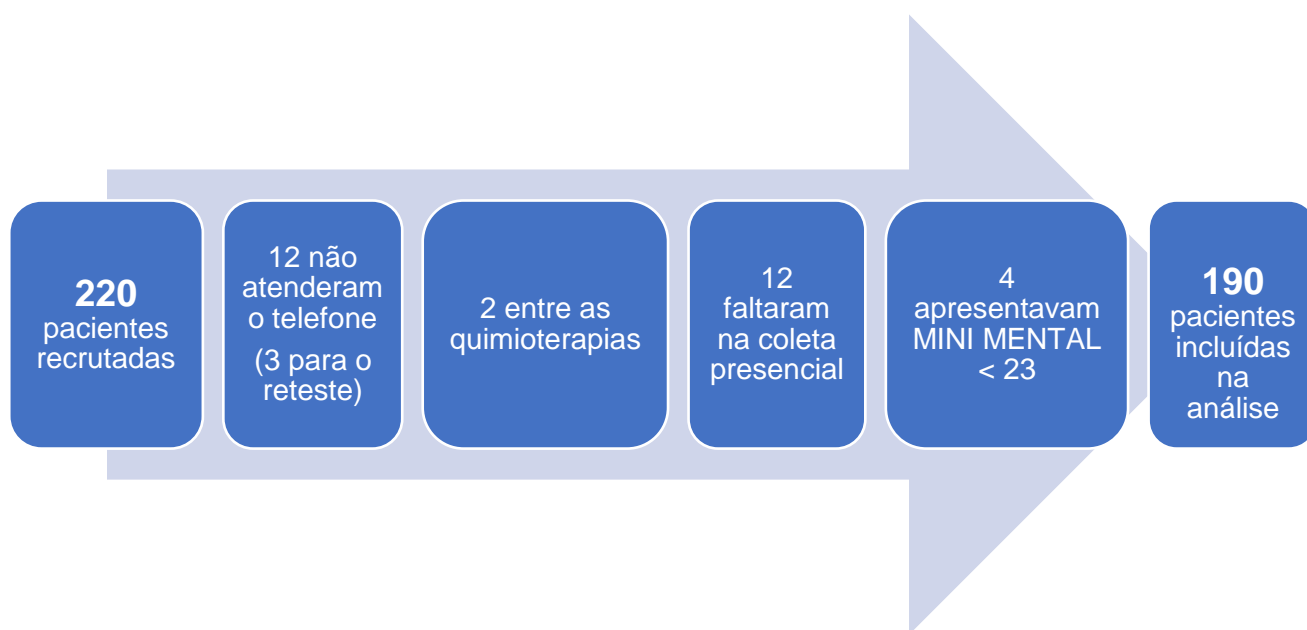
Todas essas medidas foram obtidas simultaneamente ao questionário avaliado no momento presencial, desta forma, a pontuação total e de membros inferiores do

QLQ-CIPN20 consideradas para a análise da validade convergente foram àquelas obtidas no dia da coleta presencial.

O efeito teto e efeito chão referem-se ao cálculo de porcentagem de pacientes com os escores máximos (100) ou mínimos (0) respectivamente. Caso a porcentagem seja maior do que 15%, o efeito teto ou chão será considerado neste questionário.<sup>52,77,139</sup>

## 6. RESULTADOS

Nesta pesquisa foram recrutadas 220 pacientes, entretanto 190 foram consideradas para a análise estatística conforme fluxograma a seguir ilustrado na Figura 14.



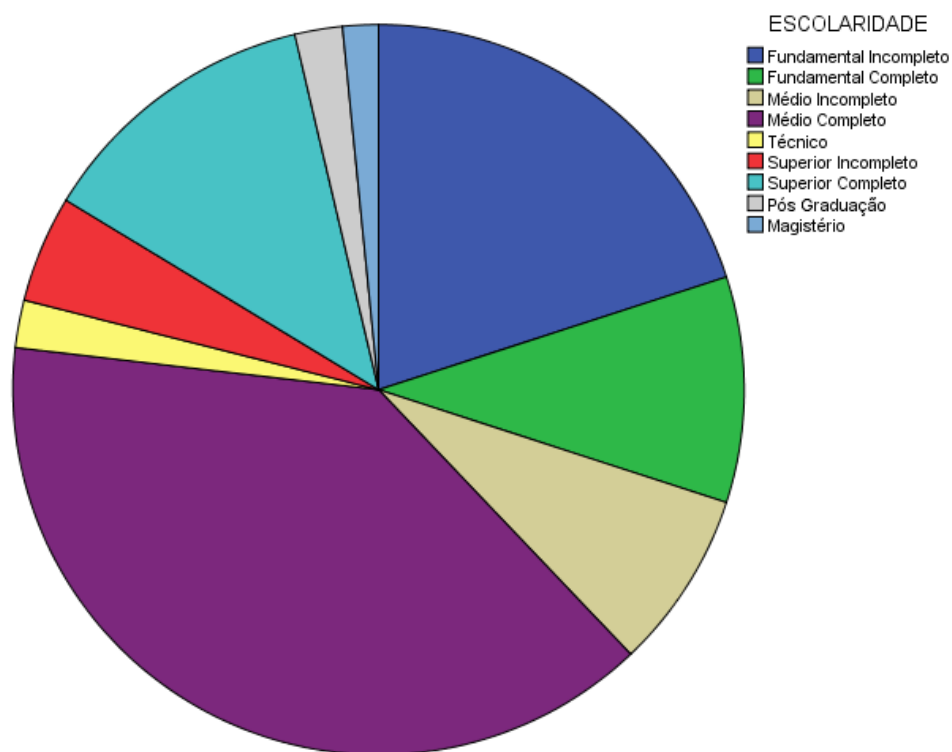
**FIGURA 14: Fluxograma do processo de recrutamento da coleta de dados até inclusão na análise estatística**

Os dados testados pelo Shapiro-Wilk apresentaram distribuição não paramétrica. A mediana de idade das pacientes foi de 52 anos (44-59), maioria de etnia branca (58,4%) e com sobrepeso (37,9%) de acordo com o IMC. A escolaridade com ensino médio completo foi predominante na amostra (38,9%) sendo distribuída de acordo com a Figura 15 e a mediana da pontuação do *Mini-Mental* foi de 28 (27 – 29). Os dados completos encontram-se na Tabela 1.

Como antecedentes pessoais, 31,6% da amostra era hipertensa, 8,9% diabética, 6,3% apresentavam problemas ortopédicos ou reumatológicos, 7,9% problemas respiratórios, 7,4% tiveram infecção por SARS-COVID19 e os demais antecedentes somaram 15,3% (cardíacos, psiquiátricos, vasculares, oncológicos, psiquiátricos, neurológicos, labirintite, fibromialgia e déficit auditivo).

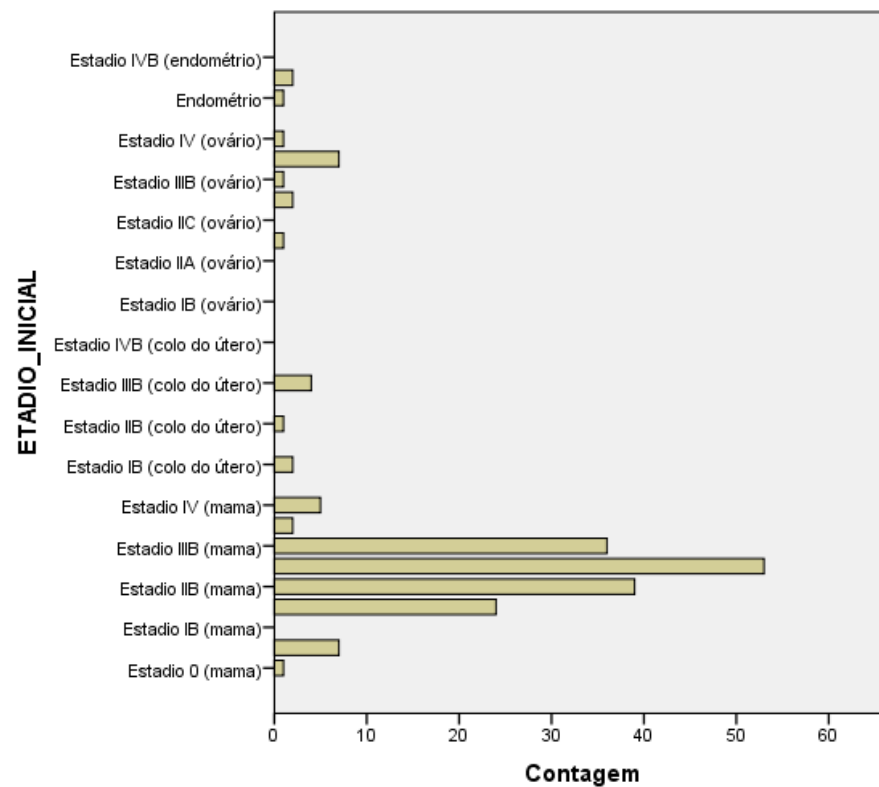
**TABELA 1: Características físicas das pacientes da amostra**

Variável	Mediana (intervalo interquartil)	N (%)
Idade (anos)	52 (44 – 59)	
Etnia		
Branca		111 (58,4)
Negra		21 (11,1)
Parda		58 (30,5)
Escolaridade		
Fundamental incompleto		38 (20)
Fundamental completo		19 (10)
Médio incompleto		15 (7,9)
Médio completo		74 (38,9)
Técnico		4 (2,1)
Superior incompleto		9 (4,7)
Superior completo		24 (12,6)
Pós graduação		4 (2,1)
Magistério		3 (1,6)
MINI MENTAL	28 (27 - 29)	
IMC	27,6 (24,4 – 31,2)	
Magreza		1 (0,5)
Normal		54 (28,4)
Sobrepeso		72 (37,9)
Obesidade		58 (30,5)
Obesidade grave		5 (2,6)

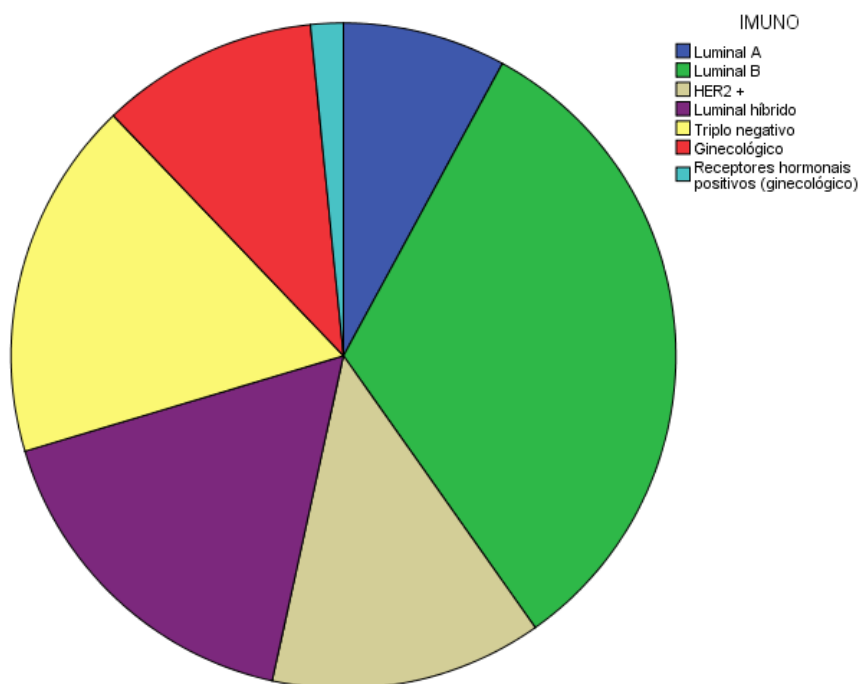


**FIGURA 15: Distribuição da escolaridade**

Em relação à doença oncológica, 168 (88,4%) das pacientes estavam em tratamento para o câncer de mama, 12 (6,3%) de ovário, 4 (2,1%) de endométrio e 6 (3,2%) de colo de útero. Em relação à metástase, 37 (19,5%) eram metastáticas, sendo a metástase em linfonodos responsável por 45,9% dos casos. Como tratamento cirúrgico, 118 (62,1%) pacientes realizaram algum procedimento cirúrgico para tratamento do câncer, sendo 18,4% destes realizados de 6 a 12 meses antes da avaliação presencial e 16,3% em até 3 meses. No que diz respeito ao tratamento adjuvante, 23,2% das pacientes realizaram radioterapia, 77,4% não utilizaram hormonioterapia e 29,5% receberam imunoterapia. As características da doença oncológica encontram-se descritas na Tabela 2 e ilustradas nas Figuras 16 e 17.



**FIGURA 16: Distribuição da doença oncológica de acordo com o estadiamento**



**FIGURA 17: Distribuição da doença oncológica de acordo com a imuno-histoquímica**



**TABELA 2: Características da doença oncológica das pacientes da amostra**

Variável	N (%)	Variável	N (%)
Local do Câncer		Presença de metástase	
mama	168 (88,4)	NÃO	153 (80,5)
colo útero	6 (3,2)	SIM	37 (19,5)
endométrio	4 (2,1)	ossos	16 (8,4)
ovário	12 (6,3)	pulmão	11 (5,8)
		fígado	7 (3,7)
		SNC	2 (1,1)
		linfonodos	17 (8,9)
		mama contralateral	3 (1,6)
		recidiva	8 (4,2)
		outras	6 (3,2)
Estadio inicial		Estadiamento pós-Qt	
mama 0	1 (0,5)	não operou	72 (37,9)
mama IA	7 (3,7)	resposta clínica completa	7 (3,7)
mama IIA	24 (12,6)	resposta clínica parcial (>50%)	10 (5,3)
mama IIB	39 (20,5)	resposta clínica parcial (<50%)	17 (8,9)
mama IIIA	53 (27,9)	não teve resposta	14 (7,4)
mama IIIB	36 (18,9)	progressão da doença	6 (3,2)
mama IIIC	2 (1,1)	não se aplica (Qt adjuvante)	63 (33,2)
mama IV	5 (2,6)		
colo IB	2 (1,1)		
colo IIB	1 (0,5)		
colo IIIB	4 (2,1)		
ovário IIB	1 (0,5)		
ovário IIIA	2 (1,1)		
ovário IIIC	7 (3,7)		
ovário IV	1 (0,5)		
endométrio especificado)	(não 1 (0,5)		
endométrio IIIA	2 (1,1)		

O esquema de tratamento quimioterapêutico apresentou variações de acordo com o tipo de câncer, estadiamento e condição clínica da paciente, entretanto, pacientes com câncer de mama receberam (ou estavam em programação para receber) predominantemente 8 sessões sendo 4 com ciclofosfamida e adriamicina e 4 com docetaxel. Neste estudo, 88 (46,3%) pacientes avaliadas completaram o esquema de 8 ciclos e 51 (26,8%) pacientes da amostra realizaram a última quimioterapia em 15 a 21 dias antes da pesquisa presencial. Já as pacientes com câncer ginecológico tinham como programação predominante 6 sessões de quimioterapia com paclitaxel e carboplatina. A distribuição das drogas encontra-se na Tabela 3.

**TABELA 3: Características do tratamento quimioterápico das pacientes da amostra**

Variável	N (%)	Variável	N (%)
N de Qt		Tempo pós-Qt	
2 ciclos	1 (0,5)	Até 7 dias	10 (5,3)
3 ciclos	3 (1,6)	De 8 a 14 dias	21 (11,1)
4 ciclos	5 (2,6)	De 15 a 21 dias	51 (26,8)
5 ciclos	6 (3,2)	De 22 a 30 dias	22 (11,6)
6 ciclos	30 (15,8)	Terminou entre 1 e 3 meses	37 (19,5)
7 ciclos	2 (1,1)	Terminou entre 3 e 6 meses	22 (11,6)
8 ciclos	2 (1,1)	Terminou entre 6 e 12 meses	19 (10)
Mais de 8 ciclos	13 (6,8)	Terminou entre 12 e 24 meses	4 (2,1)
Terminou os 4 ciclos programados	1 (0,5)	Terminou há mais de 24 meses	4 (2,1)
Terminou os 6 ciclos programados	6 (3,2)		
Terminou os 8 ciclos programados	88 (46,3)		
Terminou todos os ciclos programados (>8)	12 (6,3)		
Medicação de Qt			
Adriamicina	162 (85,3)		
Ciclofosfamida	163 (85,8)		
Gentamicina	5 (2,6)		
TAXANOS	185 (97,4)		

Docetaxel	161 (84,7)
Paclitaxel	30 (15,8)
PLATINA	26 (13,7)
Carboplatina	19 (10)
Cisplatina	9 (4,7)
OUTRA	2 (1,1)

A NPIQ estava presente em 94 (49,5%) pacientes da amostra com queixa sensitiva em 92 (48,4%) e motora em 40 (21,1%) pacientes. Os sintomas predominantes foram dormência e formigamento, referidos por 86,2% e 47,9% das pacientes com NPIQ respectivamente. Outros sintomas como dor/alodínia, queimação, agulhada, choque, rigidez e câibra totalizaram 43,6% das queixas das pacientes com neuropatia. A localização dos sintomas foi predominantemente em pés/pernas e mãos/braços representando 61 pacientes (64,9% das pacientes com neuropatia). A Tabela 4 especifica as características da NIPQ.

