



Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura*

Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: an integrative review of the literature
Neuropatía periférica inducida por la quimioterapia: revisión integradora e la literatura

Talita Cassanta Costa¹, Miriam Lopes², Anna Cláudia Yokoyama dos Anjos³, Marcia Maria Fontão Zago⁴

* Extraído do Trabalho de Conclusão de Curso "Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura", Especialização em Enfermagem em Oncologia, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2013.

¹ Enfermeira Especialista em Oncologia, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Doutoranda, Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

³ Professora Adjunta II, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, MG, Brasil.

⁴ Professora Associada, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

ABSTRACT

Objective: To identify scientific studies and to deepen the knowledge of peripheral neuropathies induced by chemotherapy antineoplastic, seeking evidence for assistance to cancer patients. **Method:** Integrative review of the literature conducted in the databases Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis (PubMed/MEDLINE), the Cochrane Library and the Spanish Bibliographic Index Health Sciences (IBECs). **Results:** The sample consisted of 15 studies published between 2005-2014 that met the inclusion criteria. Studies showed aspects related to advanced age, main symptoms of neuropathy and chemotherapy agents as important adverse effect of neuropathy. **Conclusion:** We identified a small number of studies that addressed the topic, as well as low production of evidence related to interventions with positive results. It is considered important to develop new studies proposed for the prevention and/or treatment, enabling adjustment of the patient's cancer chemotherapy and consequently better service.

DESCRIPTORS

Peripheral Nervous System Diseases; Drug Therapy; Neoplasms; Oncology Nursing; Review.

Autor Correspondente:

Talita Cassanta Costa
Rua Antonio Milena, 788 - Campos Eliseos
CEP 14080-560 - Ribeirão Preto, SP, Brasil
talita.cassanta@yahoo.com.br

Recebido: 04/06/2014
Aprovado: 12/12/2014

INTRODUÇÃO

Considera-se que hoje, o grande problema de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento é o câncer, conceituado como patologia multicausal e classificado como uma doença crônico-degenerativa que afeta milhares de pessoas anualmente⁽¹⁾. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA)⁽²⁾ há uma estimativa de 580 mil casos novos de câncer para 2014 válidos para o ano 2015, dados divulgados no Dia Nacional de Combate ao Câncer e no Ministério da Saúde. Os tipos de cânceres mais prevalentes na população brasileira corresponderão aos: câncer de pele não melanoma (182 mil), próstata (69 mil), mama (57 mil), cólon e reto (33 mil), pulmão (27 mil) e estômago (20 mil). Com isso, pode-se ressaltar que os tipos de cânceres abordados nos estudos são os que ocorrem com maior frequência mundialmente⁽²⁾.

Os tratamentos convencionais para o câncer utilizados atualmente incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Novas modalidades terapêuticas têm sido desenvolvidas, como as terapias-alvo que buscam atingir apenas as células neoplásicas. A quimioterapia é a administração de substâncias químicas, isoladas ou em associação com outros medicamentos que atuam em diferentes fases do ciclo celular com o objetivo de tratar a doença sistemicamente⁽³⁾.

Os quimioterápicos, em geral, não atingem somente as células neoplásicas, mas destroem também as células normais, visto que, tanto estas como as neoplásicas, seguem as mesmas fases do ciclo celular normal. No caso da célula neoplásica, ocorre uma multiplicação celular desordenada que satisfaz as necessidades do crescimento tumoral. Alguns quimioterápicos têm por objetivo atuar especificamente na fase de divisão do ciclo celular, impedindo a divisão e o crescimento do número celular ou bloqueando o processo, embora possam também destruir células que já tenham sido divididas. Desta forma, esses medicamentos são mais eficientes quanto mais precoces forem administrados. Sabe-se, hoje, que os tumores que crescem aceleradamente são mais sensíveis à ação dos medicamentos, o que resulta à morte celular devido ao grande número de células que se encontram em processo de divisão⁽⁴⁾.

Pesquisas apontam que a quimioterapia tem sido um pilar do tratamento sistêmico do câncer, porém há estudos que sinalizam para a ocorrência de efeitos adversos dos medicamentos, que trazem vários transtornos aos pacientes. Dentre os efeitos adversos mais comumente encontrados podem ser citados: náusea e vômito, fadiga, alopecia, neurogenia, diarreia, constipação intestinal, alterações do sistema tegumentar e as neurotoxicidades⁽⁵⁾.

Uma forma de apresentação da neurotoxicidade é a neuropatia periférica; trata-se de uma deterioração no sistema nervoso periférico (SNP), isto é, uma degeneração nos nervos que levam informações do sistema nervoso central (SNC) para o resto do corpo, além de conduzir a sensibilidade do organismo para o SNC. Qualquer degeneração do SNP prejudica as funções de nervos que são fundamentais ao ser humano; a neuropatia periférica desvirtua e pode ces-

sar as informações recíprocas entre o SNC e as extremidades do organismo⁽⁶⁾.

Existe amplo número de categorias de neuropatia, todas com as suas particularidades, tais como: sintomas estabelecidos, evolução e prognóstico. Os sintomas derivam do nervo atingido, podendo ser autonômico, motor ou sensitivo⁽⁷⁾.

As neuropatias periféricas são ocasionadas por agentes quimioterápicos que apresentam graus variáveis de toxicidade, de acordo com o tipo e ligação dos medicamentos utilizados, tempo da administração e dose cumulativa⁽⁸⁾. Pode restringir a utilização de agentes antineoplásicos, sendo muitas vezes imprescindível a diminuição da dose que está sendo administrada e, em alguns casos, suspensão do tratamento devido ao grau da neuropatia⁽⁶⁾.

O INCA classifica resumidamente os graus de neuropatia periférica em Grau I: diminuição nos reflexos e parestesias leves; Grau II: diminuição na sensibilidade e parestesias intermediárias; Grau III: diminuição intensa da sensibilidade e parestesias insuportáveis; e Grau IV: inexistência de reflexos e sensibilidade⁽³⁾.

Conforme descrito, as manifestações da neuropatia periférica são associadas ao nervo lesionado que podem prejudicar o paciente momentaneamente ou após um longo período. Dentre os sintomas mais frequentes associados às neuropatias, temos: fraqueza muscular, câimbras dolorosas, fasciculações, atrofia muscular, degeneração óssea, alterações em pele, pelos, unhas e alterações sensitivas e autonômicas⁽⁷⁾.

