

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**DIOGO FERNANDO BEZERRA MOTA**

**NEUROPATIA PERIFÉRICA ASSOCIADA A QUIMIOTERAPIA EM CRIANÇAS  
COM NEOPLASIA LINFOHEMATOPOIÉTICA**

**ARACAJU/SE**

**2016**

**DIOGO FERNANDO BEZERRA MOTA**

**NEUROPATIA PERIFÉRICA ASSOCIADA A QUIMIOTERAPIA EM CRIANÇAS  
COM NEOPLASIA LINFOHEMATOPOIÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), para encerramento do componente curricular e conclusão da graduação em Medicina.

Orientadora: Profa. Dra. Rosana Cipolotti

**ARACAJU/SE**

**2016**

**DIOGO FERNANDO BEZERRA MOTA**

**NEUROPATIA PERIFÉRICA ASSOCIADA A QUIMIOTERAPIA EM CRIANÇAS  
COM NEOPLASIA LINFOHEMATOPOIÉTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), para encerramento do componente curricular e conclusão da graduação em Medicina.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_

---

Diogo Fernando Bezerra Mota  
Graduando

---

Profa. Dra. Rosana Cipolotti  
Orientadora

**BANCA EXAMINADORA**

---

1º Examinador (a)

---

2º Examinador (a)

---

3º Examinador (a)

---

4º Examinador (a)

## AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado força e coragem para chegar até aqui. “Assim, ao Rei eterno, imortal, invisível, Deus único, honra e glória pelos séculos dos séculos. Amém!” 1 Tm 1.17 (ARA).

À minha família e amigos, agradeço pelo incentivo e apoio durante toda minha trajetória no curso de Medicina.

À minha orientadora, Profa. Dra. Rosana Cipolotti, e ao Prof. Dr. Eduardo Aquino, que muito me ajudaram na realização deste trabalho.

**LISTA DE QUADROS**

Quadro 1 - Critérios de classificação das neuropatias periféricas e subtipos, segundo Kraychete e Sakata, 2011. ....	5
--	---

**LISTA DE FIGURAS**

Figura 1 - Mecanismo de lesão neuronal dos antineoplásicos.....	7
---	---

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1 - Características dos pacientes avaliados .....	37
Tabela 2 - Dados do estudo eletrofisiológico .....	38

**LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>SNP</b>	Sistema nervoso periférico
<b>SNC</b>	Sistema nervoso central
<b>NPIQ</b>	Neuropatia induzida por quimioterapia
<b>ENMG</b>	Eletroneuromiografia

## SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS .....	IV
LISTA DE FIGURAS .....	V
LISTA DE TABELAS .....	VI
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VII
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	3
2.1 Neuropatia induzida por quimioterapia (NPIQ) .....	4
2.2 Fisiopatologia da NPIQ .....	6
2.3 Manifestações clínicas .....	8
2.4 Impacto .....	9
2.5 Diagnóstico e avaliação da NPIQ .....	10
2.6 Diagnóstico diferencial.....	11
2.7 Tratamento e prevenção.....	12
3. REFERÊNCIAS .....	15
4. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO .....	20
4.1 Informações para autores.....	21
4.1.1 Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia.....	21
4.2 Preparação do artigo .....	21
4.2.1 Informação geral.....	21
4.3 Requisitos técnicos .....	22
4.3.1 Identificação do artigo .....	22
4.3.2 Resumo e palavras-chave .....	23
4.3.3 Conteúdo do artigo .....	23
4.3.4 Agradecimentos .....	24
4.3.5 Referências .....	24
4.4 Exemplos de referências: Documentos impressos.....	24
4.5 Documentos eletrônicos .....	25
4.6 Submissão.....	25
4.7 Endereço de correspondência .....	26
5. ARTIGO CIENTÍFICO .....	27
5.1 Resumo .....	28
5.2 Abstract.....	29
5.3 Introdução .....	30
5.4 Método.....	31
5.5 Resultados.....	31
5.6 Discussão .....	33
5.7 Conclusão .....	34
5.8 Referências .....	35
5.9 Tabelas.....	37

## **1. INTRODUÇÃO**

---

Considera-se que hoje, um dos grandes problemas de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento é o câncer (HERR et al, 2013), conceituado como patologia multicausal e classificado como uma doença crônico-degenerativa que afeta milhares de pessoas anualmente. Estudos indicam que a quimioterapia é o tratamento de escolha da maioria dos casos de câncer. Contudo, a despeito de sua vasta utilização clínica em oncologia, apresentam-se na literatura diversos relatos de queixas associadas aos efeitos colaterais do tratamento em questão (BUTTERS, 2010). Dentre os efeitos adversos mais comumente encontrados podem ser citados: náuseas, vômitos, fadiga, alopecia, diarreia, constipação intestinal, alterações do sistema tegumentar e as neurotoxicidades (BONASSA EMA, 2012). 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 cessar as informações recíprocas entre o SNC e as extremidades do organismo (AFONSECA SO et al., 2010). 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. Observa-se que a neuropatia periférica é um grave e significativo efeito adverso neurológico dos quimioterápicos, por isso, deve ser acompanhada desde os primeiros sintomas, tendo em vista que o quadro clínico do paciente pode se agravar durante o tratamento (MARTIN & SILVA, 2011).

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

---

## **2.1 Neuropatia induzida por quimioterapia (NPIQ)**

Os mais recentes avanços da terapêutica antineoplásica têm permitido o prolongamento da vida dos pacientes. No entanto, uma das consequências desse progresso tem sido o aumento da incidência de sintomas relacionados à toxicidade afetando especialmente o sistema nervoso periférico (MALIK & STILLMAN, 2008). Existem três principais abordagens para o tratamento das neoplasias malignas: a excisão cirúrgica, a radioterapia e a quimioterapia, sendo a escolha da melhor abordagem dependente do tipo do tumor, de seu estágio e de seu desenvolvimento (RANG et al., 2001). A quimioterapia é uma terapêutica antineoplásica sistêmica, já que atua sobre as células normais e tumorais, sendo que nestas últimas, possui maior agressividade devido a sua maior capacidade proliferativa. Esta terapia consiste na utilização de compostos químicos que atuam nas diversas fases do ciclo celular alterando sua função e proliferação. Geralmente são utilizados vários compostos químicos (poliquimioterapia) para maior efetividade do tratamento. Pode ser classificada de acordo com sua finalidade em curativa, adjuvante, neoadjuvante e paliativa (TRISTÃO, 2009).