**TABELA 4: Características da NPIQ presentes nesta amostra**

Variável	N (%)	Variável	N (%)
Neuropatia			
sim	94 (49,5)		
não	96 (50,5)		
Tempo de Neuropatia			
até 7 dias	3 (1,6)	de 91 a 120 dias	3 (1,6)
de 8 a 14 dias	6 (3,2)	de 4 a 6 meses	10 (5,3)
de 15 a 21 dias	5 (2,6)	de 6 a 12 meses	14 (7,4)
de 22 a 28 dias	5 (2,6)	de 12 a 24 meses	3 (1,6)
de 29 a 60 dias	16 (8,4)	acima de 24 meses	7 (3,7)
de 61 a 90 dias	16 (8,4)	não soube informar	7 (3,7)
Local da neuropatia			
pé(s)	13 (6,8)	perna(s)	1 (0,5)
mão(s)	14 (7,4)	braço(s) e coxa(s)	1 (0,5)
pé(s) e mão(s)	61 (32,1)	pé(s), mão(s) e braço(s)	2 (1,1)
pé(s) e perna(s)	2 (1,1)	pé(s), mão(s) e perna(s)	1 (0,5)

Sintoma da neuropatia			
dormência	81 (42,6)	agulhada	1 (0,5)
formigamento	45 (23,7)	choque	2 (1,1)
dor/alodínia	23 (12,1)	rigidez	3 (1,6)
queimação	2 (1,1)	câibra	10 (5,3)
outro	9 (4,7)		
CTCEA			
SENSORIAL			
grau 1: assintomático	98 (51,6)	grau 2: sintomas moderados/limitando as AVDs	92 (48,4)
MOTORA			
grau 1: assintomático	150 (78,9)	grau 2: sintomas moderados/limitando as AVDs	40 (21,1)

---

A consistência interna da pontuação total do questionário QLQ-CIPN20 avaliada pelo alpha de Cronbach foi de 0,87 e as subescalas sensorial, motora, de membros superiores e de membros inferiores também apresentaram valores  $\geq 0,80$ , com exceção da subescala autonômica com valor de 0,78 conforme a Tabela 6.

O teste reteste foi realizado com intervalo de 6 a 21 dias, sendo 48,4% em 7 dias e 33,7% em 8 dias e as 03 pacientes não foram localizadas para a realização do questionário por telefone após a coleta presencial foram excluídas da análise estatística.

A reprodutibilidade da pontuação total do QLQ-CIPN20 foi de 0,76 (95% IC 0,70 – 0,82,  $p < 0,01$ ) ao considerar a ordem cronológica da coleta (coleta 1 versus coleta 2) e 0,77 (95% IC 0,70 – 0,82) quando considerada a forma de aplicação do questionário (presencial versus telefone). As demais subescalas apresentaram valores  $\geq 0,63$ .

Os dados referentes à consistência interna e reprodutibilidade de cada questão do questionário estão descritos na Tabela 5 e os dados da pontuação total e suas subescalas de acordo com a coleta 1 versus coleta 2 ou coleta presencial versus coleta por telefone estão descritos na Tabela 6.

O EPM foi de 7,7 na coleta 1 versus coleta 2 e de 7,5 na coleta presencial versus por telefone e a DMD de 21,3 e 20,7, respectivamente.

**TABELA 5: Confiabilidade: consistência interna (alpha de Cronbach) e reprodutibilidade (CCI) das questões do QLQ-CIPN20**

QUESTÃO	$\alpha$ de Cronbach	CCI (IC 95%) *
		Coleta 1 x Coleta 2
01	0,71	0,55 (0,44 – 0,64)
02	0,80	0,67 (0,58 – 0,74)
03	0,73	0,57 (0,47 – 0,66)
04	0,74	0,59 (0,49 – 0,68)
05	0,71	0,55 (0,44 – 0,64)
06	0,62	0,44 (0,32 – 0,55)
07	0,71	0,55 (0,44 – 0,64)
08	0,72	0,56 (0,46 – 0,66)
09	0,71	0,55 (0,44 – 0,64)
10	0,71	0,56 (0,46 – 0,65)
11	0,69	0,53 (0,42 – 0,63)
12	0,78	0,64 (0,54 – 0,71)
13	0,79	0,65 (0,56 – 0,72)
14	0,74	0,59 (0,49 – 0,68)
15	0,73	0,57 (0,47 – 0,66)
16	0,71	0,55 (0,45 – 0,64)
17	0,77	0,62 (0,53 – 0,70)
18	0,81	0,68 (0,60 – 0,75)
19	0,70	0,54 (0,23 – 0,75)

\* para todos os itens  $p < 0,01$

**TABELA 6: Confiabilidade: consistência interna (alpha de Cronbach) e reprodutibilidade (CCI) da pontuação total do QLQ-CIPN20 e das subescalas sensorial (CIPN\_S), motora (CIPN\_M), autonômica (CIPN\_A), de membros superiores (CIPN\_SU) e de membros inferiores (CIPN\_IN) em relação à coleta 1 e coleta 2 e em relação à coleta presencial e por telefone**

SUBESCALA	$\alpha$ de Cronbach	CCI (IC 95%) *	
	Coleta 1 x Coleta 2	Coleta 1 x Coleta 2	Coleta Presencial X Coleta Telefone
Pontuação total	0,87	0,76 (0,70 – 0,82)	0,77 (0,70 – 0,82)
CIPN_S	0,80	0,67 (0,58 – 0,74)	0,67 (0,58 – 0,74)
CIPN_M	0,84	0,73 (0,65 – 0,79)	0,72 (0,65 – 0,78)
CIPN_A	0,78	0,64 (0,55 – 0,72)	0,63 (0,53 – 0,71)
CIPN_SU	0,87	0,76 (0,70 – 0,82)	0,77 (0,70 – 0,82)
CIPN_IN	0,82	0,70 (0,62 – 0,76)	0,69 (0,61 – 0,76)

\* para todos os itens  $p < 0,01$

A Tabela 7 descreve as respostas das pacientes de acordo com cada questão. Das 190 pacientes avaliadas, apenas 30 pacientes da amostra dirigiam e responderam a questão 19 e nenhuma paciente respondeu à questão 20 por se tratar de uma amostra feminina.

**TABELA 7: Respostas do QLQ-CIPN20 das participantes distribuídas por questão**

QUESTÃO		NÃO	UM POUCO	BASTANTE	MUITO
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
1.Você teve formigamento nos dedos das mãos ou nas mãos?	Coleta1	119 (62,6)	37 (19,5)	17 (8,9)	17 (8,9)
	Coleta 2	113 (59,5)	47 (24,7)	12 (6,3)	18 (9,5)
2.Você teve formigamento nos dedos dos pés ou nos pés?	Coleta 1	116 (61,1)	38 (20)	21 (11,1)	15 (7,9)
	Coleta 2	117 (61,6)	43 (22,6)	23 (12,1)	7 (3,7)
3.Você teve dormência nos dedos das mãos ou nas mãos?	Coleta 1	113 (59,5)	47 (24,7)	12 (6,3)	18 (9,5)
	Coleta 2	119 (62,6)	40 (21,1)	24 (12,6)	7 (3,7)
4.Você teve dormência nos dedos dos pés ou nos pés?	Coleta 1	112 (58,9)	47 (24,7)	17 (8,9)	14 (7,4)

	Coleta 2	118 (62,1)	43 (22,6)	22 (11,6)	7 (3,7)
5.Você teve dor aguda ou ardor nos dedos das mãos ou nas mãos?	Coleta 1	143 (75,8)	23 (12,1)	15 (7,9)	8 (4,2)
	Coleta 2	161 (84,7)	17 (8,9)	9 (4,7)	3 (1,6)
6.Você teve dor aguda ou ardor nos dedos dos pés ou nos pés?	Coleta 1	138 (72,6)	22 (11,6)	15 (7,9)	15 (7,9)
	Coleta 2	153 (80,5)	20 (10,5)	11 (5,8)	6 (3,2)
7.Você teve câibra nas mãos?	Coleta 1	146 (76,8)	31 (16,3)	8 (4,2)	5 (2,6)
	Coleta 2	152 (80)	27 (14,2)	8 (4,2)	3 (1,6)
8.Você teve câibra nos pés?	Coleta 1	127 (66,8)	43 (22,6)	12 (6,3)	8 (4,2)
	Coleta 2	133 (70)	36 (18,9)	15 (7,9)	6 (3,2)
9.Você teve problemas para ficar em pé ou para caminhar por causa da dificuldade de sentir o chão sob seus pés?	Coleta 1	143 (75,3)	28 (14,7)	16 (8,4)	3 (1,6)
	Coleta 2	151 (79,5)	27 (14,2)	11 (5,8)	1 (0,5)
10.Você teve dificuldade para distinguir água quente de água fria?	Coleta 1	176 (92,6)	10 (5,3)	3 (1,6)	1 (0,5)
	Coleta 2	175 (92,1)	14 (7,4)	0	1 (0,5)
11.Você teve problemas para segurar uma caneta, e isso dificultou a sua escrita?	Coleta 1	158 (83,2)	20 (10,5)	9 (4,7)	3 (1,6)
	Coleta 2	155 (81,6)	32 (16,8)	3 (1,6)	0
12.Você teve dificuldade para manipular pequenos objetos com os dedos (por exemplo, fechar pequenos botões)?	Coleta 1	144 (75,8)	28 (14,7)	13 (6,8)	5 (2,6)
	Coleta 2	144 (75,8)	35 (18,4)	10 (5,3)	1 (0,5)
13.Você teve dificuldade para abrir um pote ou uma garrafa devido à fraqueza nas suas mãos?	Coleta 1	107 (56,3)	45 (23,7)	25 (13,2)	13 (6,8)
	Coleta 2	105 (55,3)	52 (27,4)	21 (11,1)	12 (6,3)
14.Você teve dificuldade para caminhar porque seus pés estavam caídos (fraqueza nos nervos dos pés)?	Coleta 1	139 (73,2)	29 (15,3)	11 (5,8)	11 (5,8)
	Coleta 2	147 (77,4)	34 (17,9)	7 (3,7)	2 (1,1)
15.Você teve dificuldade para subir escadas ou levantar-se de uma cadeira devido à fraqueza nas suas pernas?	Coleta 1	99 (52,1)	46 (24,2)	27 (14,2)	18 (9,5)

	Coleta 2	104 (54,7)	56 (29,5)	22 (11,6)	8 (4,2)
16.Você ficou tonto ao se levantar quando estava sentado ou deitado?	Coleta 1	95 (50)	55 (28,9)	29 (15,3)	11 (5,8)
	Coleta 2	117 (61,6)	51 (26,8)	15 (7,9)	7 (3,7)
17.Você sofreu de visão turva?	Coleta 1	113 (59,5)	40 (21,1)	26 (13,7)	11 (5,8)
	Coleta 2	110 (57,9)	58 (30,5)	11 (5,8)	11 (5,8)
18.Você teve dificuldades em ouvir?	Coleta 1	149 (78,4)	28 (14,7)	8 (4,2)	5 (2,6)
	Coleta 2	148 (77,9)	27 (14,2)	9 (4,7)	6 (3,2)
19.Você teve dificuldade para usar os pedais? (n 30)	Coleta 1	27 (14,2)	2 (1,1)	0	1 (0,5)
	Coleta 2	27 (14,2)	3 (1,6)	0	0
20. Você teve alguma dificuldade em ter ou manter uma ereção? (n 0)	Coleta 1	0	0	0	0
	Coleta 2	0	0	0	0

Quanto à compreensão das questões, apenas a questão 17 “Você sofreu visão turva?” gerou desentendimento para 15 pacientes na coleta por telefone, sendo necessário que a pesquisadora trocasse a palavra “turva” por “embaçada” e as demais questões não geraram dúvidas.

Durante a coleta dos dados as pacientes referiram de forma espontânea alguns sintomas que não estão contemplados no questionário como: zumbido (referido por 3 pacientes), dor no ouvido (2 pacientes), coceira na vista, vista irritada, lacrimejamento (2 pacientes), rigidez nos dedos das mãos (3 pacientes), queimação na mão, dor articular, choque na ponta dos dedos, dedos das mãos grossos, perda do paladar, inchaço no corpo, cansaço nas pernas (pesadas), coceira nas mãos e nos pés, coceira nas pernas, rouquidão e descamação dos dedos.

As medianas e intervalos interquartis das pontuações total do QLQ-CIPN20 e suas subescalas sensorial, motora, autonômica, de membros superiores e de membros inferiores separadas por ordem cronológica (coleta 1 versus coleta 2) e forma de aplicação (presencial versus telefone) encontram-se na Tabela 8. Todos os dados foram convertidos em uma escala de 0 a 100.



**TABELA 8: Medianas das pontuações total do QLQ-CIPN20 e suas subescalas sensorial, motora, autonômica, de membros superiores e de membros inferiores**

SUBESCALA		Mediana (intervalo interquartil)		Mediana (intervalo interquartil)
TOTAL	Coleta 1	11 (4 – 26,5)	Presencial	11 (3,7 – 28)
	Coleta 2	9 (2 – 20,5)	Telefone	10 (2 – 20)
Escala sensorial	Coleta 1	7 (0 – 22)	Presencial	7 (0 – 22)
	Coleta 2	7 (0 – 22)	Telefone	7 (0 – 23)
Escala motora	Coleta 1	10 (0 – 24)	Presencial	10 (0 – 19)
	Coleta 2	10 (0 – 19)	Telefone	10 (0 – 24)
Escala autonômica	Coleta 1	17 (0 – 33)	Presencial	17 (0 – 33)
	Coleta 2	17 (0 – 33)	Telefone	17 (0 – 33)
Membros superiores	Coleta 1	8 (0 – 21)	Presencial	8 (0 – 21)
	Coleta 2	8 (0 – 21)	Telefone	8 (0 – 21)
Membros inferiores	Coleta 1	11 (4 – 22,7)	Presencial	8 (0 – 19,5)
	Coleta 2	8 (0 – 18)	Telefone	8 (3 – 21)
CIPN20_TEMPO (min)			Telefone	3,31 (3 - 4)

A validade discriminante foi realizada pelo teste de Mann Whitney comparando as medianas das pontuações totais do QLQ-CIPN20 entre as pacientes com e sem NPIQ, evidenciando diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p < 0,01$ ) tanto na coleta 1 versus coleta 2 quanto na coleta presencial versus por telefone (Tabela 9). As pacientes com e sem NPIQ foram separadas de acordo com a escala CTCAE.

**TABELA 9: Medianas e intervalos interquartis da pontuação total do QLQ-CIPN20 divididos entre pacientes sem e com NPIQ**

	CIPN20 Neuropatia – (N 96) Mediana (intervalo interquartil)	CIPN20 Neuropatia + (N 94) Mediana (intervalo interquartil)
Coleta 1	6 (2 – 11)	20,5 (11 – 37)*
Coleta 2	4 (0 – 8,5)	17 (11 – 32,2)*
Presencial	4 (0 – 9)	22 (11 – 37)*
Telefone	4 (2 – 11)	17 (9 – 30,2)*

\*  $p < 0,01$  versus neuropatia -.

Os questionários McGill, DN4 e QLQ-C30 foram respondidos por todas as pacientes da amostra (n = 190). O TUG foi realizado por todas as pacientes, porém uma paciente apresentou muita dificuldade na execução do teste devido ao pós-operatório de cirurgia ginecológica de 40 dias e obteve esse valor excluído da análise. Os resultados encontram-se detalhados na Tabela 10, separados de acordo com a presença ou não de neuropatia. Os valores do DN4, McGill (domínios e sintomas), tempo do TUG (TUG\_M) e escala de sintomas do QLQ-C30 foram maiores no grupo de pacientes com NPIQ e os valores da escala de funcionalidade e de qualidade de vida do QLQ-C30 foram menores neste grupo em relação às pacientes sem NPIQ, sendo estas diferenças estatisticamente significantes.

**TABELA 10: Medianas e intervalos interquartis das pontuações dos questionários: DN4, McGill (número de domínios e pontuação dos sintomas), TUG\_M (melhor tempo) e QLQ-C30 (escalas de funcionalidade, sintomas e saúde global) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ**

Variável	Mediana (intervalo interquartil)	Mediana (intervalo interquartil)
	Sem NPIQ (N 96)	Com NPIQ (N 94)
DN4	1 (0 – 2)	4 (2 – 6) *
McGILL		
Domínios	1 (0 – 3,7)	8,5 (3 – 17) *
Sintomas	1 (0 – 5,7)	16 (5 – 26,2) *
TUG_M (seg)	9 (8,3 – 10,1)	10,2 (9 – 12,5) *
QLQ-C30		
Funcionalidade	83 (67 – 91)	62 (44 – 82,5) *
Sintomas	15 (8 – 33)	32 (15 – 51,7) *
Escala de saúde global	75 (67 – 92)	67 (58 – 83) *

\*p < 0,05

O QLQ-CIPN20 apresentou correlação de Spearman estatisticamente significativa (p<0,05) e positiva com o DN4 e o McGill, para as pacientes com e sem neuropatia (Tabela 11). A correlação referente ao QLQ-CIPN20 e qualidade de vida

(QLQ-C30) foi positiva em relação à escala de sintomas e negativa em relação às escalas de funcionalidade e de saúde global ( $p < 0,05$ ) e mais forte nas pacientes com NPIQ, exceto para a saúde global (Tabela 11). Houve correlação positiva significativa entre o TUG e a pontuação da subescala de membros inferiores (QLQ-CIPN20\_IN) de toda a amostra (do dia da coleta presencial) e da pontuação total do QLQ-CIPN20 das pacientes com neuropatia ( $r = 0,36$  e  $r = 0,29$  respectivamente,  $p < 0,01$ ). Ao considerar apenas a subescala de membros inferiores (QLQ-CIPN20\_IN) com a amostra dividida entre a presença ou ausência de NPIQ, houve correlação estatisticamente significativa apenas nas pacientes com NPIQ (Tabela 11).