Observa-se que a neuropatia periférica é um grave e significativo efeito adverso neurológico dos quimioterápicos⁽⁹⁾, por isso, deve ser acompanhada desde os primeiros sintomas, tendo em vista que podem se agravar durante a continuidade do tratamento⁽⁷⁾.

Assim, o objetivo deste trabalho foi revisar e sintetizar o conhecimento sobre as neuropatias periféricas induzidas por quimioterápicos (NPIQ), utilizados no tratamento antineoplásico, buscando subsídios para melhoria da assistência ao paciente oncológico.

MÉTODO

Foi utilizado o método de revisão integrativa, por meio dos estudos da literatura nacional e internacional. A revisão integrativa envolve a análise de pesquisas, oferecendo fundamentação científica para tomada de decisão, melhorando os resultados obtidos na prática clínica, e com perspectivas de ampliação do conhecimento em assunto específico, além de auxiliar no preenchimento de lacunas identificadas nos estudos anteriores. A revisão integrativa permite ainda utilizar estudos diversos para evidenciar uma linha de pesquisa estudada⁽¹⁰⁾.

Esse método possui etapas de desenvolvimento definidas, tais como: identificação do problema/tema de pesquisa e a justificativa para a revisão, busca na literatura científica com estabelecimento prévio de critérios de inclusão e exclusão que permitam apontar e reunir pesquisas primárias sobre o problema/tema, categorização/organização/coleta de dados, utilizando roteiro para extração de informações que serão importantes para análise dos estudos recuperados, avaliação/análise dos dados coletados, exibição e compara-

ção dos resultados/interpretação, apresentação da revisão/síntese do conhecimento e, finalmente, a conclusão⁽¹¹⁻¹²⁾.

Os estudos foram selecionados obedecendo aos seguintes critérios de inclusão: estudos primários que investigaram estratégias e intervenções relacionadas à prevenção, minimização e manejo/tratamento das NPIQ e que incluíam no tratamento os quimioterápicos Paclitaxel, Cisplatina, Oxaliplatina e Carboplatina no formato de artigos científicos, nacionais e internacionais, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol.

Os critérios de exclusão foram: artigos científicos que tratam da neuropatia periférica, porém não relacionada aos quimioterápicos, os publicados em idiomas diferentes dos estabelecidos nos critérios de inclusão, estudos qualitativos, revisão de literatura e relato de caso.

A busca foi realizada em maio/2013 nas bases eletrônicas Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis* (PubMed/MEDLINE), biblioteca COCHRANE, Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS). Para fins de publicação, ampliou-se essa busca incluindo resultados mais recentes de pesquisas, mas não delimitando o período. Na busca, utilizou-se o cruzamento de descritores segundo os Descritores em Ciência da Saúde (DeCs) e MeSH: doença do sistema nervoso periférico (*peripheral nervous system diseases*), quimioterapia (*drug therapy*), neoplasia (*neoplasms*) e neuropatia periférica (*peripheral neuropathy*) interligados pelo operador booleano AND. A questão norteadora estabelecida para esta revisão foi: *Quais são as evidências disponíveis*

na literatura sobre intervenções utilizadas para prevenção, redução ou tratamento/manejo da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia em pacientes oncológicos?

Com as buscas nas bases de dados, foram pré-selecionados 76 estudos; após realizar leitura de todos os títulos e, posteriormente, a leitura dos resumos, foram selecionados 15 estudos primários ao serem aplicados os critérios de inclusão e exclusão.

Estudos encontrados na base de dados IBECS foram descartados, tendo em vista não se encaixarem nos critérios de inclusão; os estudos encontrados nas bases de dados LILACS e COCHRANE não foram contabilizados, pois estavam repetidos nas bases de dados PubMed/ MEDLINE e, uma vez que a busca ocorreu primeiramente nestas últimas bases. A coleta das informações foi realizada utilizando o instrumento proposto, elaborado e validado por Ursi⁽¹³⁾.

A amostra final foi composta por 15 estudos relacionados à NPIQ que abordaram os aspectos relacionados às formas de prevenção, manejo/tratamento/intervenções e minimização da NPIQ, descritas pelos autores dos estudos primários.

RESULTADOS

A partir da coleta de informações, utilizando o instrumento acima referido, foi realizada a caracterização, análise e síntese integrativa dos estudos. Dentre os estudos encontrados, foram recuperados 14 (93%) nas bases de dados PubMed/MEDLINE.

A caracterização dos estudos utilizados nesta revisão integrativa é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1 – Caracterização dos estudos incluídos na revisão - Ribeirão Preto, 2014.

| | BASES DE DADOS | TÍTULO DO ESTUDO | TÍTULO DO PERIÓDICO | AUTORES | PAÍS | IDIOMA | ANO | INSTITUIÇÃO |
|----|----------------|--|--------------------------|---------------------------|-----------|--------|------|---------------------------------------|
| E1 | PUBMED | A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhILF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. | Clinical Cancer Research | Davis, I. D. et al.(14) | Austrália | Inglês | 2005 | Austin Health Studley Road |
| E2 | SCIELO | Is advanced age associated with increased and severity of chemotherapy – induced peripheral neuropathy? | Support Care Cancer | Argyriou, A.A. et al.(15) | Grécia | Inglês | 2006 | University of Patias Medical School |
| E3 | PUBMED | Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. | BMC Cancer | Pignata, S. et al.(16) | Itália | Inglês | 2006 | National Cancer Institute |
| E4 | MEDLINE | Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristini using ordered logistic regression analysis. | Anticancer Drugs | Kanbayashi, Y. et al.(17) | Japão | Inglês | 2010 | University Hospital Kyoto Prefectural |
| E5 | MEDLINE | Clinical randomized controlled study on acupuncture for treatment of peripheral neuropathy induced by chemotherapeutic drugs. | Zhongguo Zhen Jiu. | Xu, W. R. et al.(18) | China | Inglês | 2010 | Bujing University of CM |

continua...