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é a síndrome neurológica mais comum secundária à terapêutica antineoplásica (SIMÃO et al, 2015). A neurotoxicidade depende do total da dose cumulativa, da duração da administração e do tipo de fármaco utilizado. Em casos individuais a neuropatia pode ser observada após o uso de uma única dose (WÓJCIK & MATHEUS, 2011). A incidência de neuropatia é significativamente aumentada com prévia ou simultânea administração de outro quimioterápico e com pré-existência de outras neuropatias, como as causadas por diabetes ou abuso de álcool (QUASTHOFF & HARTUNG, 2002). A NPIQ vem sendo descrita, como uma polineuropatia sensitivo-motora simétrica ou assimétrica, em geral distal, de caráter agudo e crônico, envolvendo principalmente, mas não somente, fibras finas (SIMÃO et al, 2015).

As neuropatias periféricas podem ter diferentes classificações (Quadro 1). A prevalência de neuropatia periférica em subgrupos populacionais pode variar amplamente, sobretudo em virtude de suas diferentes causas (RANG et al., 2001).

Muitas drogas quimioterápicas são conhecidas por causar neuropatia periférica, incluindo neste grupo os análogos platinos (cisplatina e carboplatina), os alcaloides da vinca (vincristina, vimblastina, vindesina e vinorelbina), suramino, bortezomib, taxol, talidomida e vários outros (VELASCO & BRUNA, 2010).

**Quadro 1 - Critérios de classificação das neuropatias periféricas e subtipos, segundo Kraychete e Sakata, 2011.**

<b>CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>SUBTIPOS</b>
<b>Velocidade de instalação</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aguda (&lt; 1 semana)</li> <li>• Subaguda (&lt; 1 mês)</li> <li>• Crônica (&gt; 1 mês)</li> </ul>
<b>Tipo de fibra nervosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Motora</li> <li>• Sensitiva</li> <li>• Autonômica</li> <li>• Mista</li> </ul>
<b>Tamanho da fibra nervosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grossa</li> <li>• Fina</li> <li>• Mista</li> </ul>
<b>Distribuição</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proximal</li> <li>• Distal</li> <li>• Difusa</li> </ul>
<b>Padrão</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mononeuropatia (lesão focal)</li> <li>• Mononeuropatia múltipla (lesão multifocal)</li> <li>• Polineuropatia (lesões simétricas, distais e bilaterais)</li> </ul>

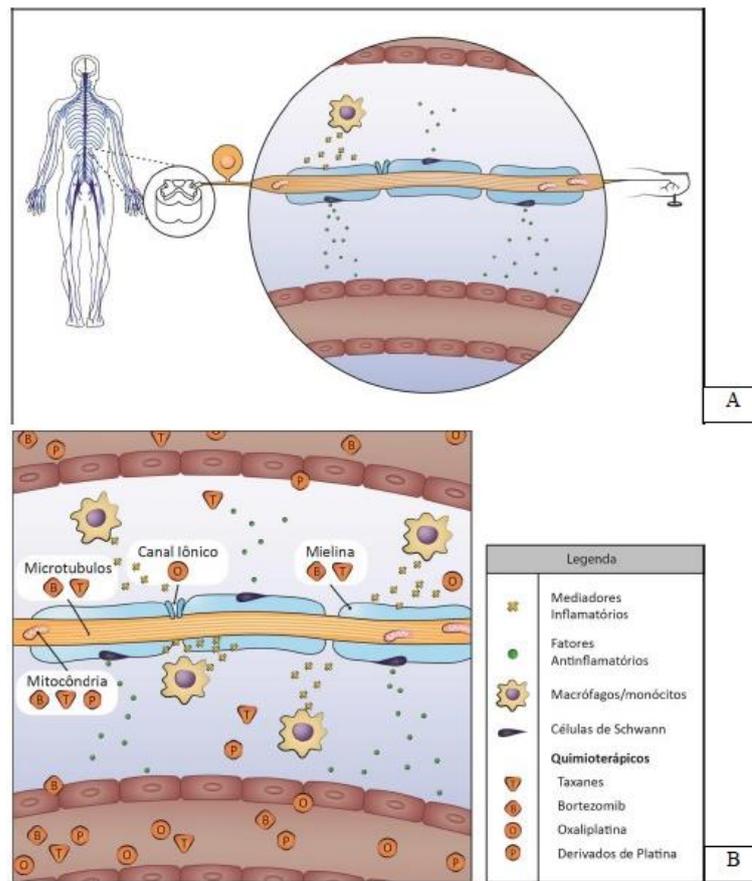
<b>Patologia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Degeneração axonal centrípeta (lesão metabólica do neurônio) - recuperação lenta</li> <li>• Desmielinização segmentar - recuperação rápida</li> <li>• Mista</li> <li>• Degeneração Waleriana (interrupção focal do axônio) - recuperação lenta</li> </ul>
------------------	--

A vincristina é um alcaloide natural e um antineoplásico muito utilizado no tratamento de tumores malignos sólidos e hematológicos, como o linfoma não-Hodgkin, a leucemia linfóide aguda, câncer testicular, neuroblastoma, tumor de Wilms, tumores cerebrais, rhabdomiosarcoma, carcinoma de mama e de bexiga (SIAU et al., 2006). Os alcaloides da vinca promovem seus efeitos no tratamento de tumores malignos, ao ligarem-se à tubulina e interferir na dinâmica do microtúbulo, interrompendo então a mitose. Os microtúbulos são estruturas tubulares rígidas compostas por um esqueleto de tubulina e de proteínas associadas que determinam a forma celular e desempenham papéis importantes na divisão celular, na motilidade, migração celular, no transporte celular e na transdução de sinais. Apesar da sua eficácia no tratamento do câncer, estes quimioterápicos produzem importantes efeitos colaterais que limitam a sua utilização, sendo a neurotoxicidade a complicação mais comum (CARDOSO, 2011).