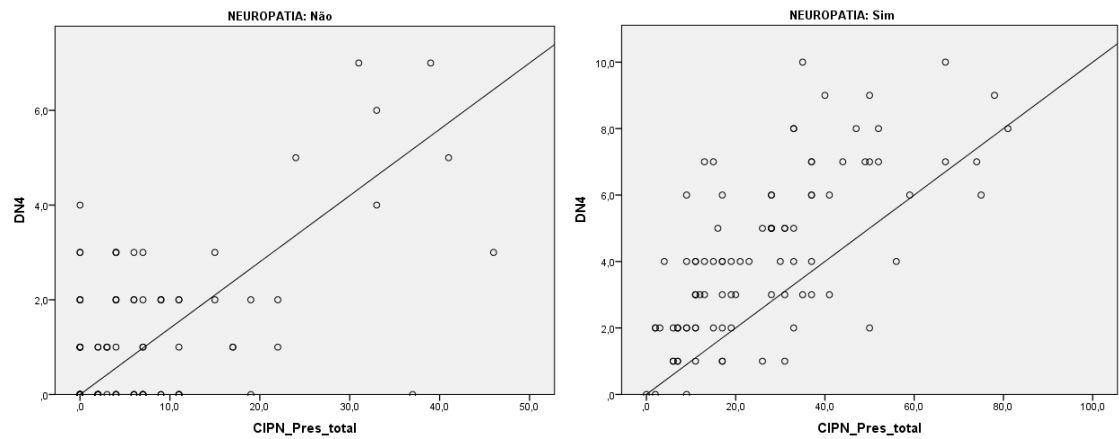
**TABELA 11: Correlação de Spearman (r) entre a pontuação total presencial do QLQ-CIPN20 e os questionários: DN4, McGill (número de domínios e pontuação dos sintomas), TUG\_M (melhor tempo) e TUG\_M em relação à subescala de membros inferiores (QLQ\_CIPN20\_IN) e QLQ-C30 (escalas de funcionalidade, sintomas e saúde global) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ**

	QLQ-CIPN20 Neuropatia – (N 96)	QLQ-CIPN20 Neuropatia + (N 94)
DN4	0,35 *	0,70 *
McGILL (domínios)	0,42 *	0,69 *
McGILL (sintomas)	0,42 *	0,68 *
TUG_M	0,14	0,29 *
TUG_M X QLQ- CIPN20_IN	0,11	0,33*
QLQ30_F	- 0,59 *	- 0,66 *
QLQ30_S	0,59 *	0,77 *
QLQ30_ESG	- 0,46 *	- 0,44 *

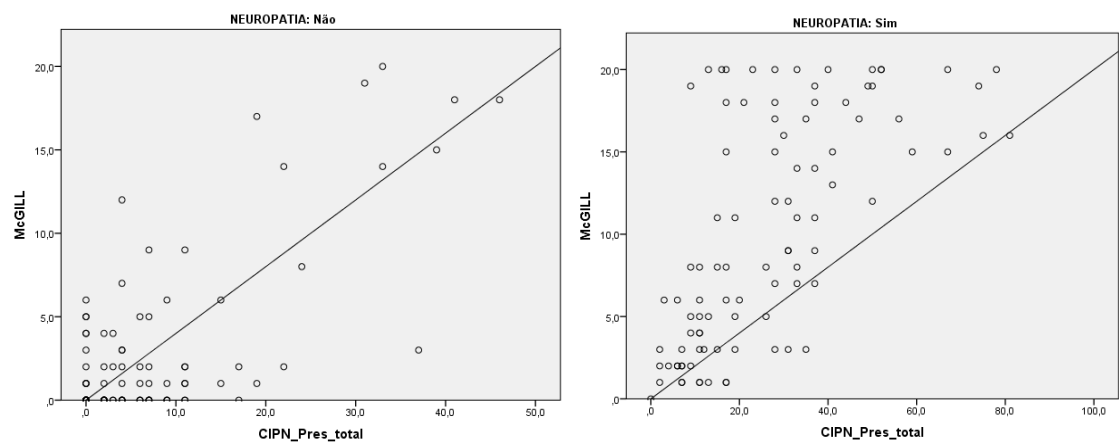
\* $p < 0,01$

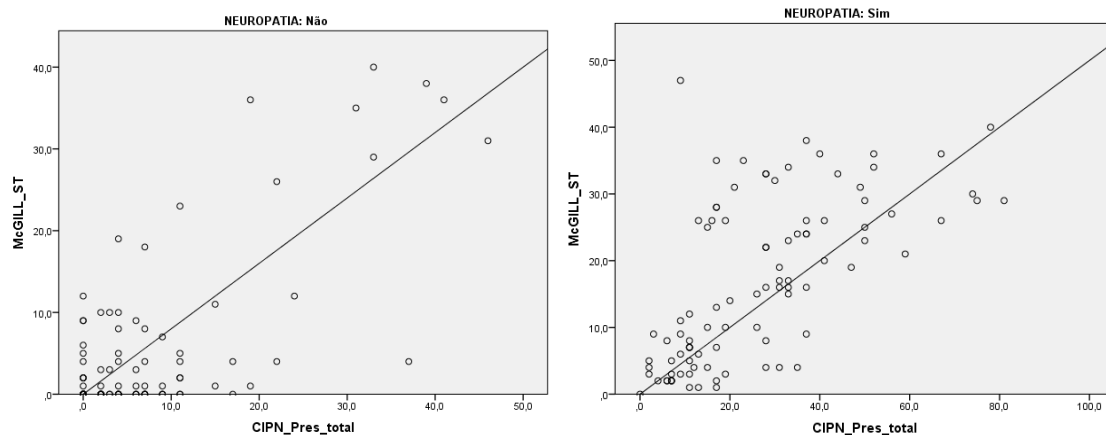
As Figuras 18, 19, 20 e 21 representam os gráficos das correlações entre o QLQ-CIPN20 e os questionários de dor DN4 e McGill, as subescalas do questionário de

qualidade de vida QLQ-C30 e o melhor tempo do TUG de acordo com a ausência (lado esquerdo) ou presença (lado direito) da NPIQ.

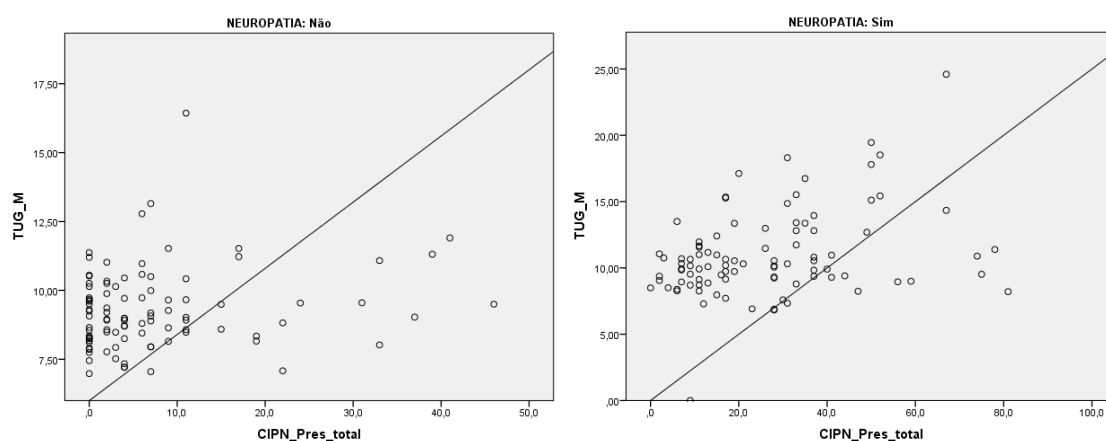


**FIGURA 18:** Gráfico de dispersão das correlações de Spearman ( $r$ ) entre a pontuação total do QLQ-CIPN20 e o questionário DN4 distribuídos entre participantes sem e com NPIQ

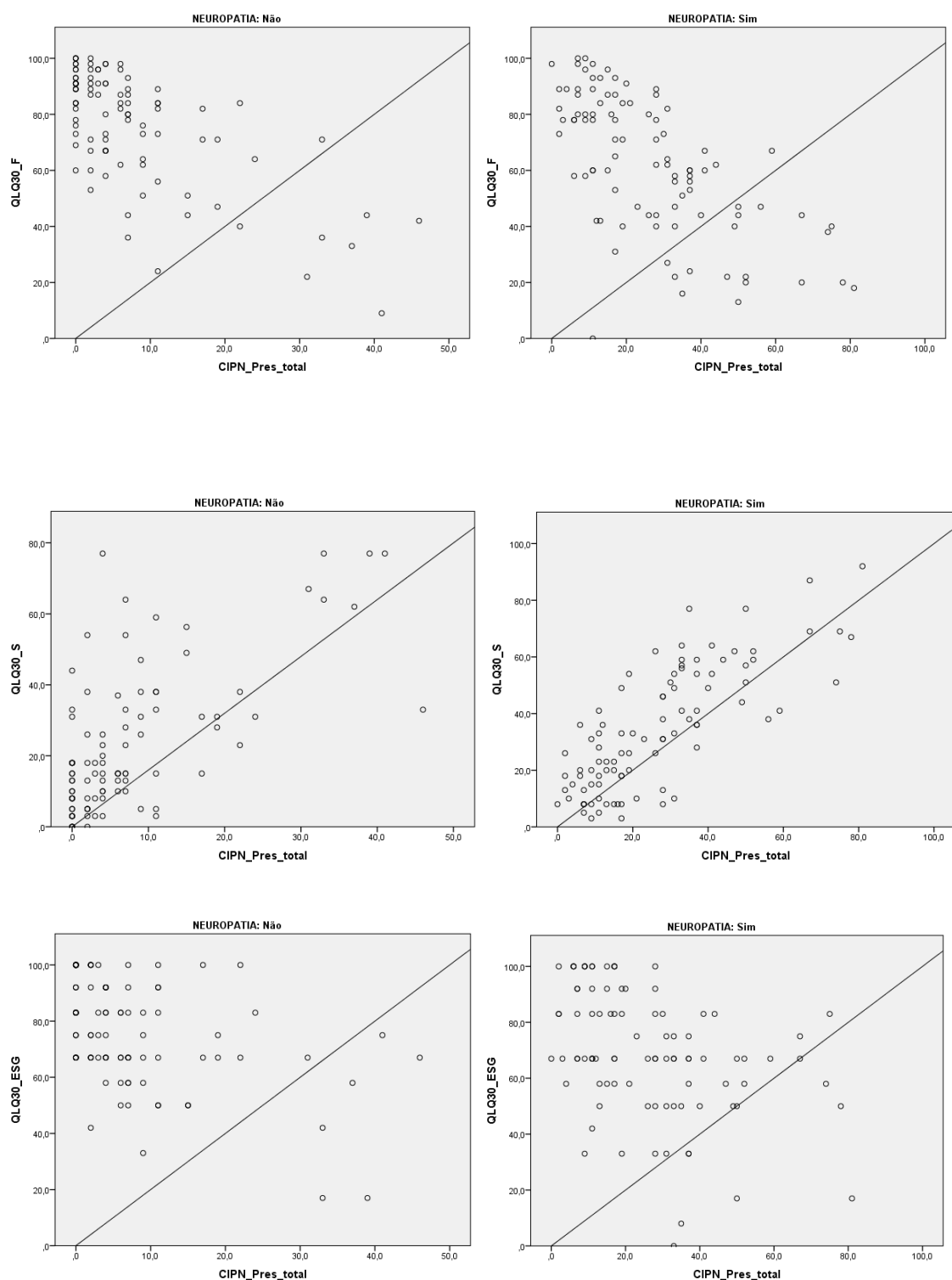




**FIGURA 19:** Gráfico de dispersão das correlações de Spearman ( $r$ ) entre a pontuação total do QLQ-CIPN20 e o questionário McGill (número de domínios - McGill e pontuação dos sintomas - McGill\_ST) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ



**FIGURA 20:** Gráfico de dispersão das correlações de Spearman ( $r$ ) entre a pontuação total do QLQ-CIPN20 e o TUG\_M (melhor tempo) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ



**FIGURA 21:** Gráfico de dispersão das correlações de Spearman ( $r$ ) entre a pontuação total do QLQ-CIPN20 e o questionário QLQ-C30 (escalas de funcionalidade, sintomas e saúde global) distribuídos entre participantes sem e com NPIQ

O efeito teto foi nulo e o efeito chão aconteceu na pontuação total durante a coleta 2 e em todas as outras subescalas ao ser considerada a amostra total da pesquisa conforme Tabela 12.

**TABELA 12: Efeitos chão e teto das coletas 1 e 2 obtidos nas pontuações total e das subescalas sensorial (QLQ-CIPN20\_S), motora (QLQ-CIPN20\_M), autonômica (QLQ-CIPN20\_A), de membros superiores (QLQ-CIPN20\_SU) e de membros inferiores (QLQ-CIPN20\_IN) englobando toda a amostra**

SUBESCALA	EFEITO CHÃO		EFEITO TETO	
	Coleta 1	Coleta 1	Coleta 2	Coleta 2
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
TOTAL	21 (11,1)	0	34 (17,9)	0
QLQ-CIPN20_S	59 (31,1)	0	66 (34,7)	0
QLQ-CIPN20_M	48 (25,3)	0	54 (28,4)	0
QLQ-CIPN20_A	70 (36,8)	4 (2,1)	88 (46,3)	4 (2,1)
QLQ-CIPN20_SU	55 (28,9)	0	62 (32,6)	0
QLQ-CIPN20_IN	45 (23,7)	0	55 (28,9)	0

Em uma análise apenas das pacientes com NPIQ, o efeito teto ainda foi nulo e o efeito chão esteve presente apenas na subescala autonômica da coleta 1 (24,5%) e na coleta 2 (33%). Estes dados estão apresentados na Tabela 13.

**TABELA 13: Efeitos chão e teto das coletas 1 e 2 obtidos nas pontuações total e das subescalas sensorial (QLQ-CIPN20\_S), motora (QLQ-CIPN20\_M), autonômica (QLQ-CIPN20\_A), de membros superiores (QLQ-CIPN20\_SU) e de membros inferiores (QLQ-CIPN20\_IN) considerando apenas pacientes com NPIQ**

SUBESCALA	EFEITO CHÃO		EFEITO TETO	
	Coleta 1	Coleta 1	Coleta 2	Coleta 2
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
TOTAL	2 (2,1)	0	3 (3,2)	0
QLQ-CIPN20_S	6 (6,4)	0	7 (7,4)	0
QLQ-CIPN20_M	13 (13,8)	0	14 (14,9)	0

QLQ-CIPN20_A	23 (24,5)	4 (4,3)	31 (33)	4 (4,3)
QLQ-CIPN20_SU	11 (11,7)	0	14 (14,9)	0
QLQ-CIPN20_IN	6 (6,4)	0	8 (8,5)	0

---



## 7. DISCUSSÃO

Este estudo se propôs a realizar a validação da versão brasileira do Questionário QLQ-CIPN20 de acordo com as normas da EORTC através da análise das suas medidas psicométricas. Embora a NPIQ seja um problema que afeta muitos pacientes que realizam tratamento com quimioterapia com agentes neurotóxicos, aqui no Brasil ainda não existia um instrumento baseado no autorrelato do paciente para sua avaliação.

Esta pesquisa teve o cuidado de selecionar apenas pacientes alfabetizadas, além de avaliar a capacidade cognitiva das pacientes através do *Mini-Mental* por entender a importância da cognição na interpretação das questões, o que poderia influenciar na interpretação das medidas psicométricas. Isso é relevante para um estudo realizado no Brasil que apresenta um alto índice de analfabetismo e analfabetismo funcional, especialmente na população atendida pelo Sistema Único de Saúde, onde esta pesquisa foi realizada. Esta amostra apresentou um predomínio do ensino médio completo, representando 38,9% das pacientes e as pacientes com ensino inferior a este representaram 37,9% da amostra.

Em relação aos estudos que avaliaram o QLQ-CIPN20, o realizado na Tailândia<sup>90</sup> referiu selecionar pacientes com escolaridade completa, o da Arábia<sup>89</sup> recrutou apenas os “mentalmente alertas”, o estudo validado na Holanda<sup>87</sup> apresentava em sua amostra apenas 4% de pacientes com ensino primário, o da China<sup>88</sup> tinha como critério de inclusão pacientes capazes em se comunicar em chinês, o da Coreia<sup>83</sup> citou como critério de inclusão pacientes capazes de completar o questionário e o original<sup>69</sup> e o realizado nos Estados Unidos<sup>62</sup> não apresentaram dados referentes à avaliação cognitiva ou escolaridade nos seus resultados.