...continuação

| | BASES DE DADOS | TÍTULO DO ESTUDO | TÍTULO DO PERIÓDICO | AUTORES | PAÍS | IDIOMA | ANO | INSTITUIÇÃO |
|-----|----------------|--|---|--|--------|--------|------|--|
| E6 | PUBMED | Precise evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using the visual analogue scale: a quantitative and comparative analysis of neuropathy occurring with paclitaxel-carboplatin and docetaxel-carboplatin therapy. | International Journal Clinical Oncology | Takemoto, S. et al.(19) | Japão | Inglês | 2012 | University School of Medicine |
| E7 | MEDLINE | Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. | Support Care Cancer | Tofthagen, C; Overcash, J; Kip, K.(20) | USA | Inglês | 2012 | College of Nursing University of South Florida |
| E8 | MEDLINE | Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. | Support Care Cancer | Shimozuma, K. et al.(21) | Japão | Inglês | 2012 | - |
| E9 | PUBMED | Factors exacerbating peripheral neuropathy induced by paclitaxel plus carboplatin in non-small cell lung cancer. | Oncology Research | Kawakami, K. et al.(22) | Japão | Inglês | 2012 | Cancer Institute Hospital |
| E10 | MEDLINE | Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial. | São Paulo Medical Journal | Afonseca, S. O. et al.(23) | Brasil | Inglês | 2013 | Faculdade de Medicina do ABC |
| E11 | PUBMED | Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. | Cancer Chemotherapy Pharmacology | Kono, T. et al.(24) | Japão | Inglês | 2013 | - |
| E12 | PUBMED | Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). | Journal Geriatric Oncology | Loprinzi, C. L. et al.(25) | USA | Inglês | 2014 | University Rochester |
| E13 | PUBMED | Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. | Support Care Cancer | Guo, Y. et al.(26) | USA | Inglês | 2014 | University of Texas |
| E14 | PUBMED | North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. | Cancer | Leal, A. D. et al.(27) | USA | Inglês | 2014 | Mayo Clinic Rochester |
| E15 | PUBMED | A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. | Support Care Cancer | Gewandter, T. S. et al.(28) | USA | Inglês | 2014 | University of Rochester |

Fonte de dados: Estudos da revisão integrativa.

Dos 15 estudos que compuseram a amostra final, 14 foram realizados por profissionais médicos, da área de Oncologia, e apenas um foi desenvolvido por enfermeiros. As publicações ocorreram em diversos países, sendo cinco estudos no Japão, quatro nos USA e seis distribuídos em outros países.

Como resultados das buscas iniciais, foram encontrados estudos nas duas últimas décadas, porém, após pré-seleção, apenas os 15 estudos seguiam todos os critérios para com-

posição da amostra final; o período de publicação verificado foi de 2005 a 2014.

Dos 15 estudos encontrados, doze – E2, E4, E5, E6, E7, E10, E11, E12, E13, E14 e E15 foram realizados em instituições de ensino e três – E1, E3 e E9 em hospitais escolas; o E8 não relata a instituição onde a pesquisa foi desenvolvida. Abaixo, no Quadro 2, são apresentadas informações sobre delineamento de pesquisa, objetivos e caracterização dos sujeitos dos estudos, incluídos nesta revisão:

Quadro 2 – Delineamento e objetivos dos estudos, caracterização dos sujeitos das pesquisas - Ribeirão Preto, 2014.

| | DELINEAMENTO DE PESQUISA | OBJETIVOS | CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS DAS PESQUISAS E INTERVENÇÃO PROPOSTA | DESFECHO |
|----|---|--|--|---|
| E1 | Estudo clínico randomizado e exploratório. | Determinar se o fator inibidor de leucemia humana recombinante (rhULIF) pode prevenir ou melhorar as NPIQ, em tratamento com Carboplatina e Paclitaxel. | 117 pacientes selecionados de forma aleatória quanto ao gênero, em tratamento com Carboplatina e Paclitaxel. O fator inibidor de rhULIF foi administrado por via subcutânea, por sete dias, iniciado um dia antes da quimioterapia; 36 pacientes receberam doses baixas, 39 pacientes altas doses e 42 pacientes receberam placebo. | Os resultados não foram significativos para a prevenção e ou melhora da NPIQ. |
| E2 | Estudo clínico exploratório. | Testar a hipótese que a idade avançada associa-se com a incidência e gravidade das NPIQ. | 35 pacientes de ambos os sexos com câncer de pulmão ou mama, tratados com Paclitaxel ou Cisplatina, divididos entre menores de 65 anos e maior ou igual a 65 anos. Todos pacientes foram submetidos a uma avaliação no terceiro e no sexto ciclo até 3 meses após cessação da quimioterapia. | Os pesquisadores não encontraram nada significativo que afirme o aumento NPIQ em idade avançada. |
| E3 | Estudo de coorte, retrospectivo e exploratório. | Objetivou avaliar/verificar a neuropatia residual, em pacientes com remissão clínica, em tratamento Carboplatina – Paclitaxel para câncer de ovário avançado. | 120 pacientes do sexo feminino incluídas no estudo, todas recebendo Carboplatina (AUC 5) mais Paclitaxel (175 mg/m ²) a cada 3 semanas durante 6 ciclos, completando o tratamento entre 1998 e 2003. | O estudo refere que a toxicidade é causada pela dose cumulativa no organismo do paciente, desencadeando todo o processo de lesão nervosa periférica. |
| E4 | Estudo retrospectivo, exploratório. | Identificar estatisticamente preditores para NPIQ. | Análise retrospectiva de 190 pacientes de ambos os sexos, tratados com Bortezomibe, Taxanos, Oxaliplatina ou Vincristina, entre abril 2005 a dezembro 2008. | O estudo identificou como preditores para NPIQ: parestesias e distesias, dormência, fraqueza, formigamento, perda de equilíbrio e dor. |
| E5 | Estudo exploratório e comparativo. | Busca de tratamento eficaz para a NPIQ, utilizando como proposta a acupuntura. | 64 casos de pacientes com NPIQ tratados com Paclitaxel ou Oxaliplatina. Divididos aleatoriamente em grupos, 32 casos utilizaram acupuntura e outros 32 utilizaram medicamentos. A neurotoxicidade de ambos os grupos foi comparada, antes e após tratamento. | O estudo obteve resultados significativos somente para a acupuntura. |
| E6 | Estudo exploratório e comparativo. | Investigar se a NPIQ pode ser adequadamente avaliada, utilizando a escala analógica visual (VAS). | 93 pacientes de ambos os sexos que receberam tratamento com Paclitaxel-Carboplatina (TC) ou com Paclitaxel-Docetaxel (DC), responderam um questionário sobre NPIQ com VAS, e foi comparado entre os que receberam TC e os que receberam DC. | Com a utilização da VAS facilitou os pesquisadores a concluir que pacientes com uso de TC obtiveram NPIQ mais agressiva comparada àqueles em uso de DC. |
| E7 | Estudo exploratório e prospectivo. | Avaliar os possíveis fatores de riscos para quedas em um grupo de pacientes com NPIQ. | Estudo incluiu 109 pacientes de ambos os sexos que receberam Paclitaxel, Docetaxel, Oxaliplatina ou Cisplatina e que relataram no mínimo um sintoma de NPIQ. Cada paciente foi convidado a preencher a ferramenta de avaliação da neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPNAT) e um questionário de dados demográficos. | Os dados foram analisados pela estatística descritiva e regressão logística e não puderam confirmar as hipóteses estabelecidas para o estudo. |
| E8 | Estudo randomizado e exploratório. | Esclarecer se a monoterapia adjuvante, à base de Taxanos, é uma alternativa viável para tratamento de pacientes em pós-operatório de câncer de mama e seu comprometimento da QVRS. | Foram inscritos 1.060 pacientes, porém foram avaliados a NPIQ e QVRS dos primeiros 300 pacientes inscritos; estudo multicêntrico de fase III, randomizado para um dos quatro regimes adjuvantes: Ciclofosfamida seguido de Paclitaxel, Ciclofosfamida seguido de Docetaxel, Paclitaxel e Docetaxel. | As NPIQ relatadas pelo paciente foram significativamente graves em tratamento com taxanos; no entanto, os resultados de QVRS confirmaram que o tratamento com um agente único taxano é tolerável. |
| E9 | Estudo exploratório. | Determinar quando e quantas vezes a NPIQ ocorrem em pacientes em uso do esquema Paclitaxel + Carboplatina, para tratar o câncer de pulmão de não pequenas células, e os fatores que agravam essa condição. | A amostra incluiu 50 pacientes que receberam a terapia de Paclitaxel e Carboplatina para tratamento do câncer de pulmão de não pequenas células. A Neuropatia periférica foi avaliada, pelo farmacêutico, por meio do questionário específico, com base nos Critérios de Terminologia Comum para eventos adversos Versão 3.0. | NPIQ foi avaliada pelo farmacêutico, estudo com perguntas específicas com base nos critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos. A análise univariada foi usada para comparar um grupo sem, Grau 1, Grau 2 ou PN (não grave) e um grupo com grau 3 PN (sério). |