## 2.2 Fisiopatologia da NPIQ

A fisiopatologia da NPIQ está descrita, de modo geral, como um envolvimento dos corpos celulares dos gânglios das raízes dorsais (MILTENBURG & BOOGERD, 2014). Mecanismos distintos têm sido propostos para justificar os efeitos adversos das diferentes classes de antineoplásicos, tais como o estresse oxidativo, interações neuro-imunes que causariam alterações inflamatórias, alterações em canais iônicos e na regulação de cálcio, danos mitocondriais, dentre outros (CAROZZI et al., 2015) (Figura 1).

As células tumorais apresentam alterações nos genes que regulam a divisão celular, por isso é importante a poliquimioterapia, pois, por meio da associação de quimioterápicos que atuem nas diversas fases do ciclo celular e fora dele, será possível um melhor controle do crescimento tumoral. Dessa forma, a vincristina atua no ciclo celular como um quimioterápico fase-específico que age nas células, especificamente na mitose, pontualmente na metáfase (CARDOSO, 2011).



**Figura 1 - (A)** Em condições fisiológicas, destaca-se a vascularização dos axônios dos neurônios sensitivos localizados nos gânglios da raiz dorsal e a liberação pelas células de Schwann de mediadores químicos presentes na comunicação intercelular; **(B)** A exposição do nervo sensitivo à ação de antineoplásicos potencialmente neurotóxicos ocasiona uma resposta à injúria, com consequente infiltração de monócitos/macrófagos produzindo e liberando mediadores inflamatórios. Na tentativa de contrabalançar a injúria tecidual, há liberação de mediadores anti-inflamatórios pelas células de Schwann. Ilustram-se também os locais preferenciais de ação dos quimioterápicos (SIMÃO et al., 2015).

O efeito antitumoral da vincristina é exercido por meio de sua ligação específica com a tubulina bloqueando sua capacidade de polimerização em microtúbulos, inibindo, portanto, a formação de microtúbulos no fuso mitótico e resultando em interrupção da divisão celular na

metáfase. Com a falta do fuso mitótico, os cromossomos podem se aglomerar em grupos ou ainda se dispersar pelo citoplasma, uma vez que os microtúbulos controlam a posição dos cromossomos e sua repartição entre as células filhas, gerando uma incapacidade de segregação adequada dos cromossomos durante a mitose, levando a morte celular (OLIVEIRA, 2005; ROBERTS & HIB, 2006). Os microtúbulos, além de atuarem na formação dos fusos mitóticos, apresentam outras funções celulares, tais como, movimento e quimiotaxia dos leucócitos, fagocitose e transporte axônico (RANG et al., 2001).

A neuropatia periférica resulta da redução do transporte axonal de fatores neurotróficos que culmina em degeneração axonal (PELTIER & RUSSEL, 2002). A vincristina, em contato com o sistema nervoso periférico, leva a alterações na estrutura da célula microtubular causando rápido edema e lenta condução axônica, o que pode contribuir com a neuropatia periférica. Ainda sobre a fisiopatologia da neurotoxicidade, vários autores compartilham da mesma opinião sobre o mecanismo de degeneração do sistema nervoso periférico (TANNER et al., 1998). Tem sido relatado que, nos nervos afetados, o número de microtúbulos é diminuído levando a comprometimento do transporte axonal, uma vez que os microtúbulos funcionam como trilhos para o transporte das vesículas que fornecem os elementos estruturais necessários para a manutenção do axônio. A vincristina causa uma ruptura desses trilhos de transporte das vesículas, resultando em degeneração neuronal. Essa degeneração pode ser descrita como do tipo Walleriana, ou seja, degeneração que se inicia distalmente progredindo para proximal ao corpo celular. A desmielinização é considerada secundária em relação a degeneração axonal, todavia, mais recentemente tem sido descrito danos às células de Schwann e a mielina com dano axonal sugerindo que a desmielinização seja o primeiro evento (DJALDETTI et al., 1996).

### **2.3 Manifestações clínicas**

O reconhecimento das manifestações clínicas da NPIQ é fundamental para a maioria dos profissionais de saúde que trabalham em oncologia. Embora não se associem a risco de vida, os sintomas da NPIQ, com destaque para a dor neuropática, têm impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes e influenciam a adesão ao tratamento antineoplásico (SIMÃO et al., 2015). A manifestação dos sintomas da NPIQ geralmente ocorre no início do tratamento, com pico de gravidade aproximadamente no terceiro mês da terapia (CARDOSO, 2011). Após o término da terapia, ao contrário de outros efeitos adversos, os sintomas podem não cessar, podendo, inclusive, se agravar.

Independentemente do tipo de antineoplásico, os sintomas afetam os membros inferiores, superiores e região orofacial. Os sintomas sensitivos são bem mais comuns que os sintomas motores ou autonômicos (SIMÃO et al, 2015). Dentre os sintomas autonômicos, destacam-se os cardiovasculares (oscilação da pressão arterial), gastrointestinais (constipação) e urológicos (problemas de ereção e retenção urinária). Os sintomas motores normalmente se manifestam como fraqueza distal (principalmente nos pés), distúrbios de marcha e equilíbrio, e dificuldades com movimentos finos (escrever, abotoar roupas, corte e costura). Sintomas sensitivos são descritos como parestesias bilaterais, frequentemente relatadas como dormência e formigamentos em 90% dos casos de NPIQ. Além disso, é comum o relato de sensação de “estar vestindo meia ou luva fina”, bem como “dificuldade em segurar as coisas” e em discriminar a forma, textura e/ou temperatura. A dor neuropática é causada por lesão ou disfunção do sistema nervoso, como resultado da ativação anormal da via nociceptiva (fibras de pequeno calibre e trato espinotalâmico) (SIMÃO et al, 2015). É caracterizada por uma série de sintomas como perda parcial ou completa de sensibilidade, arreflexia ou hiporreflexia, parestesias, disestesias e fraqueza dos membros inferiores. Apresentou incidência de 40% nas pacientes com câncer de mama, sendo descrita como uma dor “em queimação” e “sensação de choque” geralmente envolvendo mãos e pés (REYES-GIBBY et al., 2009).