Além desses cuidados, as pacientes foram orientadas a questionar possíveis incompreensões sobre as questões, entretanto, poucas dúvidas surgiram e todas foram relacionadas à questão 17 (“Você sofreu de visão turva?”) apenas na coleta por contato telefônico. Desta forma, a versão brasileira mostrou-se de fácil compreensão nesta amostra.

A amostra selecionada para a pesquisa refletiu a população de pacientes oncológicos que utilizam drogas neurotóxicas durante o seu tratamento, sendo que 49,5% desenvolveram NPIQ. Esse dado corrobora com a incidência descrita na literatura, a qual mostra que cerca da metade dos pacientes que recebem quimioterapia

evoluem com NPIQ durante o tratamento.<sup>56</sup> Interessante observar que 34% das pacientes apresentavam a queixa de 1 a 3 meses e 25,5% há mais de 6 meses, sinalizando a manutenção da NPIQ ao longo do tempo, o que pode impactar na qualidade de vida destas pacientes.

As medidas psicométricas avaliadas nesta pesquisa foram: consistência interna, reprodutibilidade com cálculo EPM e da DMD, validade discriminante, validade convergente, efeito teto e efeito chão. Além disso, as abordagens foram realizadas de forma presencial e via contato telefônico para verificar se a abordagem telefônica ou à distância pode ser utilizada para a aplicação deste instrumento, algo ainda não realizado nos estudos encontrados que validaram este questionário.

A consistência interna da pontuação total e de todas as suas subescalas foi  $\geq 0,78$  considerada alta confiabilidade<sup>58</sup>, apresentando conformidade com a análise realizada pelo questionário original e pelos demais países que validaram esse questionário. Com exceção do estudo validado na Arábia, os outros apresentaram valores mais baixos de alpha de Cronbach na subescala autonômica, sendo estudo validado na Tailândia com valor de 0,18. Essa diferença na subescala autonômica pode ser justificada pelo fato de que sintomas autonômicos são raros e incomuns.<sup>90</sup> Smith *et al*<sup>62</sup> encontraram pobres correlações das questões 16, 17, 18 e 20 (toda a subescala autonômica e uma questão da subescala sensorial) em relação ao QLQ-CIPN20, concluindo que a subescala autonômica não media o mesmo constructo dos outros itens do questionário, provavelmente porque esses itens sofriam muita influência de medicamentos e outras comorbidades.

No presente estudo, o valor do alpha de Cronbach da subescala autonômica foi menor em relação às outras subescalas, porém ainda representando uma alta confiabilidade. Entretanto deve-se levar em consideração que a questão 20, pertencente à subescala autonômica, não foi respondida por esta amostra.

Já a reprodutibilidade realizada pelo teste reteste em relação à pontuação total tanto da coleta 1 versus a coleta 2 e da coleta presencial versus por telefone foram boas assim como todas as subescalas. De todas as subescalas do QLQ-CIPN20, a que apresentou valores menores foi a subescala autonômica assim como o que ocorreu em relação ao alpha de Cronbach. O único estudo que avaliou a reprodutibilidade da QLQ-CIPN20 foi o validado na Tailândia que também realizou sua validação com uma amostra do sexo feminino em tratamento para o câncer de mama e encontrou reprodutibilidade de alta a excelente na pontuação total e todas as suas subescalas.<sup>90</sup> Todos os valores de CCI obtidos no estudo realizado na Tailândia foram maiores em

relação ao presente estudo e os valores de EPM e DMD foram menores, o que deve estar relacionado ao intervalo da coleta que foi de apenas um dia no realizado na Tailândia contra 6 a 21 dias nesta pesquisa.

Os valores de reprodutibilidade apresentados na coleta 1 versus coleta 2 e na coleta presencial versus a coleta por telefone foram similares, tornando adequada a aplicação deste questionário tanto na forma presencial quanto por telefone, assim como na forma escrita e oral. A validação deste questionário à distância é importante por permitir o monitoramento do paciente sem a necessidade do seu deslocamento, o que pode ser vantajoso, pois diminui os custos com transporte, possibilita que pacientes em tratamento que se encontram debilitados não precisem sair de casa sem necessidade e ajuda em uma identificação precoce do início ou evolução de uma possível NPIQ, especialmente em grupos reconhecidamente de risco para desenvolver esta condição. Essas vantagens foram mais evidentes no período da pandemia, onde o Brasil passou por longos períodos de restrições devido ao isolamento social adotado pelo alto número de contaminações pela SARS\_CoV-2 considerando ainda o alto risco enfrentado pelos pacientes oncológicos que são imunossuprimidos pelo tratamento quimioterapêutico.

Um estudo realizado nos Estados Unidos com 25 pacientes em tratamento para o câncer de mama com agentes neurotóxicos validou a utilização do QLQ-CIPN20 de forma eletrônica utilizando uma plataforma específica (Carevive®) para coleta de dados reportados pelo paciente na sala de espera do consultório médico. A análise da reprodutibilidade foi realizada através do teste reteste no mesmo dia comparando com o preenchimento por escrito e evidenciou uma reprodutibilidade  $\geq 0,91$  em todas as subescalas, embora tenha encontrado valores menores de consistência interna, provavelmente relacionado ao tamanho da amostra.<sup>140</sup>

Além disso, a validade discriminante das duas formas de aplicação do questionário (presencial e por telefone) realizada pelo presente estudo mostrou a capacidade do QLQ-CIPN20 de distinguir a presença de NPIQ, confirmando que esse questionário foi apropriado para a mensuração desta condição.

Com a finalidade de realizar a validade discriminante, o presente estudo utilizou a escala CTCAE para diferenciar pacientes com e sem NPIQ assim como o estudo que avaliou o questionário original.<sup>69</sup> Já a versão validada na China utilizou o corte de 60 anos para a validade discriminante, encontrando maior prevalência da NPIQ em pacientes mais velhos e a escala CTCAE foi considerada para a análise da validade convergente.<sup>88</sup> O estudo realizado na Tailândia realizou a validade discriminante do QLQ-CIPN20 comparando suas pontuações entre mulheres com câncer de mama e

saudáveis, encontrando diferenças estatisticamente significantes em relação à pontuação total e as subescalas sensorial e motora.<sup>90</sup> O critério para avaliar a validade discriminante do QLQ-CIPN20 através de uma escala clinicamente utilizada como a CTCAE ou outro questionário que avalie a NPIQ parece ser mais coerente com esta mensuração, pois esta medida mostra a capacidade do instrumento de diferenciar casos positivos dos negativos da condição que o questionário se propõe avaliar.

Diferente das validações dos outros países, além de avaliar as medidas psicométricas da pontuação total e das subescalas sensorial, motora e autonômica, este estudo também avaliou a consistência interna e a reprodutibilidade das subescalas de membros superiores e inferiores conforme outra forma de divisão do questionário sugerida por Smith *et al*/2013.<sup>62</sup> Esta análise mostrou que essas subescalas tiveram alta confiabilidade e moderada reprodutibilidade para as questões referentes aos membros inferiores e boa reprodutibilidade na subescala de membros superiores. A questão 10 referente à dificuldade em distinguir água quente de água fria pode pertencer tanto à subescala de membros superiores quanto de membros inferiores pois não especifica o local, embora Kiefer *et al* tenha considerada esta questão referente à subescala de membros inferiores.<sup>69</sup> Esta questão foi considerada nas duas subescalas para esta pesquisa, evitando confundir as respostas das pacientes, especialmente no preenchimento escrito presencial.

A validade convergente também foi avaliada nos estudos realizados nos Estados Unidos, China e Arábia. Na versão brasileira, as correlações foram realizadas utilizando os questionários de dor DN4, McGill, o de qualidade de vida QLQ-C30 e o tempo de TUG e a amostra foi dividida entre pacientes com e sem NPIQ. A análise da pontuação destes instrumentos apresentou diferenças significantes entre as amostras, mostrando que eles tiveram comportamentos diferentes considerando a presença da NPIQ.

O estudo validado na China utilizou a escala CTCAE para a avaliação da validade convergente evidenciando uma correlação moderada com o QLQ-CIPN20 a partir do quarto ciclo do tratamento quimioterapêutico.<sup>88</sup> Já o estudo validado na Arábia optou pelo QLQ-C30, conforme o presente estudo, encontrando correlações negativas moderadas entre as subescalas de saúde global e de funcionalidade e moderada positiva na subescala de sintomas,<sup>89</sup> resultados semelhantes deste estudo, onde as pacientes com NPIQ apresentaram correlação negativa moderada para a subescala funcional, baixa para a de saúde global e positiva alta na subescala de sintomas.

Este resultado em relação ao questionário QLQ-C30 é esperado pois vários estudos relacionam a NPIQ à piora da qualidade de vida dos pacientes oncológicos em especial,

aos pacientes com dor neuropática, conforme estudo realizado por Oh *et al* com 2003 pacientes<sup>141</sup> Desta forma, a maior pontuação da versão brasileira do QLQ-CIPN20 foi acompanhada por piora de todas as subescalas do QLQ-C30 especialmente nos pacientes com NPIQ e na subescala de sintomas corroborando com esta associação.

O estudo que validou o questionário nos Estados Unidos utilizou um questionário que mede a severidade da dor para avaliação da validade convergente, o *Brief Pain Inventory - Short Form* (BPI-SF) que apresentou correlações baixas e moderadas com as subescalas sensorial e motora do QLQ-CIPN20 respectivamente.<sup>62</sup> O estudo brasileiro optou por utilizar dois questionários de dor para esta análise, sendo o DN4 específico para dor neuropática. A dor neuropática oncológica crônica pode ser desencadeada por diversos fatores, incluindo o próprio tumor ou suas metástases ou como consequência do tratamento oncológico, especialmente cirurgia, quimioterapia (NPIQ) e radioterapia.<sup>105</sup>

Este estudo mostrou correlação alta do DN4 com o QLQ-CIPN20 nas pacientes com NPIQ. Entretanto, o DN4 deve ser utilizado com cautela na avaliação da NPIQ pois apenas 20 a 30% dos pacientes nesta condição apresentam queixa de dor, podendo subestimar a NPIQ, especialmente nos pacientes com dormência ou formigamento sem queixa de dor.<sup>121</sup> Vale ressaltar que a validação da versão brasileira do DN4 não contemplou pacientes oncológicos.<sup>100</sup>

Embora o questionário McGill não tenha sido idealizado para avaliação da dor no paciente oncológico, vários estudos evidenciaram que ele pode ser capaz de avaliar a dor desta população, pois engloba domínios neurofisiológicos e psicológicos da dor além da relação encontrada entre a dor oncológica e a dimensão afetiva da dor nestes pacientes.<sup>115,116</sup> Neste estudo, a escolha deste instrumento foi baseada na presença de descritores comuns aos sintomas de NPIQ como aqueles encontrados com mais frequência nesta amostra (“formigamento” e “adormece”) e, como resultados, as correlações dos domínios e da pontuação de sintomas do McGill com a pontuação total do QLQ-CIPN20 das pacientes com NPIQ foram moderadas. O questionário McGill também apresentou diferenças estatisticamente significantes entre as pacientes com e sem NPIQ, mostrando o impacto desta condição na percepção da dor. Os demais estudos que avaliaram as medidas psicométricas do QLQ-CIPN20 não utilizaram este questionário.

As associações entre NPIQ e risco de quedas, alterações nos padrões de marcha e déficit de equilíbrio estão sendo amplamente estudadas, incluindo um estudo englobando 512 mulheres com NPIQ persistente que mostrou uma diminuição da

velocidade da marcha, maior incidência de quedas e padrão de marcha anormal nas mulheres com NPIQ em comparação às mulheres sem NPIQ.<sup>130</sup> Wampler *et al* mostraram um aumento da instabilidade postural em mulheres com câncer de mama tratadas com taxanos através do TUG, que apresentou valores maiores nas mulheres com câncer de mama em relação às saudáveis (média  $\pm$  DP de 6,69  $\pm$  9,94 segundos e 5,85 $\pm$ 0,86 segundos, respectivamente,  $p = 0,020$ ) e correlação moderada com indicadores de controle postural.<sup>30</sup>

Nesta pesquisa esperava-se uma correlação mais forte entre o tempo do TUG e a NPIQ, especialmente ao considerar a subescala de membros inferiores que apresentou correlação estatisticamente significativa nas pacientes com NPIQ, porém de baixa intensidade. Entretanto, o tempo do TUG apresentou diferença estatisticamente significativa entre pacientes com e sem NPIQ. Portanto, o TUG pode diferenciar essa condição sem correlacionar-se com sua intensidade.

O estudo de Blackwood *et al* que avaliou a marcha e o TUG como preditores de queda em mulheres idosas com câncer de mama, concluiu que o TUG e o TUG-Cognitivo foram capazes prever quedas com valores médios entre as participantes que apresentaram queda de 10,59 segundos e 12,29 segundos, respectivamente, versus 8,58 segundos e 10,11 segundos nas pacientes que não apresentaram queda.<sup>126</sup> Ainda a respeito deste estudo, 57,1% das pacientes que apresentaram queda realizaram quimioterapia e 30% daquelas que não caíram realizaram quimioterapia sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos, entretanto, a presença de NPIQ não foi considerada neste trabalho, sendo uma limitação do estudo.<sup>126</sup>

O efeito teto foi avaliado neste estudo e na versão chinesa sendo nulo nas duas versões. O efeito chão neste estudo foi presente na pontuação total e em todas as subescalas, o que já era esperado pois quase metade da amostra não apresentava NPIQ e o efeito chão foi considerado positivo com mais de 15% da amostra zerando as pontuações. Ao considerar apenas as pacientes com NPIQ, o efeito chão esteve presente na subescala autonômica tanto na coleta 1 quanto na coleta 2, o que pode ser explicado pelo predomínio de sintomas sensoriais em pacientes com NPIQ.

O estudo realizado na China considerou o efeito chão com a pontuação total do QLQ-CIPN20 entre 8 e 10 pontos e, ao avaliar uma amostra de pacientes em tratamento com quimioterapia até o sexto ciclo além do seguimento de um ano, encontrou a presença do efeito chão em todas as avaliações exceto nos terceiro e sexto ciclos.<sup>88</sup> Já o estudo que validou o questionário na Tailândia apresentou um efeito chão importante

de 68% pois considerou como efeito chão presente, uma pontuação <15% da pontuação total e não zero como o presente estudo.<sup>90</sup>

Como limitações deste estudo pode-se considerar que, apesar de incluir uma população representativa de pacientes oncológicos em tratamento com quimioterapia neurotóxica, ele englobou apenas pacientes em tratamento para câncer de mama, ovário, endométrio e colo de útero, não avaliou a questão 20 e não avaliou a validade concorrente pois no Brasil ainda não existe um padrão ouro para a avaliação da NPIQ. Desta forma, outras pesquisas são necessárias para avaliação deste questionário na população brasileira masculina, especialmente em relação à última questão referente à ereção e em outros tipos de câncer tratados com agentes neurotóxicos, análise da responsividade e da validade concorrente.

Considerando que a validação da versão brasileira do QLQ-CIPN20 obedeceu às regras determinadas pela EORTC para validação e tradução de questionários, apresentou propriedades de medida adequadas para avaliar a NPIQ e que os questionários baseados no autorrelato dos pacientes ganharam espaço na prática clínica e nas pesquisas, ele pode ser uma ferramenta útil para determinar os sintomas da NPIQ, sua intensidade bem como acompanhar sua evolução ao longo do tempo, sendo que o diagnóstico diferencial entre as condições que provocam sintomas de dor neuropática torna-se mais importante nos pacientes oncológicos que recebem múltiplos tratamentos ou naqueles com uma doença oncológica mais avançada ou localizada próxima às inervações, plexos e medula espinhal.

Além disso, a validação deste instrumento para ser aplicado à distância é uma vantagem deste trabalho em relação aos demais estudos que validaram este questionário. A autoaplicação do questionário conforme realizado na coleta presencial também propicia ao paciente o autocuidado ou cuidado centrado no paciente, onde ele pode acompanhar o aparecimento de sintomas relacionados à NPIQ assim como sua evolução ao longo do tempo.

Em relação às pesquisas, este questionário também pode ser importante na avaliação dos desfechos em estudos que visam encontrar recursos para prevenção e tratamento desta condição ainda sem terapêutica com eficácia comprovada.

## 8. CONCLUSÃO

Embora a avaliação da NPIQ ainda seja um desafio para os profissionais da saúde, os questionários baseados no autorrelato dos pacientes podem ser grandes aliados e vêm conseguindo espaço no cenário clínico e nas pesquisas para determinar seus sintomas.

Com os resultados desta pesquisa é possível afirmar que a consistência interna e a reprodutibilidade da versão brasileira do QLQ-CIPN20 foram altas em pacientes em tratamento para o câncer de mama, de colo de útero, de ovário e de endométrio tanto na pontuação total quanto nas subescalas. Além disso, esse questionário foi capaz de distinguir pacientes com e sem NPIQ, conforme planejado em sua elaboração.

O efeito teto foi nulo mas o efeito chão esteve presente na pontuação total e em todas as subescalas considerando a amostra completa e apenas na subescala autonômica ao avaliar apenas as pacientes com NPIQ.

As coletas via contato telefônico e presencial não apresentaram diferenças, sendo possível aplicar esse questionário das duas formas, assim como a aplicação de forma oral ou preenchida pelo próprio paciente (forma escrita).