continua...

...continuação

| | DELINEAMENTO DE PESQUISA | OBJETIVOS | CARACTERIZAÇÃO DOS SUJEITOS DAS PESQUISAS E INTERVENÇÃO PROPOSTA | DESFECHO |
|-----|---|---|---|--|
| E10 | Estudo randomizado, tipo exploratório piloto e prospectivo. | Avaliar a eficácia da vitamina E na prevenção de neuropatia periférica induzida pela Oxaliplatina. | Foram incluídos no estudo pacientes com câncer colorretal e gástrico que tinham sido programados para receber quimioterapia baseada em Oxaliplatina. Foram 34 pacientes randomizados, cinco dias antes do início do tratamento com Oxaliplatina, sendo 16 pacientes distribuídos aleatoriamente que receberam placebo e 18 pacientes que receberam vitamina E até o final do tratamento quimioterápico. | Os pesquisadores não encontraram nada significativo que afirme o aumento NPIQ em idade avançada. |
| E11 | Estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico. | Estimar melhora nas NPIQ tratadas com Goshajinkigan (medicina tradicional japonesa) em pacientes em tratamentos à base de Oxaliplatina com câncer colorretal avançado | Participaram do estudo 89 pacientes tratados à base de Oxaliplatina, divididos em dois grupos aleatoriamente, sendo 45 pacientes recebendo comprimidos orais de placebo e 44 pacientes recebendo Goshajinkigan para verificar diminuição e/ou melhora no grau da neuropatia. | Os pesquisadores observaram, com uma margem de segurança aceitável, um resultado significativo no retardo do grau da NPIQ sem prejudicar a eficácia da Oxaliplatina. |
| E12 | Estudo randomizado, duplo-cego. | Testar a eficácia do cálcio e magnésio na prevenção da NPIQ antes e depois da administração da Oxaliplatina. | Foram incluídos 353 pacientes com câncer de cólon em uso de Oxaliplatina, divididos aleatoriamente em dois grupos. Em metade dos pacientes foi administrado intravenoso cálcio e magnésio, antes e após Oxaliplatina, na outra metade o mesmo processo, porém com placebo. | Os resultados não foram satisfatórios, portanto cálcio e magnésio não previnem a NPIQ. |
| E13 | Estudo randomizado, duplo-cego. | Avaliar a administração do Ácido alfa-lipoico (ALA) na diminuição dos sintomas das NPIQ em pacientes recebendo regimes de Cisplatina e Paclitaxel. | Incluídos no estudo pacientes com câncer há 18 anos ou mais, selecionados aleatoriamente, divididos em dois grupos, um recebendo 600mg ALA e outro grupo placebo via oral, ambos três vezes ao dia durante 24 semanas, em regime de Cisplatina e Paclitaxel. | Foi ineficaz o uso de ALA para diminuição dos sintomas causados nas NPIQ nos pacientes em uso de Cisplatina e Paclitaxel. |
| E14 | Estudo randomizado, duplo-cego e exploratório. | Determinar se a Glutathiona impediria as NPIQ nos pacientes em tratamento quimioterápico com Carboplatina e Paclitaxel. | 185 pacientes receberam o tratamento com Carboplatina e Paclitaxel, 91 pacientes receberam placebo e 94 glutathiona 15 minutos, prontamente, antes da quimioterapia, divisão aleatória. | Não obteve diferenças significativas em ambos os grupos, a glutathiona não impediu que os pacientes desenvolvessem NPIQ. |
| E15 | Estudo randomizado, duplo-cego e multicêntrico. | Pesquisar o efeito de cetamina 2% mais creme amitriptilina 4% para redução da NPIQ. | Foram 462 pacientes de ambos os sexos que receberam quimioterapia no mínimo por um mês, fizeram uso de cetamina 2%, mais creme amitriptilina 4%, e responderam a um questionário para melhor avaliar os sintomas (dor, dormência, formigamento) durante seis semanas. | Após as seis semanas os pesquisadores não obtiveram nenhuma redução nos sintomas da NPIQ. |

Fonte de dados: Estudos da revisão integrativa.