## **2.4 Impacto**

A NPIQ tem significativo impacto na qualidade de vida, interferindo diretamente nas atividades de vida diária, na funcionalidade e no comportamento das pessoas com câncer (SPECK et al., 2012; TOFTHAGEN, 2010). Os pacientes que desenvolvem a dor neuropática precisam comparecer duas vezes mais a serviços de saúde, necessitam de mais cuidados e de maior número de medicamentos comparado àqueles que não desenvolvem a neuropatia (REYES-GIBBY et al., 2009). Além disso, o prejuízo na deambulação é um fator consistente na piora da qualidade de vida desses pacientes. Somado a isso, o mais importante impacto da NPIQ sobre o tratamento do câncer refere-se ao fato de ser uma síndrome dose-limitante. Isso significa que os sintomas podem evoluir a ponto de a pessoa não conseguir conviver com eles, sendo necessária a redução da dose do antineoplásico ou mesmo a interrupção do tratamento, independente dos benefícios que este possa apresentar no controle/cura da doença naquela pessoa (ENGLE et al., 2009).

Nesse contexto, muitos pacientes evitam relatar os sintomas, atrasando o diagnóstico de NPIQ pelos profissionais de saúde, o que ocorre apenas quando a condição se torna grave e de manejo mais difícil (SHIMOZUMA et al., 2009).

## **2.5 Diagnóstico e avaliação da NPIQ**

Discute-se muito a respeito de métodos de diagnóstico e de avaliação de gravidade da NPIQ, mas ainda não se tem um consenso sobre qual seria a melhor estratégia. Na prática clínica, o diagnóstico é realizado de forma rotineira mediante a manifestação de queixas do paciente. O padrão-ouro para avaliação da NPIQ é o estudo eletrofisiológico através da Eletroneuromiografia (ENMG), método capaz de detectar alterações da condução nervosa, especialmente de fibras mielínicas, definindo o comprometimento neuropático (WILSON et al., 2002). A ENMG mostra mais comumente redução ou ausência da amplitude de potenciais sensitivos, sobretudo no nervo sural. A velocidade de condução nervosa também pode estar diminuída. Contudo, a ENMG convencional não detecta neuropatia de fibras finas, podendo não identificar casos de NPIQ restritas a estas. Há outros fatores limitantes como o fato de ser um exame desconfortável e de alto custo realizado por especialista em neurofisiologia clínica (WILSON et al., 2002). A ENMG auxilia na detecção da neuropatia periférica antes do início dos sinais e sintomas clínicos, podendo assim, ser útil para a intervenção precoce (PELTIER & RUSSEL, 2002). Entretanto, alguns autores consideram que o estudo eletroneuromiográfico é insensível na detecção precoce da neuropatia periférica (QUASTHOFF & HARTUNG, 2002; OCEAN & VAHDAT, 2004).

A avaliação da neuropatia periférica é baseada no exame clínico com aplicação de testes sensoriais, motores e autonômicos. Essa avaliação completa e detalhada deve ser realizada antes, durante e após o tratamento quimioterápico, devendo abranger a história clínica incluindo elementos como duração, localização e intensidade dos sintomas, além da avaliação da marcha, dos reflexos tendinosos profundos, do sistema nervoso autônomo e da sensibilidade tanto das fibras nervosas de pequeno como de grande calibre. Ambas devem ser avaliadas, uma vez que, as fibras de pequeno calibre são amielínicas e responsáveis pela sensibilidade superficial dolorosa e temperatura e as fibras de grande calibre são mielinizadas e responsáveis pela sensibilidade profunda cinético-postural e vibratória e estão relacionadas com o controle motor (QUASTHOFF & HARTUNG, 2002; OCEAN & VAHDAT, 2004; ARMSTRONG et al., 2005).

O sistema motor deve ser avaliado comparando-se a força muscular distal e proximal, tanto das extremidades superiores como inferiores. O mesmo procedimento deve ser realizado em relação a avaliação sensorial. No uso da vincristina, a dor deve ser analisada de forma detalhada, uma vez que a vincristina provoca maior dano as fibras nervosas de pequeno calibre e nos pacientes que utilizam qualquer outro tipo de alcaloide da vinca, também deve ser cuidadosamente analisada a função autonômica (ARMSTRONG et al., 2005).

Na avaliação da marcha deve-se observar o paciente deambulando, avaliar a base de sustentação, a altura do passo e os sinais de dor, verificando a força dos músculos dorsiflexores dos tornozelos e flexores do quadril, e nos membros superiores avaliar a força dos músculos interósseos, dos deltoides e a força de preensão das mãos. Devem ser testados também os reflexos aquileu e patelar nos membros inferiores e braquiorradial e bicipital nos membros superiores. Na avaliação sensorial, deve-se considerar a perda e sua progressão distal e proximal, sendo avaliadas as fibras de grande calibre por meio do estudo da sensibilidade profunda cinético-postural e vibratória iniciando pelos pododáctilos e progredindo para os tornozelos e joelhos e dos quirodáctilos progredindo para punhos e cotovelos. As fibras de pequeno calibre devem ser avaliadas por meio da sensibilidade superficial dolorosa iniciando nos pododáctilos progredindo para as pernas e nos quirodáctilos progredindo para os braços (ARMSTRONG et al., 2005).

Na neuropatia periférica é importante a avaliação da velocidade de condução nervosa para distinção entre neuropatia desmielinizante e lesão axonal, uma vez que outras alterações da condução nervosa podem estar sobrepostas à neuropatia periférica (WEISS et al., 2005).

## **2.6 Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico diferencial da NPIQ consiste basicamente em dois grandes grupos, as neuropatias adquiridas e as hereditárias, apresentando ainda algumas outras subdivisões (TRISTÃO, 2009). Dentro das adquiridas estão as condições metabólicas anormais que são: diabetes mellitus, neuropatia secundária à doença renal, hipotireoidismo, cirrose biliar primária, deficiência de vitaminas (B1, B6, ácido pantotênico,  $\alpha$ -tocoferol ou B12), amiloidose primária (familiar) e acromegalia (HAUSHEER, 2008).