Houve validade convergente nas respostas das pacientes com NPIQ positiva e alta entre o QLQ-CIPN20 e o DN4 e a escala de sintomas do QLQ-C30; positiva e moderada entre o QLQ-CIPN20 e o questionário McGill; negativa e moderada entre o QLQ-CIPN20 e a escala de funcionalidade do QLQ-C30; e negativa e fraca entre o QLQ-CIPN20 e a escala de saúde global do QLQ-C30. A correlação com o TUG foi insignificante em relação à amostra total e baixa considerando a subescala de membros inferiores presente apenas nas pacientes com NPIQ.

Desta forma, a versão brasileira do questionário QLQ-CIPN20 apresentou propriedades de medidas adequadas e pode ser incorporada na prática clínica e em pesquisas com esta população.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2022: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA;2022.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *Ca Cancer J Clin*. 2018; 68:394-424.
3. Wong ML, Cooper BA, Paul SM, Abrams G, Topp K, Kober KM, Chesney MA, Mazor M, Schumacher MA, Conley YP, Levine JD, Miaskowski C. *Age-related differences in patient-reported and objective measures of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among cancer survivors*. *Supportive Care in Cancer*. 2019; doi.org/10.1007/s00520-019-04695-3.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistic, 2020*. *Ca Cancer J Clin*. 2020; 70: 7-30. DOI: 10.3322/caac.21590.
5. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E. *Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of Oncology*. 2019; 30: 1194-1220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
6. Waks AG, Winer EP. *Breast Cancer Treatment: A Review*. *JAMA*. 2019; 321(3): 288-300.
7. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. *A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities*. *Journal of the National Medical Association*. 2020; 112 (2).
8. Small W, Bacon MA, Bajaj A, Chuang LT, Fisher BJ, Harkenrider MM, Jhingran A, Kitchener HC, Mileskin LR, Viswanathan AN, Gaffney DK. *Cervical cancer: A Global Health Crisis*. *Cancer*. 2017; DOI: 10.1002/cncr.30667.
9. Tung H, Huang H, Lai C. *Adjuvant and post-surgical treatment in endometrial cancer*. *Best Practices & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2021; 78 (2022): 52-63. doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.06.002.
10. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. *Cancer of the corpus uteri*. *Int J Gynecol Obstet*. 2018; 143 (2): 37-50. DOI: 10.1002/ijgo.12612.

11. Norell CH, Butler J, Farrell R, Altman A, Bentley J, Cabasag CJ, Cohen PA, Fegan S, Fung-Kee-Fung M, Gourley C, Hacker NF, Hanna L, Hogdall CK, Kristensen G, Kwon J, McNally O, Nelson G, Nordin A, O'Donnel D, Schnack T, Sykes PH, Zotow E, Harrison S. *Exploring international differences in ovarian cancer treatment: a comparison of clinical practice guidelines and patterns of care*. Int J Gynecol Cancer. 2020; 30: 1748-1756. doi.org/10.1136/ijgc-2020-001403).
12. Luvero D, Plotti F, Aloisia A, Montera R, Terranova C, Nardone CDC, Scaletta G, Lopez S, Miranda A, Capriglione S, Gatti A, Panici PB, Angioli R. *Ovarian cancer relapse: From the latest scientific evidence to the best*. Critical Reviews in Oncology/ Hematology. 2019; 140: 28-38. doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.05.014.
13. Moura ACC, Júnior APB, Gouveia GC, Oliveira VR. *Câncer de ovário*. Livro: Diretrizes Oncológicas. 2017; Elsevier, 1 ed.: capítulo 23.
14. Harbeck N, Gnant M. *Breast Cancer*. Lancet. 2017; 389: 1134-50. doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
15. Shien T, Iwata H. *Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer*. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2020; 50(3)225-229. DOI: 10.1093/jjco/hyz213.
16. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Meder CH, Köhler C, Landoni F, Lax S, Lindegaard JC, Mahantshetty U, Mathevet P, McCluggage WG, McCormack M, Naik R, Nout R, Pignata S, Ponce J, Querleu D, Raspagliese, Rodolakis A, Tamussino K, Wimberger P, Raspollini MR. *The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology guidelines for the management of patients with cervical cancer*. Radiotherapy and Oncology. 2018: doi.org/10.1016/j.radonc.2018.03.003.
17. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T. *The new TNM-based staging of breast cancer*. Virchows Archiv. 2018; 472: 697-703. doi.org/10.1007/s00428-018-2301-9.
18. Sawaki M, Schien T, Iwata H. *TNM classification of malignant tumors (Breast Cancer Study Group)*. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2019; 49(3): 228-231. DOI: 10.1093/jjco/hyy182.
19. Piñeros *et al*, tradução: Rebelo MS. *TMN essencial: manual do usuário*. International Agency for Research on Cancer, International Association of Cancer Registries, Union of International Cancer Control. 2019; publicado como apêndice em Lancet Oncology; 20(2).

20. Barros ACSD, Barbosa EM, Gebrim LH. *Diagnóstico e Tratamento do Câncer de Mama*. Projeto Diretrizes: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. 2001.
21. Knoth J, Pötter R, Jürgenliemk-Schulz LM, Haie-Meder C, Fokdal L, Sturdza A, Hoskin P, Mahantshetty U, Segedin B, Bruheim K, Wiebe E, Rai B, Cooper R, Steen-Banasik E, Limbergen E, Pieters BR, Sundset M, Tan LT, Nout RA, Tanderup K, Kirisits C, Nesvacil N, Lindegaard JC, Schmid. *Clinical and imaging findings in cervical cancer and their impact on FIGO and TMN staging – An analysis from the EMBRACE study*. Gynecologic Oncology. 2020; 159: 136-141. doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.07. 007.
22. Orucevic A, Chen J, McLoughlin JM, Heidel RE, Panella T, Bell J. *Is the TNM Staging System for Breast Cancer Still Relevant in the Era of Biomarkers and Emerging Personalized Medicine for Breast Cancer – An Institution's 10-year Experience*. The Breast Journal. 2015; 1075-122X/15. DOI: 10.1111/tbj.12367.
23. Cintra JRD, Teixeira MTB, Diniz RW, Júnior HG, Florentino TM, Freitas GF, Oliveira RM, Neves MTR, Pereira T, Guerra MR. *Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama*. Editora Revista da Associação Médica Brasileira. 2012; 58(2):178-187.
24. Vieira DSC, Dufloth RM, Schmitt FCL, Zefferino LC. *Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação*. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2008; 3011/42-7.
25. Silveira CF, Regino PA, Soares MBO, Mendes LC, Elias TC, Silva SR. *Qualidade de vida e toxicidade por radiação em pacientes com câncer ginecológico e mama*. Escola Anna Nery. 2016; 20(4): e20160089.
26. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, Boggess JF, Gotlieb WH, Lowery WJ, Rossi EC, Tanner EJ, Wolsky RJ. *Sentinel Lymph Node Mapping and Staging in Endometrial Cancer: A Society of Gynecologic Oncology Literature Review with Consensus Recommendations*. Gynecol Oncol. 2017; 146(2): 405-415. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.05.027.
27. Lynam S, Lugade AA, Odunsi K. *Immunotherapy for Gynecologic Cancer: Current Applications and Future Directions*. Clin Obstet Gynecol. 2020; 63(1): 48-63. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000513.

28. Tosello G, Torloni MR, Mota BS, Neeman T, Riera R. *Breast surgery for metastatic breast cancer (Review)*. Cochrane. 2018; 3:CD011276. DOI: 10.1002/14651858.CD011276.pub2.
29. Zajackowska R, Kocot-Kepska, M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. *Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*. International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20,1451; DOI:10.3390/ijms20061451.
30. Wampler MA, Topp KS, Miaskowski C, Byl NN, Rugo HS, Hamel K. *Quantitative and Clinical Description of Postural Instability in Women With Breast Cancer Treated With Taxane Chemotherapy*. Arch Phys Med Rehabil. 2007. 88: 1002-1008.
31. Elias TC, Mendes LC, Soares MBO, Haas VJ, Silva SR. *Influência de variáveis clínicas na capacidade funcional de mulheres em tratamento quimioterápico*. Escola Anna Nery. 2015; 19(4): 571-577.
32. Castaneda SA, Strasser J. *Updates in the Treatment of Breast Cancer with Radiotherapy*. Surg Oncol Clin N Am. 2017; doi.org/10.1016/j.soc.2017.01.013.
33. Crusz SM, Miller RE. *Targeted therapies in gynaecological cancers*. Histopathology. 2020; 76: 157-170. DOI: 10.1111/his.14009.
34. Emens LA, Adams S, Cimino-Mathews A, Disis ML, Gatti-Mays ME, Ho Ay, Kalinsky K, McArthur HL, Mittendorf EA, Nanda R, Page DB, Rugo HS, Rubin KM, Soliman H, Spears PA, Tolaney SM, Liton JK. *Society of Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of breast cancer*. J. Immunother Cancer. 2021; 9e002597. DOI: 10.1136/jitc-2021-002597.
35. Emens LA. *Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes*. Clin Cancer Res. 2018; 24(3): 511-520. DOI: 10.1158/1078-0432.CCD-16-3001.
36. Nishio H, Iwata T, Aoki D. *Current status of cancer immunotherapy for gynecologic malignancies*. Japanese Journal of Clinical Oncology. 2021; 51(2): 167-172. DOI: 10.1093/jjco/hyaa214.
37. Sugie T. *Immunotherapy for metastatic breast cancer*. Chinese Clinical Oncology. 2018; 7(3): 28. DOI: 10.21037/cco.2018.05.05.
38. Kanda k, Fujimoto K, Mochizuki R, Ishida K, Lee B. *Development and validation of the comprehensive assessment scale for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of cancer*. BMC Cancer.2019; 19:904. doi.org/10.1186/s12885-019-6113-3.

39. Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, Koltzenburg M Kiernan MC. *Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis*. American Cancer Society. 2013; 63(6): 419-437. DOI: 10.1002/caac.21204.
40. Desforges AD, Hebert CM, Spence AL, Reid B, Dhaibar HA, Cruz-Topete D, Cornett EM, Kaye AD, Urits I, Viswanath O. *Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update*. Biomedicine&Pharmacotherapy. 2022. 147: 112671. doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112671.
41. Kolb N, Smith AG, Singleton JR, Beck S, Stoddard GJ, Brown S, Mooney K. *Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Symptoms and Fall Risk*. JAMA Neurol. 2016; 73(7): 860-866. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0383.
42. Colvin LA. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now?* Pain. 2019; 160(5): S1-S10.
43. Salgado TM, Quinn CS, Krumbach EK, Wenceslao I, Gonzalez M, Reed HL, Syverson JG, Etz RS, Vangipuram K, Barker MR, Henry NL, Farris KB, Hertz DL. *Reporting of paclitaxel-induced peripheral neuropathy symptoms to clinicians among women with breast cancer: a qualitative study*. Supportive Care in Cancer. 2020; doi.org/10.1007/s00520-019-05254-6.
44. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms?* Neurosciense Letters. 2014; doi.org/10.1016/j.neulet.2014.10.014.
45. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. *Neuropathic Pain*. Nat Rev Dis Primers. 2017. 3: 17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.
46. Schestatsky P. *Definição, diagnóstico e tratamento da dor neuropática*. Rev HCPA. 2008. 28(3): 177-87.
47. Salgado TM, Liu J, Reed HL, Quinn CS, Syverson JG, Le-Rademacher J, Lopez CL, Beutler AS, Loprinzi CL, Vangipuram K, Smith EML, Henry NL, Farris KB, Hertz DL. *Patient factors associated with discrepancies between patient-reported and clinician-documented peripheral neuropathy in women with breast cancer receiving paclitaxel: A pilot study*. The Breast. 2020; 51: 21-28. doi.org/10.1016/j.breast.2020. 02.011.

48. Izycki D, Niezgoda A, Kazmierczak M, Nowak-Markwitz. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy – epidemiology and pathogenesis*. Ginekologia Pol. 2016; 87: 293-299.
49. Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives*. Acta Oncologica. 2015; 54: 587-591.
50. Kachrani R, Santana A, Rogala B, Pawasauskas J. *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Causative Agents, Preventative Strategies, and Treatment Approaches*. Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy. 2020; DOI: 10.1080/15360288.2020.1734144.
51. Marshall TF, Zipp GP, Battaglia F, Moss R, Bryan S. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy, gait and fall risk in older adults following cancer treatment*. Journal Of Cancer Research and Practice. 2017. 4: 134-138. doi.org/10.1016 /j.crpr. 2017.03005.
52. Cheng HL, Lopez V, Lam SC, Leung AKT, Li YC, Wong KH, Au JSK, Sundar R, Chan A, Ng TRD, Suen LKP, Chan CW, Yorke J, Molassiotis A. *Psychometric testing of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity (FACT/GOG-Ntx) subscale in a longitudinal study of cancer patients treated with chemotherapy*. Health and Quality of Life Outcomes. 2020; 18: 246. doi.org/10.1186/s12955-020-01493-y.
53. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennet MI, Benoliel R, Cohen M, Cruccu G, Davis KD, Evers S, First M, Giamberardino MA, Hansson P, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand'homme PL, Nicholas M, Nurmikko T, Perrot S, Raja SN, Rice ASC, Rowbotham MC, Schug S, Simpson DM, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang S, Barke A, Rief W, Treede R, Classification Committee of the Neuropathic Pain Special Interest Group (NeuPSIG), Task Force for the Classification of Chronic Pain of the International Association for the Study of Pain (IASP). *The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain*. Pain. 2019. 160(1): 53-59. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
54. Teerijoki-Oksa T, Forssell H, Jääskeläinen SK. *Validation of diagnostic methods for traumatic sensory neuropathy and neuropathic pain*. Muscle & Nerve. 2018; DOI 10.1002/mus26400. 21.Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE). [Accessed 23 April, 2020] US. Department of Health and Human Services,

National Institutes of Health, National Cancer Institute.  
<http://evs.nci.nih.gov/ftpl/ctcae/about.html>.

55. Hannaford A, Vucic S, Kiernan MC, Simon NG. *Review Article: "Spotlight on Ultrasonography in the Diagnosis of Peripheral Nerve Disease: The Evidence to Date"*. International Journal of General Medicine. 2021; 14: 4579-4604.

56. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, Matsumoto K, Marshall A, Mak T, Marshall A, Frank B, Malik RA, Alam U. *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment*. Oncol Ther. 2021; 9: 385-450. doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y.

57. Calhoun EA, Welshman EE, Chang CH, Lurain JR, Fishman DA, Hunt TL, Cella D. *Psychometric evaluation of the Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity (Fact/GOG-Ntx) questionnaire for patients receiving systemic chemotherapy*. Int J Gynecol Cancer. 2003; 13: 741-748.

58. Cavaletti G, Marmiroli P. *Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity*. Nature Reviews/Neurology. 2010; 6:657-666. 23.

59. Le-Rademacher J, Kanwar R, Seisler D, Pachman DR, Qin R, Abyzov A, Ruddy KJ, Banck MS, Smith EML, Dorsey SG, Aaronson NK, Sloan J, Loprinzi CL, Beutler AS. *Patient-Reported (EORTC QLQ-CIPN20) Versus Physician-Reported (CTCAE) Quantification of Oxaliplatin-and Paclitaxel/Carboplatin-Induced Peripheral Neuropathy in NCCTG/Alliance Clinical Trials*. Support Care Cancer. 2017; 25(11): 3537-3544. DOI: 10.1007/s00520-017-3780-y.

60. Duek AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, Atkinson TM, Bennett AV, Denicoff AM. *Validity and Reability of the U.S. National Cancer Institute's Patient-Reported Outcome Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE)*. JAMA. 2015; 1(8): 1051-1059. DOI: 10.10001/jamaoncol.2015.2639.

61. Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M, Aass N, Caraceni A, Kaasa S. *Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: A systematic review*. Pain. 2012; 153: 359-365.

62. Smith EML, Barton DL, Qin R, Steen PD, Aaronson NK, Loprinzi CL. *Assessing patient-reported peripheral neuropathy: the reliability and validity of the European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-CIPN20 Questionnaire*. Qual Life Res. 2013; 22(10):2787-2799.