Quanto às características dos participantes dos estudos, houve grande variação quanto ao número, de 35 a 300 indivíduos dentre os grupos de pacientes. Esses grupos foram compostos por indivíduos de ambos os sexos em 12 estudos, dois desenvolvidos apenas com participantes do sexo feminino, relacionados aos cânceres de ovário e mama, e somente um estudo foi realizado com participantes do sexo masculino. Todas as pesquisas incluíram apenas participantes acima de 18 anos. Dentre os estudos selecionados, as pesquisas utilizaram delineamento exploratório, randomizado, comparativo e de coorte.

Os objetivos dos 15 estudos foram claramente explicitados pelos autores e apresentados no Quadro 2. De forma geral, os estudos buscaram avaliar resultados de intervenções, verificar fatores preditores da NPIQ, bem como outros fatores relacionados à ocorrência, à incidência e às repercussões na vida de pacientes.

Na Tabela 1 são apresentados os tipos de cânceres em que os pacientes participantes dos estudos publicados recebiam quimioterapia:

Tabela 1 – Tipos de cânceres abordado em cada estudo desta revisão - Ribeirão Preto, 2014.

| Tipo de câncer | Número de identificação do estudo |
|-------------------------------|-----------------------------------|
| Câncer de ovário | E3 |
| Câncer de colorretal/gástrico | E10, E11, E12 |
| Câncer de pulmão | E2, E9 |
| Câncer de mama | E2, E8 |
| Tumores sólidos | E1 |
| Não especificado | E4, E5, E6, E7, E13, E14, E15 |

Fonte: Estudos da revisão integrativa.

Além do tipo de câncer, foram identificados os esquemas quimioterápicos, sendo que 11 estudos incluíram no esquema de tratamento o quimioterápico Paclitaxel. Esse medicamento foi utilizado em monoterapia no estudo E8, assim como a Oxaliplatina, que também foi utilizada isola-

damente nos estudos E10, E11 e E12. Os estudos E1, E3, E6, E9 e E14 utilizaram a associação dos quimioterápicos Carboplatina e Paclitaxel, correspondendo ao esquema utilizado com maior frequência em cinco estudos. A associação do Paclitaxel ocorreu ainda com o quimioterápico Oxaliplatina nos estudos E4 e E5, e Paclitaxel+Oxaliplatina+Cisplatina apenas no E7. Cisplatina + Oxaliplatina no estudo E13 e, finalmente, o esquema Paclitaxel + Cisplatina empregado no E2.

Considerando as peculiaridades dos temas relacionados ao emprego de quimioterápicos abordados nas publicações, seguem abaixo os temas que se destacaram pela similaridade e/ou proximidade com outras pesquisas:

Tabela 2 – Temas abordados - Ribeirão Preto, 2014.

| Temas abordados | Artigos |
|--|--|
| 1 Idade avançada | E2, E7 |
| Sintomas relacionados à NPIQ: | |
| Parestesias e distesias | E3 |
| Dormência | E3, E6, E15 |
| 2 Fraqueza | E3, E7 |
| Formigamento | E3, E15 |
| Perda de equilíbrio | E7 |
| Dor | E6, E15 |
| Quimioterápicos: | E4, E5, E7, E10, E11, E12 e E13 |
| Oxaliplatina | |
| 3 Paclitaxel | E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8, E9 e E14 |
| Carboplatina | E1, E3, E6, E9 e E14 |
| Cisplatina | E2, E7 e E13 |
| 4 Dose cumulativa | E1, E3, E8 e E10 |
| 5 Número de ciclos | E2, E3, E6 e E7 |
| 6 Necessidade de Interrupção do tratamento | E8, E10 |
| 7 Intervenção | E1, E5, E10, E11, E12, E13, E14 e E15. |

Fonte: Estudos da revisão.

Dentre os fatores relacionados à NPIQ, foram identificados:

- 1. Idade Avançada:** Os três estudos que associaram a idade avançada às NPIQ apresentaram focos diferentes. O E2 investigou a idade avançada como fator que propiciou o desenvolvimento da NPIQ em pacientes acima de 65 anos, e o E7 associou o aumento do risco de queda em pacientes que desenvolveram NPIQ com idade avançada. Ambos não puderam confirmar as hipóteses estabelecidas para o estudo.
- 2. Sintomas relacionados à NPIQ:** Em quatro estudos analisados foram descritos sintomas associados às NPIQ e o prejuízo no cotidiano dos pacientes em tratamento. Nessas análises foram utilizados dois ou mais quimioterápicos para o tratamento, estando o Paclitaxel presente em todos os estudos.
- 3. Quimioterápicos:** A seleção dos quimioterápicos Paclitaxel, Oxaliplatina, Cisplatina e Carboplatina foi estabelecida como critérios de inclusão, devido ao elevado número de estudos encontrados que envolviam esses quimioterápicos no tratamento do câncer em que pacientes desenvolveram a NPIQ. No caso desta revisão, os 15 estudos da amostra abordaram a temática dos quimioterápicos. Em consequência do alto índice de neu-

rotoxicidade desses quimioterápicos utilizados durante o tratamento, os sintomas podem permanecer de seis meses a um ano dependendo da quantidade de quimioterápico administrado.