**Causas imune mediadas:** miastenia gravis, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatia desmielinizante inflamatória crônica, vasculites (poliarterite nodosa, síndrome de Churg-Strauss), vasculites sistêmicas associadas com doenças do tecido conectivo (artrite reumatoide,

lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren), neuropatia anticorpo monoclonal (macroglobulinemia de Waldenstrom e mieloma múltiplo), plexopatia cervical ou lombossacral e neuropatia motora multifocal.

**Causas infecciosas:** herpes zoster, citomegalovírus, síndrome da imunodeficiência adquirida, sarcoidose, doença de Lyme, mycobacterium leprae, camphylobacter jejuni, poliomielite e hepatite B ou C;

**Causas relacionadas ao câncer:** síndrome miastênica de Eaton-Lambert, linfoma, neuropatia sensorial paraneoplásica, síndrome de Horner e neuropatia motora paraneoplásica.

**Causas relacionadas a drogas ou toxinas:** induzida por determinados agentes antineoplásicos, álcool, toxinas industriais ou metais pesados e toxinas de animais marinhos.

**Causas mecânicas, físicas e compressivas:** radiculopatias, mononeuropatia e radiação ionizante.

**Causas de etiologia desconhecida:** neuropatia sensório-motora ou sensório-criptogênica e esclerose lateral amiotrófica.

**Causas hereditárias:** doença de Charcot-Marie-Tooth, síndrome de Riley-Day, esclerose lateral amiotrófica familiar, atrofia muscular espinobulbar ligada ao X, miopatia distal de Gower, neuropatia sensorial motora hereditária, neuropatia hereditária com predisposição para paralisia, plexopatia braquial familiar e porfiria aguda.

**Outras neuropatias periféricas raras:** doença de Fabry, leucodistrofia monocromática, adrenoleucodistrofia e doença de Refsum (HAUSHEER, 2008).

## 2.7 Tratamento e prevenção

Com o objetivo de prevenir a NPIQ, diversas substâncias vêm sendo estudadas como a vitamina E, aminofostina, glutatona, análogos do hormônio adrenocorticotrófico e o dietilcitiocarbamato (MARTIN & SILVA, 2011). Em relação aos agentes farmacológicos, apesar da NPIQ ser relativamente distinta de outras neuropatias, muitos dos agentes escolhidos para a prevenção e tratamento da NPIQ são aquelas com eficácia demonstrada em outras condições comuns de dor neuropática (por exemplo, neuropatia diabética dolorosa e neuralgia pós-herpética) (VELASCO; BRUNA, 2010).

Dentre as ações preventivas, está descrito a vitamina E, que possui efeitos antioxidantes através da redução na produção de radicais livres (SIMÃO et al., 2015). A vitamina E têm demonstrado potencial neuroprotetor (AFONSECA et al, 2010). Já quando há deficiência da

vitamina E por outras causas (esteatorreia, síndrome de má absorção, insuficiência pancreática, doença celíaca e doença de Chron), há associação com alterações em gânglios sensitivos dorsais semelhantes às produzidas pela cisplatina, com quadro de neurotoxicidade semelhante (ALBERS et al., 2011).

Um dos fármacos utilizados como tratamento da NPIQ é a gabapentina, pois apresenta boa tolerabilidade. No entanto, tanto a gabapentina como a pregabalina, causam tontura, sedação e edema periférico. Apesar da eficácia contra a dor neuropática de diferentes origens (neuropatia diabética, neuralgia pós-herpética, dor do membro fantasma e polineuropatia dolorosa), a gabapentina e a pregabalina foram ineficazes contra NPIQ em estudos clínicos (RAO et al., 2007). Os anticonvulsivantes também são indicados no tratamento da dor neuropática. A carbamazepina e a fenitoína apresentam alto índice de efeitos colaterais. A carbamazepina apresenta alívio limitado da dor neuropática, e o tratamento se torna difícil em função da janela terapêutica ser normalmente estreita e, principalmente, dos efeitos colaterais como sonolência, tonturas, sintomas gastrointestinais, edema periférico e fadiga muscular. Outros fármacos como: baclofeno, amitriptilina e a cetamina foram testados e os pacientes que os utilizaram apresentaram tendências de melhora em componentes sensitivos (HERSHMAN et al., 2014).

Para o tratamento dos sintomas relacionados à NPIQ, a melhor evidência disponível é para a duloxetine (HERSHMAN et al., 2014). Dada a eficácia no tratamento da dor neuropática, antidepressivos tricíclicos (nortriptilina e amitriptilina) também podem ser considerados no contexto da NPIQ dolorosa. Mesmo carecendo de evidências científicas, estratégias não farmacológicas são muito empregadas no manejo dos sintomas de NPIQ, incluindo a fisioterapia, a acupuntura, a prática de atividade física, as massagens, a terapia ocupacional, além de intervenções educativas que visam estimular o paciente e a família a ter atenção aos sintomas bem como para o planejamento do ambiente doméstico (SPECK et al., 2012).

O programa de tratamento fisioterapêutico é estabelecido com base nos achados da avaliação fisioterapêutica. Sendo assim, quando a avaliação é realizada de forma detalhada e precisa, o fisioterapeuta pode elaborar o programa de tratamento por meio dos diversos recursos cinesioterapêuticos manuais e mecânicos. No caso da NPIQ, alguns cuidados devem ser tomados, uma vez que os pacientes possuem como doença de base uma neoplasia maligna que por si só apresenta diversas contraindicações em termos de recursos fisioterapêuticos, utilizados em outros pacientes sem qualquer restrição, além das peculiaridades do tratamento quimio e radioterápico que também devem ser respeitados (TRISTÃO, 2009).