63. Postma TJ, Aaronson NK, Heimans JJ, Muller MJ, Hildebrand JG, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Lantéri-Minet M, Grant R, Huddart R, Moynihan C, Maher J, Lucey R. *The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: The QLQ-CIPN20*. European Journal of Cancer. 2005; 41:1135-1139.
64. Cavaletti G, Bogliun G, Marzorati L, Zincone A, Piatti M, Colombo N, Parma G, Lissoni A, Fei F, Cundari S, Zanna C. *Grading of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity using the Total Neuropathy Scale*. Neurology. 2003; 61: 1297-1300.
65. Huang HQ, Brady MF, Cella D, Fleming G. *Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study*. Int J Gynecol Cancer. 2007; 17: 387-393.
66. Yeo F, Ng CC, Loh KWJ, Molassiotis A, Cheng HL, Au JSK, Leung KT, Li YC, Wong K, Suen L, Chan CW, Yorke J, Farrell, Bandla A, Ang E, Lopez V, Sundar R, Chan A. *Minimal clinically important difference of the EORTC QLQ-CIPN20 for worsening peripheral neuropathy in patients receiving neurotoxic chemotherapy*. Supportive Care in Cancer. 2019; doi.org/10.1007/s00520-019-04771-8.
67. Hannaford A, Vucic S, Kiernan MC, Simon NG. *Review Article "Spotlight on Ultrasonography in the Diagnosis of Peripheral Nerve Disease: The Evidence to Date"*. International Journal of General Medicine. 2021; 14: 4579-4604.
68. Lycan TW, Hsu F, Ahn CS, Thomas A, Walker FO, Sanguenza OP, Shiozawa Y, Park SH, Peters CM, Romero-Sandoval EA, Melin SA, Sorscher S, Ansley K, Lesser GJ, Cartwright MS, Strowd RE. *Neuromuscular ultrasound for taxane peripheral neuropathy in breast cancer*. Muscle Nerve. 2020; 61(5): 587-594. DOI: 10.1002/mus.26833.
69. Kieffer JM, Postma TJ, Poll-Franse L, Mols F, Heimans JJ, Cavaletti G, Aaronson NK. *Evaluation of the psychometric properties of the EORTC chemotherapy-induced peripheral questionnaire (QLQ-CIPN20)*. Qual Life Res. 2017; 26: 2999-3010. DOI 10.1007/s11136-017-1626-1.
70. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, Cruccu G, Hansson P, Haythornthwaite JA, Iannetti GD, Jensen TS, Kauppila T, Nurmikko TJ, Rice AS, Rowbotham M, Serra J, Sommer C, Smith BH, Treede RD. *NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment*. Pain. 2011;152:14-27.
71. Gleene FL. *Multigene assays: Implications for breast cancer staging*. J Surg Oncol. 2017; 9999:1-2. DOI: 10.1002/jso.24568.



72. Bonomo R, Cavaletti G. *Clinical and biochemical markers in CIPN: A reappraisal*. Revue Neurologique. 2020;2379. doi.org/10.1016/j.neurol.2020.11.001.
73. Smith EML, Haupt R, IV JPK, Lee D, Kanzawa-Lee G, Knoerl R, Bridges C, Alberti P, Prasertsri N, Donohoe C. *The Content Validity of a Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Patient-Reported Outcome Measure*. Oncol Nurs Forum. 2017; 44(5): 580-588. DOI: 10.1188/17.ONF.580-588.
74. Miltenburg NC, Boogerd W. *Chemotherapy-induced neuropathy: A comprehensive survey*. Cancer Treatment Reviews. 2014; doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.04.004.
75. Haryani H, Fetzer SJ, Wu C, Hsu Y. *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Assessment Tools: A Systematic Review*. Oncology Nursing Forum. 2017; 44(3): E111-E123. DOI: 10.1188/17.ONF.E111-E123.
76. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. *Guidelines for the Process of Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures*. Spine. 2000; 25 (24): 3186-3191.
77. Terwee CB, Bot SDM, Boer MR, Windt DAWM, Knol DL, Dekker J, Bouter LM, Vet HCW. *Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires*. Journal of Clinical Epidemiology. 2007; 60: 34-42. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012.
78. Ferketich S. *Focus on Psychometrics Aspects of Item Analysis*. Research in Nursing & Health. 1991; 14: 165-168.
79. Kulis D, Bottomley A, Velikova G, Greimel E, Koller M. *EORTC Quality of life Group Translation procedure*. EORTC Group. 2017; 4 ed.
80. Cull A, Sprangers M, Bjordal K, Aaronson N, West K, Bottomley A. *EORTC Quality of Life Group Translation Procedure*. EORTC Quality of Life Group. 2002.
81. Mokkink LB, Prinsen CAC, Bouter LM, Vet HCW, Terwee CB. *The Consensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments (COSMIN) and how to select an outcome measurement instrument*. Brazilian Journal of Physical Therapy. 2016; 20 (2): 105-113. doi.org/10.1590/bipt-rbf.2014.0143.
82. Mokkink LB, Terwee CB, Patrick DL, Alonso J, Stratford PW, Knol DL, Bouter LM, Vet HCW. *The COSMIN checklist for assessing the methodological quality of studies on measurement properties of health status measurement instruments: an international*

*Delphi study*. Quality of Life Research. 2010; 19: 539-549. DOI: 10.1007/s11136-010-9606-8.

83. Kim HY, Kang JH, Youn HJ, So HS, Song CE, Chae SY, Jung SH, Kim SR, Kim JY. *Reability and Validity of the Korean Version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire to Assess Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy*. J Korean Acad Nurs. 2014; 44(6): 735-742. doi.org/10.4040/jkan.2014.44.6.735.

84. Pereira FMP, Santos CSVB. *Estudo de adaptação cultural e validação da Functional Assessment of Cancer Therapy-General em cuidados paliativos*. Revista de Enfermagem Referência. 2011; 5: 45-54.

85. Freitas ALP, Rodrigues SG. *A avaliação da confiabilidade de questionários: uma análise utilizando o coeficiente alfa de Cronbach*. XII SIMPEP. Bauru, SP, Brasil. 2005.

86. Smith EML, Banerjee T, Yang JJ, Bridges CM, Alberti P, Sloan JA, Loprinzi C. *Psychometric Testing of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-CIPN20 Using Pooled Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Outcome Measures Standardization (CI-PeriNomS) and Alliance for Clinical Trials in Oncology (Alliance) A151408 Study Data*. Cancer Nurs. 2019; 42(3): 179-189. DOI: 10.1097/NCC.0000000000000596.

87. Mols F, Poll-Franse LV, Vreugdenhil, Beijers AJ, Kieffer JM, Aaronson NK, Husson O. *Reference data of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-CIPN20 Questionnaire in the general Dutch population*. European Journal of Cancer. 2016; 69:28-38.

88. Cheng HL, Molassiotis A. *Longitudinal validation and comparison of the Chinese version of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Questionnaire (EORTC QLQ-CIPN20) and the Functional Assessment of Cancer-Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale (FACT/GOG-Ntx)*. Asia-Pac J Clin Oncol. 2018; 1-7. DOI: 10.1111/ajco.13000.

89. Sharour, LA. *Psychometric evaluation of the Arabic Version the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Questionnaire (EORTC QLQ-CIPN20)*. Applied Neuropsychology: Adult. 2019; doi.org/10.1080/23279095.2019.1677232.

90. Rattanakrong N, Thipprasopchock S, Siriphorn A, Boonyoung. *Reliability and Validity of the EORTC QLQ-CIPN20 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-Item Scale) among Thai Women with Breast Cancer Undergoing Taxane-Based Chemotherapy*. Asian Pac J Cancer Prev. 2022. 23(5): 1547-1553. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.5.1547.
91. Schuck P. *Assessing reproducibility for interval data in health-related quality of life questionnaires: Which coefficient should be used?* Quality of Life Research. 2004; 13: 571-586
92. Souza AC, Alexandre NMC, Guirardello EB. *Propriedades psicométricas na avaliação de instrumentos: avaliação da confiabilidade e da validade*. Aplicações da Epidemiologia. 2017; 26(3): 649-659. DOI: 10.5123/51679-4974201700300022.
93. Oh SY, Shin Sw, Koh S, Bae SB, Chang Hyun, Kim JH, Hong YS, Park KU, Park J, Lee KH, Lee NR, Lee JL, Jang JS, Hong DS, Lee S, Baek SK, Choi DR, Chung J, Oh SC, Han HS, Yun HJ, Sym SJ, Yoon SY, Choi IS, Shim BY, Kang SY, Kim SR, Kim HJ. *Multicenter, cross-sectional observational study of the impact of neuropathic pain on quality of life in cancer patients*. Support Care Cancer. 2017; 25: 3759-3767. DOI: 10.1007/s00520-017-3806-5.
94. Trendowski MR, Lusk CM, Ruterbusch JJ, Seaton R, Simon MS, Greenwald MK, Harper FWK, Beebe-Dimmer JL, Schwartz AG. *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in African American cancer survivors: Risk factors and quality of life outcomes*. Cancer Medicine. 2021; 10: 8151-8161. DOI: 10.1002/cam4.4328.
95. Boehmer S, Luszezynska A. *Two kinds of items in quality of life instruments: 'Indicator and causal variables' in the EORTC QLQ-C30*. Quality of Life Research. 2006; 15: 131-141. DOI: 10.1007/s11136-005-8290-6.
96. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute. 1993. 85: 365-376.

97. Michels FAS, Latorre MRDO, Maciel MS. *Validity, reliability and understanding of the EORTC-C30 and EORTC-BR23, quality of life questionnaires for breast cancer*. Rev Bras Epidemiol. 2013; 16(2): 352-63.
98. Franceschini J, Jardim JR, Fernandes ALG, Jamnik S, Santoro IL. *Reprodutibilidade da versão em português do Brasil do European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire em conjunto com seu módulo específico para câncer de pulmão*. J Bras Pneumol. 2010; 36(5): 595-602.
99. Kahl C, Cleland JA. *Visual analogue scale, numeric pain rating scale and the McGill Pain Questionnaire: an overview of psychometric properties*. Physical Therapy Reviews. 2005. 10: 123-128.
100. Santos JG, Brito JO, Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. *Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire*. The Journal of Pain. 2010. 11(5): 484-490. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.09.014.
101. Galer BS, Jensen MP. *Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: The Neuropathic Pain Scale*. American Academy of Neurology. 1997; 48: 332-338.
102. Miranda CCV, Junior LFS, Pelloso LRCA. *New physiological classification of pains: current concept of neuropathic pain*. Rev. Dor. São Paulo. 2016; 17(1):S2-4.
103. Attal N, Bouhassira D, Baron R. *Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires*. Lancet Neurol. 2018. 17: 456-66. doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30071-1.
104. Baek SK, Shin SW, Koh S, Kim JH, Kim HJ, Shim BY, Kang SY, Bae SB, Yun HJ, Sym J, Han HS, Gil HY. *Significance of descriptive symptoms and signs and clinical parameters as predictors of neuropathic cancer pain*. PLOS ONE. 2021. doi.org/10.1371/journal.pone.0252781.
105. Bennett MI, Kaasa S, Barke A, Korwisi B, Rief W, Treede R, The IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. *The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic cancer-related pain*. Pain. 2019. 160: 38-44. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001363.
106. Paredes MLG, González FM, Prado PM, Ciriquián JLM, Francés SE, Dols MC, González EE, Granados ALO, Tarruella MM, Burón JDC, Hernández AG, Miranda EL,

Santos JPC, Carpeño FJC. *First evidence of oncologic neuropathic pain prevalence after screening 8615 cancer patients. Results of the On study.* Annals of Oncology. 2010. 22: 924-930.

107. Shkodra M, Brunelli C, Zecca E, Formaglio F, Bracchi P, Dico SL, Caputo M, Kaasa S, Caraceni A. *Neuropathic pain: clinical classification and assessment in patients with pain due to cancer.* Pain 2021. 162: 866-874. doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002076.

108. Silva JA, Ribeiro-Filho NP. *A dor como um problema psicofísico.* Rev Dor. São Paulo. 2011. 12(2): 138-51.

109. Melzack R. *The McGill Pain Questionnaire: Major Properties and Scoring Methods* Pain. 1975 Sep;1(3):277-99. DOI: 10.1016/0304-3959(75)90044-5.

110. Melzack R. *The McGill Pain Questionnaire: From Description to Measurement.* Anesthesiology. 2005. 103: 199-202.

111. Melzack R. *The short-form McGill Pain Questionnaire.* Pain. 1987; 30: 191-197.

112. Wilkie DJ, Savedra MC, Holzemer WL, Tesler MD, Paul SM. *Use of the McGill Pain Questionnaire To Measure Pain: A Meta-Analysis.* Nursing Research. 1990. 39(1).

113. Pimenta CAM, Teixeira MJ. *Questionário de Dor McGill: proposta de adaptação para a língua portuguesa.* Rev. Esc. Enf. USP. 1996; 3(3): 473-83.

114. Graham C, Bond SS, Gerkovich MM, Cook MR. *Use of the McGill Pain Questionnaire in the assessment of cancer pain: replicability and consistency.* Pain. 1980. 8: 377-387.

115. Ngamkham S, Vincent C, Finnegan L, Holden JE, Wang ZJ, Wilkie DJ. *The McGill Pain Questionnaire as a Multidimensional Measure in People with Cancer: An Integrative Review.* Pain Management Nursing. 2012. 13(1): 27-51.

116. Kremer EF, Atkinson JH, Ignelzi RJ. *Pain Measurement: the Affective Dimensional Measure of the McGill Pain Questionnaire with a Cancer Pain Population.* Pain. 1982. 12: 153-163.

117. Haren F, Heuvel S, Ligtenberg M, Vissers K, Steegers M. *Diagnostic tools should be used for the diagnosis of chemotherapy induced peripheral neuropathy in breast*

*cancer patients receiving taxanes*. Cancer Reports. 2021. e1577. doi.org/10.1002/cnr2.1577.

118. Costa AIS, Chaves MD. *Dor em pacientes oncológicos sob tratamento quimioterápico*. Rev Dor. São Paulo. 2012. 13(1): 45-9.

119. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluep H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. *Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4)*. Pain. 2005;114(1-2):29-36.

120. Eckeli FD, Teixeira RA, Gouveia AL. *Neuropathic pain evaluation tools*. Ver. Dor São Paulo. 2016; 17(Suppl1): S20-2.

121. Selvy M, Pereira B, Kerckhove N, Busserolles J, Farsi F, Guastella V, Merle P, Pezet D, Balayssac D. *Prevention, diagnosis and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a cross-sectional study of French oncologists' professional practices*. Supportive Care in Cancer. 2021. doi.org/10.1007/s00520-020-05928-6.

122. Gewandter JS, Fan L, Magnuson A, Mustian K, Peppone L, Heckler C, Hopkins J, Tejani M, Morrow GR, Mohile SG. *Falls and functional impairments in cancer survivors with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study*. Support Care Cancer. 2013. 21: 2059-2066.

123. Wamser EL, Valderramas SR, Paula JA, Schieferdecker MEM, Amarante TP, Pinotti F, Coelho RA, Stanczk L, Guimarães ATB, Gomes ARS. *Melhor desempenho no Teste Timed Up And Go está associado a melhor desempenho funcional em idosas da comunidade*. Geriatr Gerontol Aging; 9(4): 138-43.DOI: 10.5327/Z2447-2115201500040003.

124. Alexandre TS, Meira DM, Rico NC, Mizuta SK. *Accuracy of Timed Up and Go Test for screening risk of falls among community-dwelling elderly*. Rev Bras Fisioter. 2012; 16(5): 381-8.

125 Overcash JA, Rivera Jr HR. *Physical performance evaluation of older cancer patients: A preliminary study*. Critical Reviews In Oncology/Hematology. 2008. 68: 233-241.

126. Blackwood J, Rybicki K. *Assessment of Gait Speed and Timed Up and Go Measures as Predictors of Falls in Older Breast Cancer Survivors*. Integrative Cancer Therapies. 2021. 20: 1-8. DOI: 10.1177/15347354211006462.
127. Caronni A, Cattalini C, Previtera AM. *Balance and mobility assessment for ruling-out the peripheral neuropathy of the lower limbs in older adults*. Gait & Posture. 2016; 50:109-115. doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.08.029.
128. Ward PR, Wong MD, Moore R, Naeim A. *Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: A retrospective cohort study*. Journal of Geriatric Oncology. 2014; 5: 57-64. doi.org/10.1016/j.jgo.2013.10.002.
129. Morishita S, Hirabayashi R, Tsubaki A, Aoki O, Fu JB, Onishi H, Tsuji T. *Assessment of the Mini-Balance Evaluation Systems Test, Timed Up and Go test, and body sway test between câncer survivors and healthy participants*. Clinical Biomechanics. 2019. 69: 28-33. doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2019.07.002.
130. Winters-Stone KM, Horak F, Jacobs PG, Trubowitz P, Dieckmann NF, Stoyles S, Faithfull S. *Falls, Functioning, and Disability Among Women With Persistent Symptoms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*. Journal of Clinical Oncology. 2017. 35(23). doi.org/10.1200/JCO 2016.71.3552.
131. Folstein MF, Folstein SE, Mchugh PR. "MINI-MENTAL STATE": A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN. J. Psychiaf. Res., 1975, Vol. 12, pp. 189-198.
132. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. *Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level*. JAMA. 1993. 269(18).
133. Almeida OP. *Mini Exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência no Brasil*. Arq. Neuropsiquiatr. 1998. 56(3-13): 605-612.
134. *Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (CTCAE)*. [Accessed 23 April, 2020] US. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. <http://evs.nci.nih.gov/ftpl/ctcae/about.html>.
135. Johnson C, Aaronson N, Blazeby JM, Bottomley A, Fayers P, Koller M, Kullis D, Ramage J, Sprangers M, Velikova G, Young T. *Guidelines for Developing Questionnaire Modules*. EORTC Quality of Life Group. 2011; 4 ed.