- 4. Dose cumulativa:** Os estudos E1, E3, E8 e E10 propuseram investigar a dose cumulativa dos quimioterápicos no organismo como agravo das NPIQ. Esses estudos descrevem que a toxicidade, em longo prazo, é causada pela dose cumulativa no organismo do paciente, desencadeando todo o processo de lesão nervosa periférica descrita anteriormente.
- 5. Número de ciclos:** Dos estudos foram apresentados quatro ciclos quimioterápicos, desta forma, pôde ser observado que quanto maior o número de ciclos, maior o grau da neuropatia periférica. Apenas um estudo associou o número de ciclos e o quimioterápico utilizado ao risco de queda; pacientes que realizavam o tratamento à base de Paclitaxel, por vários ciclos, apresentaram maior risco de queda quando comparado a pacientes submetidos ao tratamento com outro quimioterápico.
- 6. Necessidade de interrupção do tratamento:** Em relação à necessidade de interrupção do tratamento, os estudos E8 e E10 apontam que é preciso redução de 25% a 50% da dose do quimioterápico, e dependendo da gravidade dos sintomas pode existir a necessidade de interromper o tratamento até que o paciente se restabeleça.
- 7. Intervenções:** Dentre os oito estudos que realizaram intervenções, o E1 utilizou o Fator Inibidor de Leucemia humana recombinante (rhuLIF), com intuito de prevenir ou melhorar a NPIQ. O E10 utilizou a vitamina E para tentar minimizar a NPIQ; ambos os resultados não foram significativos para a prevenção da NPIQ ou mesmo para seu tratamento. O E5 comparou a eficácia da acupuntura e da Cobamamina (droga que possui ação antianêmica e age nos SNC e SNP, de forma neurotrófica e neuroregeneradora; medicação administrada por via intramuscular, com intuito de minimizar a NPIQ), e obteve resultados significativos somente para a acupuntura. O E11 avaliou o tratamento com Goshajinkigan (medicina tradicional japonesa) e obteve melhora significativa no grau da NPIQ dos pacientes participantes. O E12 utilizou o cálcio e magnésio antes e após o uso de Oxaliplatina, e o E13 administrou via oral 600mg ALA em pacientes em tratamento com Cisplatina e Oxaliplatina, ambos não obtiveram melhora na NPIQ. O E14 utilizou glutatona 15 minutos antes das sessões de quimioterapia, o e E15 propôs o uso de cetamina 2% + creme amitriptilina 4% para redução das NPIQ, ambos os estudos não alcançaram resultados positivos.

DISCUSSÃO

Por meio dos resultados, observa-se que a NPIQ é foco de poucos estudos, principalmente os desenvolvidos pelos enfermeiros, porém, há um aumento frequente de pesquisas ao considerá-las nos últimos dois anos desta revisão. A revisão integrativa é um método precioso principalmente para enfermagem, pois os profissionais normalmente não têm tempo suficiente para buscar na literatura todo conhe-

cimento científico sobre as neuropatias periféricas, e ainda realizar a análise crítica dos resultados de estudos publicados. Desta forma, é importantíssimo que profissionais de saúde se dediquem também aos estudos de revisão da literatura, possibilitando a divulgação de pesquisas primárias importantes que possam auxiliar na otimização da rotina de trabalho e na melhoria do cuidado prestado aos pacientes em tratamento quimioterápico⁽²⁹⁾.

A ocorrência das NPIQ é uma das grandes dificuldades enfrentadas pelos pacientes que realizam quimioterapia com medicamentos neurotóxicos. A elevada incidência de NPIQ associada ao uso do Paclitaxel, que permanece por longo tempo após a interrupção do tratamento, faz com que muitos pacientes apresentem prejuízos em suas atividades diárias, restringindo seu relacionamento social. A recorrência da NPIQ e o agravamento dos sintomas, muitas vezes, resultam no aumento da morbidade, e conseqüentemente, na diminuição da qualidade de vida, por isso a necessidade de diminuição da dose terapêutica⁽³⁰⁾.

Manter a autonomia funcional dos pacientes idosos é imprescindível, bem como o desenvolvimento de ações de promoção e prevenção da saúde que ajudarão a prevenir os fatores de risco e a ocorrência de complicações decorrentes do próprio tratamento, podendo prejudicar ou até incapacitá-los às atividades diárias. Frequentemente, observa-se que os idosos são diagnosticados com câncer tardiamente, dificultando intervenções preventivas ou que possibilitem minimizar as complicações da doença e dos efeitos adversos da quimioterapia⁽³¹⁾.

Quanto aos sintomas relacionados à quimioterapia, destacam-se seis tipos: parestesias e distesias, dormência, fraqueza, formigamento, perda de equilíbrio e dor. A neurotoxicidade mais comum em pacientes tratados à base de Carboplatina e Paclitaxel é a neuropatia sensorial distal, isto é, uma mistura de parestesias e disestesias⁽⁷⁾. Estas se tornam mais intensas durante o período noturno, por isso atrapalham o sono do paciente, resultando em dificuldades na realização das atividades diárias e conseqüentemente prejuízos na qualidade de vida dessas pessoas⁽²¹⁾. Alguns estudos citam a dormência com padrões de intensidade diferentes da dor neuropática. De qualquer forma, sensações de dor e dormência nos pés levam a mudanças nos tipos de calçados, suspensão do uso de tapetes em casa, além de dificuldades para correr, andar de bicicleta ou permanecer de pé por períodos prolongados⁽³²⁾. Todas essas sensações, associadas às alterações no cotidiano, também elevam as chances de acidentes dentro do próprio domicílio⁽⁵⁾.

A toxicidade motora referida como mais comum é a fraqueza associada à neuropatia motora distal. Em geral, os pacientes se queixam de uma leve fraqueza apenas em uma área do corpo: lateral do corpo, membro ou músculo, sentindo-se incapazes de realizar suas atividades cotidianas. Conseqüentemente, passam a considerar que estão se tornando dependentes de outras pessoas⁽⁷⁾. Este novo *status* pode repercutir em profundas alterações emocionais e sociais, levando o paciente à reclusão.

Os autores do E3 descrevem como conseqüência de alguns quimioterápicos o formigamento, sendo este classificado em 4 graus: quanto maior a sensação de formi-

gamento, maior será o grau, assim, no grau 4 o paciente refere ser insuportável e, portanto, interfere nas atividades simples do cotidiano. No estudo mencionado, não foi proposta uma intervenção para minimizar, tratar ou prevenir o formigamento, visto que o objetivo foi avaliar a neuropatia residual em pacientes tratados com Paclitaxel e Carboplatina.

A perda de equilíbrio é um grave acometimento relacionado à NPIQ, expõe o paciente a maiores chances de queda com possibilidades de fratura. Isso restringe a sua locomoção, pois diante da insegurança para andar e/ou dirigir, o paciente ficará restrito ao domicílio ou limitado para percorrer distâncias mais longas, requerendo o auxílio de outras pessoas⁽²⁰⁾.

A dor é um sintoma constantemente descrito e referido por pacientes oncológicos, podendo estar presente em até 90% dos que estão em fases avançadas da doença. Por ser considerado um sintoma subjetivo, é difícil explicar e delinear-la, uma vez que envolve aspectos físico, emocional e psicossocial do paciente. A dor traz comorbidades clínicas, que dificultam sua abordagem e resultam em prejuízos da qualidade de vida⁽³³⁾.