A dor é a principal queixa desses pacientes. A atuação do profissional de saúde, compreende a identificação da queixa algica, a caracterização da experiência dolorosa em todos os seus domínios, a aferição das repercussões da dor no funcionamento biológico, emocional e comportamental do indivíduo, a identificação de fatores que contribuam para a melhora ou piora da queixa algica, a seleção de alternativas de tratamento e a verificação da eficácia das terapêuticas implementadas (BARROS & ALBUQUERQUE, 2014).

Diversas intervenções podem ser utilizadas a fim de auxiliar a pessoa que manifesta dor: estabelecer relacionamento com o paciente que sente dor; ensinar ao paciente a resposta da dor; usar a situação paciente-grupo; lidar com outras pessoas que estejam em contato com o paciente; fornecer outros impulsos sensoriais; promover repouso e relaxamento; usar analgesia imaginada; diminuir os estímulos nocivos; utilizar outro auxílio profissional; permanecer com o paciente; explicar que a fonte de estímulos nocivos foi removida ou diminuída e auxiliar na assimilação da experiência com dor (TRISTÃO, 2009).

### **3. REFERÊNCIAS**

---

AFONSECA, S.O. et al. Abordagem da neuropatia periférica induzida por quimioterapia. **Rev Bras Med.**; 67 (n.esp): 20-5, 2010

ALBERS, J. W. et al. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, Oxford, n. 1, Jan. 2011. 1 CD005228

ARMSTRONG, T. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Oncology Nursing Forum**; 32(2):305-11, 2005

BARROS, S.R.A.F.; ALBUQUERQUE, A.P.S. Nursing approaches for pain diagnosis and classification of outcomes, 2014

BONASSA, E.M.A.; GATO, M.I.R. Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos. São Paulo: Editora Atheneu, 2012

BUTTERS, D.J. et al. Addition of drugs to a chemotherapy regimen for metastatic breast cancer. **Rev Cochrane Database Syst**; 11: CD003368, 2010

CARDOSO, K.V.V. Neuropatia autonômica induzida por cisplatina e vincristina em ratos: Estudo funcional, eletrofisiológico e morfológico. Tese apresentada à Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFC para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas. Fortaleza, 2011

CAROZZI, V.A. et al. Glutamate carboxypeptidase inhibition reduces the severity of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in rat. **Neurotox. Res.** 17, 4, 380-391, 2010

COSTA, T.C. et al. Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: Revisão integrativa da literatura. **Rev Esc Enferm USP**; 49(2):335-345, 2015

COURTEMANCHE, H. et al. Vincristine-induced neuropathy: Atypical electrophysiological patterns in children. **Muscle Nerve** 52: 981–985, 2015

DJALDETTI, R. et al. Vincristine induced alterations in Schwann cells of mouse peripheral nerve. **American Journal Hematology**; (52): 83-90, 1996

ENGLE, D. B. et al. Effect of acetyl-l-carnitine on ovarian cancer cells' proliferation, nerve growth factor receptor (Trk-A and p75) expression, and the cytotoxic potential of paclitaxel and carboplatin. **Gynecologic Oncology**, New York, v. 112, n. 33, p. 631-636, Mar. 2009

HAUSHEER, F.H. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. In: Perry MC, editor. The chemotherapy sourcebook. 4 ed. Philadelphia: Lippincott Williams et Wilkins; 2008. p. 234-44

HERR, GE et al. Avaliação de conhecimentos acerca da doença oncológica e práticas de cuidado com a saúde. *Rev Bras Cancerol.* 2013;59(1):33-41.

HERSHMAN, D. L. et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline summary. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 10, n. 6, p. 421-424, Abr. 2014

IMAM, E.A. et al. Prevalence of vincristine induced-peripheral neuropathy among Sudanese cancer patients. **J Young Pharm**; 8(3): 239-243, 2016

KAMEO, S.Y. et al. Prevalência de neuropatia periférica pós quimioterapia em pacientes atendidos em um serviço de oncologia: Uma análise retrospectiva. **Rev. Saúde.Com**; 12(2): 566-574, 2016

KRAYCHETE, D.C.; SAKATA, R.K. Neuropatias periféricas dolorosas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 61, n. 5, p. 641-658, set./out. 2011

MARTIN, L.G.R.; SILVA, M.D.P. Chemotherapy induced peripheral neuropathy: a literature review. **Rev Einstein.**; 9(4 Pt 1):538-44, 2011

MALIK, B.; STILLMAN, M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Curr Neurol Neurosci Rep.**; 8(1):56-65, 2008

MILTENBURG, N.C.; BOOGERD, W. Chemotherapy-induced neuropathy: a comprehensive survey. **Cancer Treatment Reviews**, London, v. 40, n. 7, p. 872-882, Ago. 2014

OCEAN, A.J.; VAHDAT, L.T. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. **Support Care Cancer**; (12): 619-25, 2004

OLIVEIRA, A.C. Vincristina. [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília/Farmacologia Médica, 2005

PELTIER, A.C.; RUSSEL, J.W. Recent advances in drug-induced neuropathies. **Curr. Opin. Neurol.**; (15): 633-8, 2002

QUASTHOFF, S.; HARTUNG, H.P. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Rev Neurol.**; 249: 9 -17. 2002

RANG, H.P. et al. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001

RAO, R.D. et al. Efficacy of gabapentin in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial (N00C3). **Cancer**. 2007; 110: 2110-8.

REYES-GIBBY, C. C. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. **The Journal of Pain: official journal of the American Pain Society**, Philadelphia, v. 10, n. 11, p. 1146-1150, Nov. 2009

ROBERTIS, E.; HIB, J. A mitose: controle do ciclo celular. In: Robertis E, Hib J. De Robertis: Bases da biologia celular e molecular. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 283-99

SHIMOZUMA, K. et al. Feasibility and validity of the Patient Neurotoxicity Questionnaire during taxane chemotherapy in a phase III randomized trial in patients with breast cancer: N-SAS BC 02. **Support Care Cancer**, New York, v. 17, n. 12, p. 1483-1491, 2009

SIAU, C. et al. Paclitaxel- and vincristine-evoked painful peripheral neuropathies: loss of epidermal innervation and activation of Langerhans cells. **Exp. Neurol.**, 201, 2, 507-514, 2006