136. Luppó A, Camargo CO, Birring SS, Lunardi AC, Rached SZ, Athanazio RA, Stelmach R, Corso SD. *A study of the psychometric properties of the Brazilian-Portuguese version of Bronchiectasis Health Questionnaire*. Pulmonology. 2020; doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.012.
137. Mukaka MM. *Statistics Corner: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical research*. 2012. Malawi Medical Journal. 24(3): 69-71
138. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 2001. Versão 3. <http://www.eortc.be/home/qol/>.
139. Araújo AC, Costa LCM, Oliveira CB, Morelhão PK, Filho RFN, Pinto RZ, Costa LOP. *Measurement Properties of the Brazilian-Portuguese Version of the Lumbar Spine Instability Questionnaire*. Spine. 2017; 1;42(13): E410-E414. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001977.
140. Knoerl R, Gray E, Stricker C, Mitchell SA, Kippe K, Smith G, Dudley WN, Smith EML. *Electronic versus paper-pencil methods for assessing chemotherapy-induced peripheral neuropathy*. Support Care Cancer. 2017. DOI: 10.1007/s00520-017-3764-y
141. Oh SY, Shin SW, Koh S, Bae SB, Chang H, Kim JH, Kim HJ, Hong YS, Park KU, Park J, Lee KH, Lee NR, Lee JL, Jang JS, Hong DS, Lee S, Baek SK, Choi DR, Chung J, Oh SC, Han HS, Yun HJ, Sym SJ, Yoon SY, Choi IS, Shim BY, Kang SY, Kim SR, Kim HJ. *Multicenter, cross-sectional observational study of the impact of neuropathic pain on quality of life in cancer patients*. Support Care Cancer. 2017. 25: 3759-3767. doi.org/s00520-017-3806-5.



## ANEXO 01

### Parecer Consubstanciado do CEP

CENTRO DE REFERÊNCIA DA  
SAÚDE DA MULHER - CRSM



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Tradução e adaptação transcultural do Questionário QLQ-CIPN20 para o Português do Brasil e suas propriedades de medida em pacientes com neuropatia periférica induzida pela quimioterapia

**Pesquisador:** MILENA TRUDES DE OLIVEIRA CAIRES

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 34194820.5.0000.0069

**Instituição Proponente:** Centro de Referência da Saúde da Mulher

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.187.963

##### Apresentação do Projeto:

Idem ao parecer 4.181.421 deste CEP.

##### Objetivo da Pesquisa:

Idem ao parecer 4.181.421 deste CEP.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Foi apontado uma recomendação que foi atendida pelo pesquisador

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

N.D.N.

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

De acordo com a normativa vigente.

##### Recomendações:

N.D.N.

##### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As recomendações apontadas no parecer 4.181.421 deste CEP foram atendidas.

##### Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado Ad-Referendum

**Endereço:** Av. Brigadeiro Luís Antônio, 683

**Bairro:** Bela Vista

**CEP:** 01.317-010

**UF:** SP

**Município:** SÃO PAULO

**Telefone:** (11)3248-8087

**Fax:** (11)3248-8080

**E-mail:** dircient@gmail.com

**CENTRO DE REFERÊNCIA DA  
SAÚDE DA MULHER - CRSM**



Continuação do Parecer: 4.167.663

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

<b>Tipo Documento</b>	<b>Arquivo</b>	<b>Postagem</b>	<b>Autor</b>	<b>Situação</b>
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1538081.pdf	31/07/2020 09:49:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	31/07/2020 09:48:21	MILENA TRUDES DE OLIVEIRA CAIRES	Aceito
Outros	Resposta_Parecer.docx	31/07/2020 09:48:02	MILENA TRUDES DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.doc	26/06/2020 22:58:03	MILENA TRUDES DE OLIVEIRA CAIRES	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.docx	26/06/2020 11:32:48	MILENA TRUDES DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_Chefia.docx	26/06/2020 11:30:29	MILENA TRUDES DE OLIVEIRA CAIRES	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 03 de Agosto de 2020

---

**Assinado por:**  
**Roberto Euzébio dos Santos**  
**(Coordenador(a))**

**Endereço:** Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 883

**Bairro:** Bela Vista

**CEP:** 01.317-010

**UF:** SP

**Município:** SAO PAULO

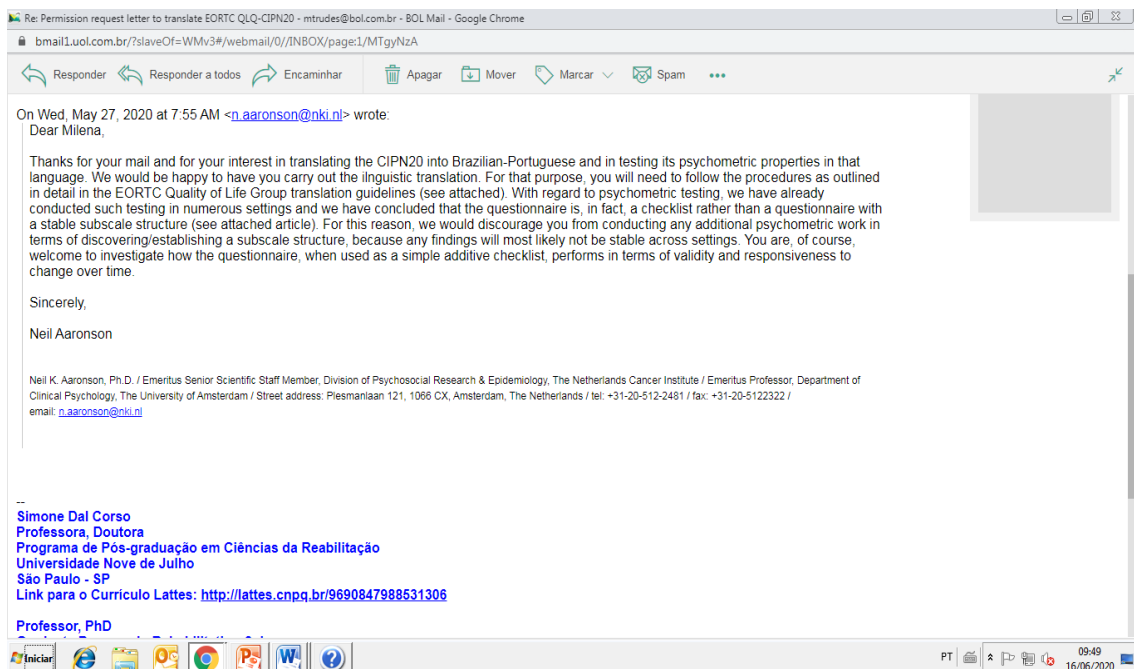
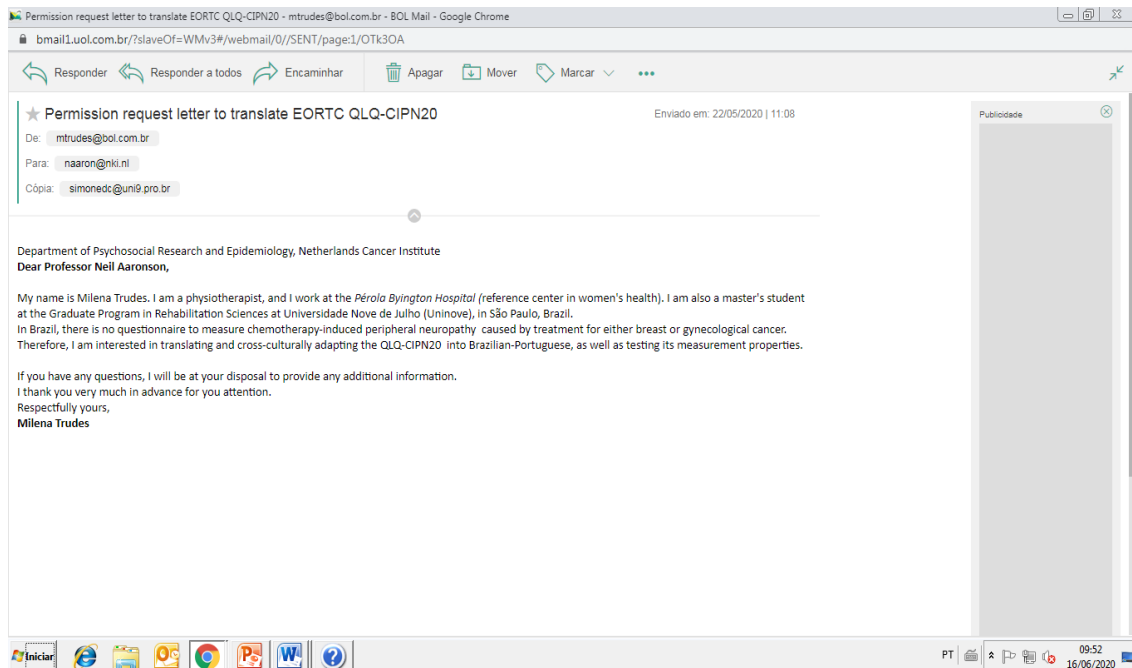
**Telefone:** (11)3248-8087

**Fax:** (11)3248-8080

**E-mail:** dircient@gmail.com

## ANEXO 02

### Autorização para a Validação da versão brasileira do QLQ-CIPN20



**De:** "Monika Turek" <[monika.turek@eortc.org](mailto:monika.turek@eortc.org)>  
**Enviada:** 2020/12/14 12:24:44  
**Para:** [mtrudes@bol.com.br](mailto:mtrudes@bol.com.br)  
**Assunto:** RE: Translation CIPN20

Dear Milena

Thank you for your message and your interest in our measures. Yes we do have Portuguese (Brazil) version of questionnaire QLQ-CIPN20.

To obtain permission to use the module QLQ-CIPN20 which is not yet validated, please return the attached agreement duly signed by email.

After receiving the agreement, I'll send you the module and the scoring instructions.

Please note the module is designed to be used in conjunction with the core questionnaire (QLQ-C30) but if it suits your research you are free to use the QLQ-CIPN20 without the core questionnaire.

---

For your information, you can download the core questionnaire (QLQ-C30) via our new website <http://qol.eortc.org/questionnaires/> by entering a download request by clicking on "Request Questionnaires".

If you have any further questions please do not hesitate to contact me.

Kind regards,

Monika

**From:** [mtrudes@bol.com.br](mailto:mtrudes@bol.com.br) <[mtrudes@bol.com.br](mailto:mtrudes@bol.com.br)>  
**Sent:** Tuesday, 08 December 2020 13:26  
**To:** Monika Turek <[monika.turek@eortc.org](mailto:monika.turek@eortc.org)>  
**Subject:** Translation CIPN20

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

**1.Título: Tradução e validação transcultural do Questionário QLQ-CIPN20 para o Português do Brasil e suas propriedades de medida em pacientes com neuropatia periférica induzida pela quimioterapia**

**2.Objetivo:** O objetivo desta pesquisa é trazer para o Brasil um questionário sobre sensações que a Sra possa estar sentindo nos braços/mãos ou pernas/pés para ajudar a identificar se as pacientes em tratamento para o câncer apresentam problemas nos nervos devido à medicação recebida na quimioterapia e dar uma nota para esse problema. Esse estudo também terá uma breve avaliação do seu “modo de andar” para avaliar se o possível problema nos nervos está trazendo alguma dificuldade para a Sra andar.

**3.Justificativa:** Este estudo pode contribuir no desenvolvimento de um método para fazer o diagnóstico mais preciso da neuropatia periférica (problema nos nervos) causada pela quimioterapia

**4. Procedimentos da Fase Experimental:** A Sra. está sendo convidada a participar de uma pesquisa realizada no Setor de Fisioterapia do Ambulatório do Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM) – Hospital Pérola Byington para pacientes em tratamento com quimioterapia.

Antes de iniciar os questionários, a pesquisadora irá perguntar dados sobre a doença da Sra e seus sintomas e, para isto, será preenchida uma ficha de avaliação.

O questionário que está sendo testado foi traduzido do inglês para o português e possui 19 perguntas e a Sra deve escolher apenas **uma** alternativa para responder (1: de modo algum; 2 um pouco; 3 bastante e 4 muito). Mas para saber se esse questionário foi traduzido bem e a Sra entendeu as perguntas, preciso saber o que a Sra achou de cada pergunta, do título e das respostas, por isso vou fazer perguntas da opinião da Sra sobre alguma dificuldade de entender o questionário.

---

Assinatura da pesquisadora (Milena Trudes de Oliveira Caires)

---

Assinatura da participante

Neste estudo a Sra pode participar de **uma** das duas fases existentes: **teste piloto** (onde apenas o questionário traduzido será aplicado de forma presencial com poucas pacientes) **ou fase de validação** (onde o questionário traduzido será aplicado de forma presencial e por contato telefônico)

Na fase de teste piloto o questionário será aplicado no mesmo dia da assinatura deste Termo e, a Sr<sup>a</sup> também irá responder a respeito da sua opinião sobre o questionário. O tempo previsto para este procedimento é de 20 minutos.

Na fase de validação o questionário será aplicado por telefone e de forma presencial em um mesmo dia que a Sra precise comparecer no Hospital para algum procedimento relacionado ao seu tratamento. A forma de aplicação que será realizada primeiro será definida por sorteio prévio, caso a Sra esteja participando da fase de validação. O intervalo para repetir o questionário será de até uma semana com data e horário conforme combinado com a Sra. O contato telefônico tem previsão de durar no máximo 10 minutos.

Apenas na fase de validação, no dia em que o questionário for aplicado aqui no Hospital, serão também realizados outros 3 questionários: um é sobre dor, outro sobre qualidade de vida e o último sobre outras coisas que a Sra possa estar sentindo nos braços/mãos ou pernas/pés. Além disso, a pesquisadora irá pedir para a Sra andar por 3 metros (já marcados) de maneira confortável, duas vezes com intervalo de descanso entre os testes enquanto a pesquisadora marca o tempo que a Sra demorou para fazer essa caminhada. Todo esse processo deve demorar em torno de 40 minutos e

será realizado em um único encontro no primeiro andar (sala 11 ou 16) da Rua Santo Antônio, 630 – Ambulatório do Hospital Pérola Byington no Setor de Fisioterapia.

**5. Desconforto ou Riscos Esperados:** A Sra pode sentir-se desconfortável para responder alguma das perguntas. O risco relacionado a este estudo pode ser o de desequilíbrio com risco de queda durante o teste de andar 3 metros.

---

Assinatura da pesquisadora (Milena Trudes de Oliveira Caires)

---

Assinatura da participante

**6. Medidas protetivas aos riscos:** Em relação ao desconforto a Sra pode optar por não responder e ainda retirar seu consentimento neste estudo além receber atendimento do Setor de Psicologia deste serviço se necessário. Para garantir a privacidade da participante, todos os procedimentos serão realizados dentro do consultório de Fisioterapia. Já o risco de queda será minimizado com a pesquisadora mantendo-se bem próxima a Sra e atenta a qualquer desequilíbrio, embora a queda mesmo assim possa ocorrer, e o chão será plano e não escorregadio. Se a Sra utiliza bengala ou muleta, pode fazer o teste normalmente utilizando esta ajuda. Caso ocorra queda, a Sra será prontamente socorrida e encaminhada ao Pronto Socorro do Hospital Pérola Byington caso necessário.

**7. Benefícios da Pesquisa:** detecção da neuropatia periférica (problema nos nervos) causada pelo tratamento do câncer através de um método fácil, rápido e não invasivo e comunicar ao médico oncologista responsável pelo tratamento quimioterapêutico

**8.Retirada do Consentimento:** A Sra tem garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

**9. Garantia do Sigilo:** Os resultados verificados serão guardados com suas devidas identificações e mantidos em confidencialidade, os quais serão utilizados única e exclusivamente para fins científicos podendo ser publicados em encontros e/ou revistas científicas, revelando apenas os resultados obtidos como um todo sem revelar nome, instituição ou qualquer informação relacionada à privacidade desses participantes.

**10. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa:** não se aplica

**11. Local da Pesquisa:** Setor de Fisioterapia do Ambulatório do CRSM – Hospital Pérola Byington, Rua Santo Antônio, 630, 1º andar, sala 11.

**12. Nome Completo e telefone da Pesquisadora para Contato:** Milena Trudes de Oliveira Caires - (11) 987811361 ou (11) 32929003

---

Assinatura da pesquisadora (Milena Trudes de Oliveira Caires)

---

Assinatura da participante

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

**13. Consentimento Pós-Informação:** Eu, \_\_\_\_\_, após leitura e compreensão deste termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi uma via deste termo de consentimento, e autorizo a realização do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos somente neste estudo no meio científico. Estou ciente de que se a minha pessoa apresentar alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Centro de Referência da Saúde da Mulher (CRSM). Tel: (11)32488087 no endereço: Avenida Luiz Antônio, 683 2andar, CEP: 01317-000. Horário de atendimento : 7 às 14 horas.