Dentre os quimioterápicos abordados nos estudos selecionados, todos demonstraram significativa ocorrência da neuropatia periférica após a administração por determinado período. Praticamente todos os pacientes que utilizaram a Oxaliplatina, apresentaram certo grau de disfunção neurológica periférica, evidenciando a ocorrência de neuropatia crônica em 29%-70% dos pacientes⁽²⁴⁾, o que chama a atenção devido à significativa interferência no cotidiano da vida, incluindo aspectos sociais, econômicos e políticos que serão afetados, por isto, a necessidade de futuros estudos que explorem a temática.

A ocorrência de neurotoxicidade periférica até seis meses após a utilização de Paclitaxel foi de 62% no estudo E3; os sintomas relacionados ao agente antineoplásico são: formigamento, dormência e dor nas mãos e nos pés, dificuldade de andar, entre outros. Houve maior incidência de dor e dormência, segundo os estudos, nos pacientes que utilizaram Paclitaxel/Carboplatina, e isso ocorreu na medida em que o número de ciclos aumentava⁽⁵⁾. Assim, faz-se necessária uma atenção especial por parte de toda equipe que assiste o paciente, buscando o ajuste adequado das dosagens, por estratégias de prevenção e minimização dos sintomas.

A dose cumulativa foi bem evidenciada nos estudos E1, E3, E8 e E10, os quais demonstraram a gravidade das neuropatias periféricas após doses cumulativas dos medicamentos. A toxicidade tardia acometeu de 15% a 20% dos pacientes e esteve relacionada à dose cumulativa, geralmente mais grave e que leva à interrupção do tratamento⁽²²⁾.

Dependendo do número de ciclos, da tolerância do paciente e da gravidade da sintomatologia apresentada, era indicada a redução da dose em 25% a 50% ou, às vezes, até a interrupção do tratamento com risco de progressão do câncer⁽²⁴⁾. Esta constatação coloca em evidência a necessidade de medidas preventivas, ou ainda, a identificação precoce dos sintomas da NPIQ, tendo em vista suas repercussões.

Alguns pacientes têm receio de contar o que realmente sentem ou consideram que esses sintomas são inerentes aos

efeitos dos medicamentos antineoplásicos. O alívio de eventos adversos tem a intenção de minimizar a ocorrência, e não interferir negativamente nos resultados do tratamento, melhorando a qualidade e prolongando a vida desses pacientes.

Perante essa realidade, o enfermeiro oncologista precisa estar atento ao surgimento de complicações do tratamento do câncer, elaborando ações que sejam eficazes, motivando o paciente para adesão e intervenções que possam contribuir para o alcance de bons resultados. Avaliar o paciente a cada ciclo de tratamento, informar os sintomas decorrentes da NPIQ, reconhecer os sintomas e identificar as ações para tratamento precoce, resultará na diminuição dos prejuízos nas atividades de vida diária^(3,4) e melhorará as condições gerais de vida.

O campo para estudo, intervenções e pesquisa está cada vez mais vasto, entretanto foram observados na literatura poucos estudos que descrevem as estratégias utilizadas para prevenção, redução ou tratamento/manejo da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia. Identificamos apenas dois estudos com resultados positivos que impactam na resposta do paciente ao tratamento. A necessidade é de inovações na pesquisa que beneficiem a obtenção de dados mais confiáveis e que possam colaborar com a melhor qualidade de vida do paciente oncológico⁽⁷⁾. Desta forma, verifica-se a importância de estudos com foco em interven-

ções para minimizar a ocorrência e os sintomas da NPIQ, durante e após a quimioterapia.

CONCLUSÃO

Dentre os estudos selecionados para a revisão integrativa, apenas oito abordavam uma intervenção para minimizar e/ou prevenir as NPIQ. Contudo, seis não produziram resultados positivos, somente dois estudos obtiveram intervenções positivas e contribuíram para uma pequena, porém significativa melhora da NPIQ em pacientes em quimioterapia e/ou radioterapia. É importante ressaltar que intervenções com resultados positivos incentivam outros pesquisadores em novas buscas, ou mesmo, no aprimoramento daquelas ainda incipientes. Apesar deste estudo ter buscado subsídios para melhoria da qualidade da assistência, ressaltamos a escassez de evidências na literatura sobre intervenções com foco na prevenção, diagnóstico precoce e tratamento da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia em pacientes oncológicos.

Consideramos primordial o desenvolvimento de novas pesquisas que objetivam desenvolver estratégias para prevenção, redução da ocorrência e tratamento da NPIQ. Espera-se que futuras pesquisas possam preencher lacunas identificadas em relação a esta complicação, contribuindo de forma significativa para melhorar a assistência ao paciente oncológico.

RESUMO

Objetivo: Identificar publicações científicas e aprofundar o conhecimento sobre as neuropatias periféricas induzidas por quimioterápicos antineoplásicos, buscando subsídios para assistência ao paciente oncológico. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis* (PubMed/MEDLINE), na biblioteca COCHRANE e no Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS). **Resultados:** A amostra foi constituída por 15 estudos publicados no período de 2005 a 2014 que atenderam os critérios estabelecidos. Os estudos evidenciaram aspectos relacionados à idade avançada dos pacientes, principais sintomas da neuropatia e os quimioterápicos que têm a neuropatia como efeito adverso relevante. **Conclusão:** Identificamos pequeno número de estudos que abordavam a temática, assim como baixa produção de evidências relacionadas a intervenções com resultados positivos. Considera-se importante o desenvolvimento de novos estudos com propostas de prevenção e/ou tratamento, possibilitando ajustamento do paciente à quimioterapia antineoplásica e consequentemente melhor assistência.

DESCRIPTORES

Doenças do Sistema Nervoso Periférico; Quimioterapia; Neoplasias; Enfermagem Oncológica; Revisão.

RESUMEN

Objetivo: Identificar las publicaciones científicas y profundizar el conocimiento acerca de las neuropatías periféricas inducidas por quimioterápicos antineoplásicos, buscando subsidios para la asistencia al paciente oncológico. **Método:** Revisión integradora de la literatura realizada en las bases de datos Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis* (PubMed/MEDLINE), en la biblioteca COCHRANE y el Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS). **Resultados:** La muestra estuvo constituida de 15 estudios publicados en el período de 2005 a 2014 que atendieron los criterios establecidos. Los estudios evidenciaron aspectos relacionados con la edad avanzada de los pacientes, principales síntomas de la neuropatía y los quimioterápicos que tienen la neuropatía como efecto adverso relevante. **Conclusión:** Identificamos pequeño número de estudios que abordaban la temática, así como poca producción de evidencias relacionadas con las intervenciones con resultados positivos. Se considera importante el desarrollo de nuevos estudios con propuestas de prevención y/o tratamiento, facilitando la adecuación del paciente a la quimioterapia antineoplásica y consecuentemente una mejor asistencia.