SIMÃO, S. A. da S. et al. Neuropatia periférica induzida por quimioterapia: revisão para a prática clínica. **Revista Dor**, São Paulo, 2015

SMITH, E. M. et al. The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Oncology Nursing Forum**, New York, v. 35, n. 1, p. 96-102, Jan. 2008

SPECK, R. et al. Scope of symptoms and self-management strategies for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer patients. **Supportive Care in Cancer**, Berlin, v. 20, n. 10, p. 2433-2439, Out. 2012

TRISTÃO, J.C. Neuropatia periférica induzida por vincristina: Fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e reabilitação. Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Centro Infantil Dr. Domingos Boldrini; Área: Fisioterapia Motora Onco-Hematológica Pediátrica. Campinas, 2009

TOFTHAGEN, C. Patient perceptions associated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. **Clinical Journal of Oncology Nursing**, Pittsburgh, v. 14, n. 3, p. 22-28, Jun. 2010

VELASCO, R.; BRUNA, J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue. **Rev Neurol.**; 2(25): 116-31, 2010

WEISS, L.D. et al. Neuromuscular rehabilitation and electrodiagnosis. 2. Peripheral neuropathy. **Arch Phys Med Rehabil.**; 86 (Suppl 1), 2005

WILSON, R. et.al. Acute oxaliplatin-induced peripheral nerve hyperexcitability. **Journal of Clinical Oncology**, New York, v. 20, n. 7, p. 1767–1774, Abr. 2002

WÓJCIK, M.F.R.S.; MATHEUS, M.E. Perspectivas terapêuticas na prevenção da neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ). **Rev. Bras. Farm.** 92(4): 262-268, 2011

#### **4. REGRAS PARA PUBLICAÇÃO**

---

## **4.1 Informações para autores**

### **4.1.1 Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**

A **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, ISSN 1516 8484, a publicação científica oficial da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, *Associazione Italo Brasiliana di Ematologia* e Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica, tem como objetivo registrar e promover o desenvolvimento científico da hematologia, medicina de transfusão e áreas afins. Todos os artigos, após aprovação inicial pelos editores, serão encaminhados para avaliação de dois revisores, sendo o anonimato garantido durante todo o processo de julgamento. Os comentários serão devolvidos aos autores para modificações no texto ou justificativas de sua conservação. A responsabilidade pelos conceitos emitidos nos artigos é exclusiva dos autores.

Os artigos não devem ser apresentados simultaneamente à mais de uma revista. Os artigos são de acesso aberto e distribuídos sob os termos da *Creative Commons Attribution Non-Commercial License* <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>>, que permite livre uso não comercial, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que a obra original, seja devidamente citada. A reprodução, total ou parcial, traduzidos para outros idiomas requer autorização prévia dos editores.

A revista publica as seguintes sessões: Artigo Original, Artigo Especial, Artigo de Revisão, Artigos de atualização, Relato de Caso, Carta ao Editor, Imagens em Hematologia Clínica, Editorial, Comentário Científico e Qual a Evidência. Outros tipos de publicações de interesse na área serão publicados a critério dos editores. O artigo poderá ser submetido no idioma português ou inglês, sendo obrigatório o envio em inglês, caso o artigo seja aprovado.

## **4.2 Preparação do artigo**

### **4.2.1 Informação geral**

Todos os artigos, para serem avaliados, obrigatoriamente devem ser acompanhados da seguinte documentação:

- Conflito de interesse: devem ser mencionadas as situações que podem influenciar, de forma inadequada, o desenvolvimento ou as conclusões do trabalho, tais como

participação nas empresas produtoras das drogas ou de equipamentos citados ou utilizados no trabalho, bem como dos seus concorrentes. São também considerados fontes de conflito os auxílios recebidos, as consultorias, as relações de subordinação no trabalho, etc.;

- Aprovação do estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa reconhecida pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP);
- Artigos que tratam de pesquisas clínicas envolvendo seres humanos devem incluir na seção Métodos uma declaração de que todos os participantes do estudo assinaram um termo de consentimento livre e informado. Os autores também devem confirmar que o estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínque revisada em 2008;
- No caso de trabalhos que envolvam experiências com animais, os autores devem indicar na seção Métodos que o estudo seguiu as regras contidas no *CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) Ethical Code for Animal Experimentation* [WHO Chronicle 1985; 39 (2): 51-6] e os preceitos do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal - COBEA <[www.cobea.org.br](http://www.cobea.org.br)>. Os autores devem preencher a “Declaração dos Direitos do Homem e dos Animais”.

Todos os ensaios clínicos e randomizados submetidos à publicação devem ser registrados em uma base de dados de ensaios clínicos. Esta é uma orientação da *International Clinical Trial Registry Platform (ICTPR)* e da *World Health Organization (WHO)* e do *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. As instruções para o registro estão disponíveis em <<http://www.icmje.org/clintrialup.htm>> e a inscrição pode ser obtida na base de dados de ensaios clínicos da *National Library of Medicine* disponível em <<http://clinicaltrials.gov/ct/gui.>>.

### 4.3 Requisitos técnicos

**4.3.1 Identificação do artigo:** a) Um título em português e em inglês, que deverá ser conciso, porém informativo; b) Os nomes completos dos autores sem abreviaturas e filiações institucionais; c) Departamento e nome oficial da(s) instituição(ões) ao(s) qual(is) o trabalho deve ser atribuído; d) Nome, endereço completo, incluindo telefone e e-mail do autor correspondente; e) apoio financeiro (se houver).

**4.3.2 Resumo e palavras-chave:** Resumo em português e *Abstract* em inglês e não mais de 250 palavras. Os artigos originais devem ser estruturados com objetivo(s), método(s), resultado(s) e conclusão(ões). Para as demais categorias de artigos, o resumo não necessita de ser estruturado, mas deve conter informações que ilustram a importância do trabalho. Especificar até cinco palavras-chave que definem o tema do papel. As palavras-chave devem ser baseadas no *MeSH (Medical Subject Headings)* da *National Library of Medicine* disponível em <<http://www.sgponline.com.br/rbhh/sgp/naveg/mesh.asp>>. Para os ensaios clínicos, ao final do resumo, indicar o número de registro em que o trabalho está cadastrado.