---

**Assinatura do Participante (todas as folhas devem ser assinadas pelo participante da pesquisa e pela pesquisadora)**

**14.** Eu, Milena Trudes de Oliveira Caires, (Pesquisadora do responsável desta pesquisa), certifico que: a) Esta pesquisa só terá início após a aprovação do referido Comitê de Ética em Pesquisa o qual o projeto foi submetido. b) Considerando que a ética em pesquisa implica o respeito pela dignidade humana e a proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos; c) Este estudo tem mérito científico e a profissional devidamente citada neste termo é treinada, capacitada e competente para executar os procedimentos descritos neste termo;

---

**Assinatura do Pesquisador Responsável**

ANEXO 04



## FICHA DE COLETA DE DADOS

DATA: \_\_\_\_\_

NOME: \_\_\_\_\_ IDADE: \_\_\_\_\_

ETNIA: \_\_\_\_\_ ESCOLARIDADE: \_\_\_\_\_

PESO: \_\_\_\_\_ ALTURA: \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_

PRONT: \_\_\_\_\_ TEL: \_\_\_\_\_

ANTECEDENTES PESSOAIS: \_\_\_\_\_

DATA DA BIÓPSIA: \_\_\_\_\_

ESTADIO INICIAL: \_\_\_\_\_

DATA DA CIRURGIA: \_\_\_\_\_

TIPO DE CIRURGIA: ( ) QDT ( ) MRM

PLÁSTICA ( ) NÃO

( ) SIM \_\_\_\_\_

( ) BLS ( ) EA \_\_\_\_\_

LADO: ( ) D ( ) E

COMPLICAÇÕES PO: ( ) NÃO

( ) SIM Qual? \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO: \_\_\_\_\_

IMUNOHISTOQUÍMICA: \_\_\_\_\_

PRESENÇA DE MESTÁSTASE: ( ) NÃO

( ) SIM – LOCAL: \_\_\_\_\_

TTO COMPLEMENTAR:

RT – SIM ( ) Quantas sessões? \_\_\_\_\_ Data do término: \_\_\_\_\_

NÃO ( )

HT – SIM ( ) Qual? \_\_\_\_\_ Data início: \_\_\_\_\_

NÃO ( )

Terapia alvo – SIM ( ) Qual? \_\_\_\_\_ Quantos ciclos? \_\_\_\_\_

NÃO ( )

QT:

NEO ( )

ADJ ( )

CICLO 1: DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL DE INFUSÃO: MSD ( ) MSE ( ) OUTRO: \_\_\_\_\_

MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

---

CICLO 2: DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL DE INFUSÃO: MSD ( ) MSE ( ) OUTRO: \_\_\_\_\_

MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

---

CICLO 3: DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL DE INFUSÃO: MSD ( ) MSE ( ) OUTRO: \_\_\_\_\_

MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

---

CICLO 4: DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL DE INFUSÃO: MSD ( ) MSE ( ) OUTRO: \_\_\_\_\_

MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

---

CICLO 5: DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL DE INFUSÃO: MSD ( ) MSE ( ) OUTRO: \_\_\_\_\_

MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

---

CICLO 6: DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL DE INFUSÃO: MSD ( ) MSE ( ) OUTRO: \_\_\_\_\_

MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

---

CICLO 7: DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL DE INFUSÃO: MSD (    ) MSE (    ) OUTRO: \_\_\_\_\_

MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

---

CICLO 8: DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL DE INFUSÃO: MSD (    ) MSE (    ) OUTRO: \_\_\_\_\_

MEDICAÇÃO: \_\_\_\_\_

---

NEUROPATIA:

INÍCIO DOS SINTOMAS – DATA: \_\_\_\_\_

LOCAL: \_\_\_\_\_

---

QUEIXA INICIAL: \_\_\_\_\_

---

QUEIXA PRINCIPAL ATUAL: \_\_\_\_\_

---

APÊNDICE 01

**GRADUAÇÃO CTCAE V5.0**

**- Original**

Nervous system disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	-
Definition: A disorder characterized by damage or dysfunction of the peripheral sensory nerves.					
Navigational Note: -					

Peripheral motor neuropathy	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by damage or dysfunction of the peripheral motor nerves.					
Navigational Note: Also consider Nervous system disorders: Peripheral sensory neuropathy					

CTCAE v5.0 – November 27, 2017

[Back to TOC](#)

Page 110

**- Traduzido para o português**

CTCAE	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4	GRAU 5
Neuropatia periférica sensitiva *	Assintomático	Sintomas Moderados/ limitando AVDs	Sintomas Severos/ limitando o cuidado pessoal das AVDs	Consequências com risco de vida/ indicação de intervenção urgente	
Neuropatia periférica motora **	Assintomático/ somente clínico ou diagnóstico observacional	Sintomas Moderados/ limitando AVDs	Sintomas Severos/ limitando o cuidado pessoal das AVDs	Consequências com risco de vida/ indicação de intervenção urgente	Morte

\* Distúrbio caracterizado por lesão ou disfunção de nervos periféricos sensoriais

\*\* Distúrbio caracterizado por lesão ou disfunção de nervos periféricos motores

## APÊNDICE 2

### QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-CIPN20

ENGLISH



#### **EORTC QLQ – CIPN20**

Patients sometimes report that they have the following symptoms or problems. Please indicate the extent to which you have experienced these symptoms or problems during the past week. Please answer by circling the number that best applies to you.

#### **During the past week :**

	Not at All	A Little	Quite a Bit	Very Much
31 Did you have tingling fingers or hands?	1	2	3	4
32 Did you have tingling toes or feet?	1	2	3	4
33 Did you have numbness in your fingers or hands?	1	2	3	4
34 Did you have numbness in your toes or feet?	1	2	3	4
35 Did you have shooting or burning pain in your fingers or hands?	1	2	3	4
36 Did you have shooting or burning pain in your toes or feet?	1	2	3	4
37 Did you have cramps in your hands?	1	2	3	4
38 Did you have cramps in your feet?	1	2	3	4
39 Did you have problems standing or walking because of difficulty feeling the ground under your feet?	1	2	3	4
40 Did you have difficulty distinguishing between hot and cold water?	1	2	3	4
41 Did you have a problem holding a pen, which made writing difficult?	1	2	3	4
42 Did you have difficulty manipulating small objects with your fingers (for example, fastening small buttons)?	1	2	3	4
43 Did you have difficulty opening a jar or bottle because of weakness in your hands?	1	2	3	4
44 Did you have difficulty walking because your feet dropped downwards?	1	2	3	4

Please go on to the next page

**During the past week :**

	<b>Not at All</b>	<b>A Little</b>	<b>Quite a Bit</b>	<b>Very Much</b>
45 Did you have difficulty climbing stairs or getting up out of a chair because of weakness in your legs?	1	2	3	4
46 Were you dizzy when standing up from a sitting or lying position?	1	2	3	4
47 Did you have blurred vision?	1	2	3	4
48 Did you have difficulty hearing?	1	2	3	4

**Please answer the following question only if you drive a car**

49 Did you have difficulty using the pedals?	1	2	3	4
--	---	---	---	---

**Please answer the following question only if you are a man**

50 Did you have difficulty getting or maintaining an erection?	1	2	3	4
--	---	---	---	---

**EORTC OLO – CIPN20**

Os pacientes às vezes relatam que eles têm os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas durante a última semana. Por favor, responda fazendo um círculo ao redor do número mais adequado ao seu caso.

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muito</b>
31. Você teve formigamento nos dedos das mãos ou nas mãos?	1	2	3	4
32. Você teve formigamento nos dedos dos pés ou nos pés?	1	2	3	4
33. Você teve dormência nos dedos das mãos ou nas mãos?	1	2	3	4
34. Você teve dormência nos dedos dos pés ou nos pés?	1	2	3	4
35. Você teve dor aguda ou ardor nos dedos das mãos ou nas mãos?	1	2	3	4
36. Você teve dor aguda ou ardor nos dedos dos pés ou nos pés?	1	2	3	4
37. Você teve clíbra nas mãos?	1	2	3	4
38. Você teve clíbra nos pés?	1	2	3	4
39. Você teve problemas para ficar em pé ou para caminhar por causa da dificuldade de sentir o chão sob seus pés?	1	2	3	4
40. Você teve dificuldade para distinguir água quente de água fria?	1	2	3	4
41. Você teve problemas para segurar uma caneta, e isso dificultou a sua escrita?	1	2	3	4
42. Você teve dificuldade para manipular pequenos objetos com os dedos (por exemplo, fechar pequenos botões)?	1	2	3	4
43. Você teve dificuldade para abrir um pote ou uma garrafa devido à fraqueza nas suas mãos?	1	2	3	4
44. Você teve dificuldade para caminhar porque seus pés estavam caídos (fraqueza nos nervos do pé)?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

<b>Durante a última semana:</b>	<b>Não</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muito</b>
45. Você teve dificuldade para subir escadas ou levantar-se de uma cadeira devido à fraqueza nas suas pernas?	1	2	3	4
46. Você ficou tonto ao se levantar quando estava sentado ou deitado?	1	2	3	4
47. Você sofreu de visão turva?	1	2	3	4
48. Você teve dificuldades em ouvir?	1	2	3	4
<b>Por favor, responda a pergunta a seguir somente se dirigir um carro:</b>				
49. Você teve dificuldade para usar os pedais?	1	2	3	4
<b>Por favor, responda a pergunta a seguir somente se você for do sexo masculino:</b>				
50. Você teve alguma dificuldade em ter ou manter uma ereção?	1	2	3	4



## APÊNDICE 04

### QUESTIONÁRIO EORTC QLQ-C30 (versão 3.0)

BRAZILIAN



#### EORTC QLQ-C30 (versão 3.0.)

Nós estamos interessados em alguns dados sobre você e sua saúde. Responda, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo no número que melhor se aplica a você. Não há respostas certas ou erradas. A informação que você fornecer permanecerá estritamente confidencial.

Por favor, preencha suas iniciais:

--	--	--	--	--

Sua data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Data de hoje (dia, mês, ano):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
1. Você tem qualquer dificuldade quando faz grandes esforços, por exemplo carregar uma bolsa de compras pesada ou uma mala?	1	2	3	4
2. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma longa caminhada?	1	2	3	4
3. Você tem qualquer dificuldade quando faz uma curta caminhada fora de casa?	1	2	3	4
4. Você tem que ficar numa cama ou na cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Você precisa de ajuda para se alimentar, se vestir, se lavar ou usar o banheiro?	1	2	3	4

#### Durante a última semana:

	Não	Pouco	Moderadamente	Muito
6. Tem sido difícil fazer suas atividades diárias?	1	2	3	4
7. Tem sido difícil ter atividades de divertimento ou lazer?	1	2	3	4
8. Você teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Você tem tido dor?	1	2	3	4
10. Você precisou repousar?	1	2	3	4
11. Você tem tido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. Você tem se sentido fraco/a?	1	2	3	4
13. Você tem tido falta de apetite?	1	2	3	4
14. Você tem se sentido enjoado/a?	1	2	3	4
15. Você tem vomitado?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte

**Durante a última semana:**

	Não	Pouco	Modera- damente	Muito
16. Você tem tido prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Você tem tido diarreia?	1	2	3	4
18. Você esteve cansado/a?	1	2	3	4
19. A dor interferiu em suas atividades diárias?	1	2	3	4
20. Você tem tido dificuldade para se concentrar em coisas, como ler jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Você se sentiu nervoso/a?	1	2	3	4
22. Você esteve preocupado/a?	1	2	3	4
23. Você se sentiu irritado/a facilmente?	1	2	3	4
24. Você se sentiu deprimido/a?	1	2	3	4
25. Você tem tido dificuldade de se lembrar das coisas?	1	2	3	4
26. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em sua vida familiar?	1	2	3	4
27. A sua condição física ou o tratamento médico tem interferido em suas atividades sociais?	1	2	3	4
28. A sua condição física ou o tratamento médico tem lhe trazido dificuldades financeiras?	1	2	3	4

**Para as seguintes perguntas, por favor, faça um círculo em volta do número entre 1 e 7 que melhor se aplica a você.**

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

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

30. Como você classificaria a sua qualidade de vida geral, durante a última semana?

1            2            3            4            5            6            7

Péssima

Ótima

**QUESTIONÁRIO MCGILL**

Algumas palavras que eu vou ler descrevem a sua dor atual. Diga-me quais palavras melhor descrevem a sua dor. Não escolha aquelas que não se aplicam. Escolha somente uma palavra de cada grupo. A mais adequada para a descrição de sua dor.

**1-** 1- vibração

2- tremor

3- pulsante

4- latejante

5- como batida

6- como pancada

**2-** 1- pontada

2- choque

3- tiro

**3-** 1- agulhada

2- perfurante

3- facada

4- punhalada

5- em lança

**4-** 1- fina

2- cortante

3- estraçalhada

**5-** 1- beliscão

2- aperto

3- mordida

4- cólica

5- esmagamento

**6-** 1- físgada

2- puxão

3- em torção

**7-** 1- calor

2- queimação

3- fervente

4- em brasa

**8-** 1- formigamento

2- coceira

3- ardor

4- ferroadada

**9-** 1- mal-localizada

2- dolorida

3- machucada

4- doída

5- pesada

**10-** 1- sensível

2- esticada

3- esfolante

4- rachando

**11-** 1- cansativa

2- exaustiva

**12-** 1- enjoada

2- sufocante

**13-** 1- amedrontadora

2- apavorante

3- aterrorizante

**14-** 1- castigante

2- atormenta

3- cruel

4- maldita

5- mortal

**15-** 1- miserável

2- enlouquecedora

**16-** 1- chata

2- que incomoda

3- desgastante

4- forte

5- insuportável

**17-** 1- espalha

2- irradia

3- penetra

4- atravessa

**18-** 1- aperta

2- adormece

3- repuxa

4- espreme

5- rasga

**19-** 1- fria

2- gelada

3- congelante

**20-** 1- aborrecida

2- dá náusea

3- agonizante

4- pavorosa

5- torturante

# APÊNDICE 06

## QUESTIONÁRIO DN4

### QUESTIONÁRIO PARA DIAGNÓSTICO DE DOR NEUROPÁTICA DN4 (VERSÃO BRASILEIRA 1.0)

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Nas quatro perguntas abaixo, complete o questionário marcando uma resposta para cada número.

ENTREVISTA COM O PACIENTE		
<b>Questão 1:</b> A sua dor tem uma ou mais das seguintes características?		
1 – Queimação	(   ) SIM	(   ) NÃO
2 – Sensação de frio dolorosa	(   ) SIM	(   ) NÃO
3 – Choque elétrico	(   ) SIM	(   ) NÃO
<b>Questão 2:</b> Há presença de um ou mais dos seguintes sintomas na mesma área da sua dor?		
4 – Formigamento	(   ) SIM	(   ) NÃO
5 – Alfinetada e agulhada	(   ) SIM	(   ) NÃO
6 – Adormecimento	(   ) SIM	(   ) NÃO
7 – Coceira	(   ) SIM	(   ) NÃO
EXAME DO PACIENTE		
<b>Questão 3:</b> A dor está localizada numa área onde o exame físico pode revelar uma ou mais das seguintes características?		
8 – Hipoestesia ao toque	(   ) SIM	(   ) NÃO
9 – Hipoestesia à picada de agulha	(   ) SIM	(   ) NÃO
<b>Questão 4:</b> Na área dolorosa, a dor pode ser causada ou aumentada por:		
10 – Escovação	(   ) SIM	(   ) NÃO

<b>Escore</b>	Dor nociceptiva (<4) (   )	Dor neuropática (>=4) (   )
---------------	----------------------------	-----------------------------

## APÊNDICE 07

### Mini Exame do Estado Mental (MEEM)

#### MINI EXAME DO ESTADO MENTAL

**Orientação Temporal Espacial** – questão 2.a até 2.j pontuando 1 para cada resposta correta, máximo de 10 pontos.

**Registros** – questão 3.1 até 3.d pontuação máxima de 3 pontos.

**Atenção e cálculo** – questão 4.1 até 4.f pontuação máxima 5 pontos.

**Lembrança ou memória de evocação** – 5.a até 5.d pontuação máxima 3 pontos.

**Linguagem** – questão 5 até questão 10, pontuação máxima 9 pontos.

#### Identificação do cliente

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento/idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Escolaridade: Analfabeto ( ) 0 à 3 anos ( ) 4 à 8 anos ( ) mais de 8 anos ( )

Avaliação em: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ Avaliador: \_\_\_\_\_.

Pontuações máximas	Pontuações máximas
<b>Orientação Temporal Espacial</b> 1. Qual é o (a) Dia da semana? ____ 1 Dia do mês? ____ 1 Mês? ____ 1 Ano? ____ 1 Hora aproximada? ____ 1 2. Onde estamos? Local? ____ 1 Instituição (casa, rua)? ____ 1 Bairro? ____ 1 Cidade? ____ 1 Estado? ____ 1	<b>Linguagem</b> 5. Aponte para um lápis e um relógio. Faça o paciente dizer o nome desses objetos conforme você os aponta ____ 2 6. Faça o paciente. Repetir “nem aqui, nem ali, nem lá”. ____ 1 7. Faça o paciente seguir o comando de 3 estágios. “Pegue o papel com a mão direita. Dobre o papel ao meio. Coloque o papel na mesa”. ____ 3 8. Faça o paciente ler e obedecer ao seguinte: <b>FECHE OS OLHOS.</b> ____ 1 09. Faça o paciente escrever uma frase de sua própria autoria. (A frase deve conter um sujeito e um objeto e fazer sentido). <b>(Ignore erros de ortografia ao marcar o ponto)</b> ____ 1 10. Copie o desenho abaixo. Estabeleça um ponto se todos os lados e ângulos forem preservados e se os lados da interseção formarem um quadrilátero. ____ 1
<b>Registros</b> 1. Mencione 3 palavras levando 1 segundo para cada uma. Peça ao paciente para repetir as 3 palavras que você mencionou. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. -Vaso, carro, tijolo ____ 3	
<b>3. Atenção e cálculo</b> Sete seriado (100-7=93-7=86-7=79-7=72-7=65). Estabeleça um ponto para cada resposta correta. Interrompa a cada cinco respostas. Ou soletrar a palavra MUNDO de trás para frente. ____ 5	
<b>4. Lembranças (memória de evocação)</b> Pergunte o nome das 3 palavras aprendidas na questão 2. Estabeleça um ponto para cada resposta correta. ____ 3	