DESCRIPTORES:

Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico; Quimioterapia; Neoplasias; Enfermería Oncológica; Revisión.

REFERÊNCIAS

1. Herr GE, Kolankiewicz ACB, Berlezi EM, Gomes JS, Magnago TSBS, Rosanelli CP, et al. Avaliação de conhecimentos acerca da doença oncológica e práticas de cuidado com a saúde. *Rev Bras Cancerol.* 2013;59(1):33-41.
2. Brasil. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Incidência de câncer no Brasil: estimativa 2014 [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2014 [citado 2014 jan. 20]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>
3. Brasil. Ministério da Saúde; Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: INCA; 2008. Bases do tratamento; p. 369-556.
4. Mohallem AGC, Rodrigues AB. **Enfermagem oncológica.** 2ª ed. São Paulo: Manole; 2007.
5. Bonassa EMA, Santana TR. Enfermagem em terapêutica oncológica. 3ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2005.
6. Afonseca SO, Silva MAC, Giglio AD. Abordagem da neuropatia periférica induzida por quimioterapia. *Rev Bras Med.* 2010;67(n.esp):20-5.
7. Martin LGR, Silva MDP. Chemotherapy induced peripheral neuropathy: a literature review. *Einstein.* 2011;9(4 Pt 1):538-44.
8. Driessen CM, Kleine-Bolt KM, Vingerhoets AJ, Mols F, Vreugdenhil G. Assessing the impact of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity on the quality of life of cancer patients. *Support Care Cancer.* 2012;20(4):877-81.
9. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Expert Opin Drug Saf.* 2004;3(6):535-46.
10. Polit DF, Beck CT. *Essentials of nursing research: methods, appraisal and utilization.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Using research in evidence-based nursing practice; p. 457-94.
11. Armstrong D, Bortz P. An integrative review of pressure relief in surgical patients. *AORN J.* 2001;73(3):645-74.
12. Whittemore R. Combining evidence in nursing research: methods and implications. *Nurs Res.* 2005;54(1):56-62.
13. Ursi ES. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura [tese doutorado]. Ribeirão Preto: Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo; 2005.
14. Davis ID, Kiers L, MacGregor L, Quinn M, Arezzo J, Green M, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase II trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhILF, emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin Cancer Res.* 2005;11(5):1890-8.
15. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Koutras A, Iconomou G, Gourzis P, Assimakopoulos K, et al. Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy-induced peripheral neuropathy? *Support Care Cancer.* 2006;14(3):223-9.
16. Pignata S, De Placido S, Biamonte R, Scambia G, Di Vagno G, Colucci G, et al. Residual neurotoxicity in ovarian cancer patients in clinical remission after first-line chemotherapy with carboplatin and paclitaxel: the Multicenter Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-4) retrospective study. *BMC Cancer.* 2006;6:5.
17. Kanbayashi Y, Hosokawa T, Okamoto K, Konishi H, Otsuji E, Yoshikawa T, et al. Statistical identification of predictors for peripheral neuropathy associated with administration of bortezomib, taxanes, oxaliplatin or vincristine using ordered logistic regression analysis. *Anticancer Drugs.* 2010;21(9):877-81.
18. Xu WR, Hua BJ, Hou W, Bao YJ. Clinical randomized controlled study on acupuncture for treatment of peripheral neuropathy induced by chemotherapeutic drugs. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2010;30(6):457-60.
19. Takemoto S, Ushijima K, Honda K, Wada H, Terada A, Imaishi H, et al. Precise evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy using the visual analogue scale: a quantitative and comparative analysis of neuropathy occurring with paclitaxel-carboplatin and docetaxel-carboplatin therapy. *Int J Clin Oncol.* 2012;17(4):367-72.
20. Toftagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2012;20(3):583-9.
21. Shimosuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, Aranishi T, Morita S, Kuroi K, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer.* 2012;20(12):3355-64.
22. Kawakami K, Tunoda T, Takiguchi T, Shibata K, Ohtani T, Kizu J, et al. Factors exacerbating peripheral neuropathy induced by paclitaxel plus carboplatin in non-small cell lung cancer. *Oncol Res.* 2012;20(4):179-85.
23. Afonseca SO, Cruz FM, Cubero Dde I, Lera AT, Schindler F, Okawara M, et al. Vitamin E for prevention of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a pilot randomized clinical trial. *São Paulo Med J.* 2013;131(1):35-8.
24. Kono T, Hata T, Morita S, Munemoto Y, Matsui T, Kojima H, et al. Goshajinkigan oxaliplatin neurotoxicity evaluation (GONE): a phase 2, multicenter, randomized, doubleblind, placebocontrolled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;72(6):1283-90.
25. Loprinzi CL, Qin R, Dakhil SR, Fehrenbacher L, Flynn KA, Atherton P, et al. Phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of intravenous calcium and magnesium to prevent oxaliplatin-induced sensory neurotoxicity (N08CB/Alliance). *J Clin Oncol* 2014;32(10):997-1005.
26. Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, Dakhil SR, Velasco MR, et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Supportive Care Cancer.* 2014;22(5):1223-31.
27. Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH, et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA - the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cancer.* 2014;120(12):1890-7.
28. Gewandter JS, Mohile SG, Heckler CE, Ryan JL, Kirshner JJ, Flynn PJ, et al. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer.* 2014;22(7):1807-14.

29. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto Contexto Enferm.* 2008;17(4):758-64.
30. Velasco R, Bruna J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue. *Neurologia.* 2010;25(2):116-31.
31. Oliveira LPBA, Menezes RMP. Representações de fragilidade para idosos no contexto da Estratégia Saúde da Família. *Texto Contexto Enferm.* 2011;20(2):301-9.
32. Bakitas MA. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res.* 2007;56(5):323-31.
33. Pena R, Barbosa LA, Ishikawa NM. Estimulação elétrica transcutânea do nervo (TENS) na dor oncológica: revisão da literatura. *Rev Bras Cancerol.* 2008;54(2):193-9.
34. Wickham R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11(3):361-76.