#### **4.3.3 Conteúdo do artigo:**

**a) Artigo original:** Usado para publicar os resultados da pesquisa científica, ele deve ser original e deve incluir o seguinte: Introdução, Objetivo(s), Método(s), Resultado(s), Discussão, Conclusão(ões) e Referências. O trabalho não deve exceder 4 mil palavras (incluindo as referências), até seis autores, até sete tabelas, sete ilustrações e/ou fotos e até 30 referências;

**b) Artigo especial:** possui a mesma estrutura que os artigos originais, porém poderá ser submetido nessa categoria somente a convite ou por inclusão após análise do editor;

**c) Artigo de revisão:** revisões narrativas que abordam uma questão importante na especialidade. Estes artigos não devem exceder 5 mil palavras (incluindo as referências), um máximo de sete tabelas, ilustrações e fotos e até 60 referências;

**d) Artigos de atualização:** sobre um tema, um método, um tratamento, etc. Ele deve conter um breve histórico do tema, seu estado atual de conhecimento e as razões para o trabalho; métodos de estudo (fontes de consulta, critérios de seleção), hipóteses, linhas de estudo, etc. Critérios semelhantes aos artigos de revisão;

**e) Relato de caso:** deve ter uma introdução com uma breve revisão da literatura, a descrição do caso mostrando resultados significativos para o diagnóstico e diagnósticos diferenciais (se houver), evolução, discussão e referências. Não deve exceder 1800 palavras, duas tabelas, ilustrações e fotos, até quatro autores e dez referências;

**f) Carta ao editor:** um máximo de 1000 palavras (incluindo as referências), três autores, e duas ilustrações;

**g) Imagens em Hematologia Clínica:** máximo de 100 palavras, duas imagens, três autores e três referências;

**h) Comentário científico:** só serão aceitos a convite dos editores.

**4.3.4 Agradecimentos:** Devem ser dirigidos a colaboradores que merecem reconhecimento, mas cuja participação não justifica a sua inclusão como autor, como assistentes técnicos, bem como o apoio financeiro recebido.

**4.3.5 Referências:** As referências devem ser sempre numeradas na ordem em que aparecem no texto. A apresentação deve ser baseada no formato proposto pelo *International Committee of Medical Journal Editors "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals"*, atualizado em 2009, da seguinte forma: os títulos dos periódicos deverão ser abreviados de acordo com a *List of Journal Indexed in Index Medicus da National Library of Medicine* <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>>. O número máximo de autores citados é seis. Caso exceda esse número, use a expressão *et al.*

#### **4.4 Exemplos de referências: Documentos impressos**

- **Revistas:** Padley DJ, Dietz AB, Gastineau DA. Sterility testing of hematopoietic progenitor cell products: a single-institution series of culture-positive rates and successful infusion of culture-positive products. *Transfusion*. 2007;47(4):636-43.
- **Livros:** Chalmers J. Clinician's manual on blood pressure and stroke prevention. 3<sup>rd</sup> ed. London: Science Press; 2002. 70 p. Richardson MD, Warnock DW. Fungal Infection Diagnosis and Management. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science Ltd Editorial Offices; 1997.249 p.
- **Capítulos de livros:** F. Reyes. Lymphocyte differentiation. In P Solal-Céligny, N Brousse, F Reyes, C Gisselbrecht, B Coiffier. *Non-Hodgkin's Lymphomas*. Paris: Éditions Frison-Roche; 1993. p.19-29.
- **Anais:** Souza AM, Vaz RS, Carvalho MB, Arai Y, Hamerschilak N. Prevalência de testes sorológicos relacionados a Hepatite B e Não-A, Não-B em doadores de sangue. In: 19º Congresso Brasileiro de Hematologia e Hemoterapia / 26º Congresso da Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia; 2003 Ago 6-9; São Paulo, 2003. Anais.p.103.
- **Teses:** Sandes AF. Caracterização imunofenotípica da diferenciação eritrocitária, granulocítica e megacariótica em pacientes com síndromes mielodisplásicas [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009. 126p.

#### 4.5 Documentos eletrônicos

- **Artigos em periódicos:** Almeida ID, Coitinho AS, Juckowsky CA, Schmalfuss T, Balsan AM, Röhsig LM. Controle de esterilidade de produtos de células progenitoras hematopoéticas do sangue periférico. Rev Bras Hematol Hemoter [Internet] 2010 [citado em 10 de junho de 2010]; 32 (1): 23-8. Disponível a partir de <<http://www.scielo.br/pdf/RBHH/v32n1/aop03010.pdf>>.
- **Livros:** Walker HK, Hall WD, Hurst JW, editors. Clinical methods. The history, physical, and laboratory examinations. 3a ed. [Internet]. Boston: Butterworths; 1990. [citado em 10 de junho 2010]. Disponível a partir de <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=cm>>.
- **Ilustrações e fotos:** devem ter uma resolução de pelo menos 1000 dpi. A cor das figuras devem ser em CMYK e serão publicadas na cores apenas se for essencial. Devem estar no formato TIFF, JPEG ou CDR. Não inserir as figuras no texto. Enviar separadamente.
- **Tabelas:** devem ser numeradas consecutivamente utilizando numerais árabicos e citadas no texto em ordem numérica. Se a tabela requer símbolos especiais, deve ser enviada como uma imagem de alta resolução (1000 dpi) em formato TIFF ou JPG.

#### 4.6 Submissão

A submissão do artigo deve ser através do site da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, (Revista de Hematologia e Hemoterapia), <[www.rbhh.org](http://www.rbhh.org)>. No link de submissão, existem informações de auxílio e é imprescindível o preenchimento do documento de transferência de direitos autorais para a Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Journal of Hematology and Hemotherapy). O documento deve ser assinado por todos os autores e encaminhado à secretaria da revista pelo e-mail <[brazilbloodjournal@yahoo.com.br](mailto:brazilbloodjournal@yahoo.com.br)>.

Quando um artigo é aceito para publicação, o(s) autor (s) será(ão) convidado(s) a preencher um formulário de conflito de interesse que devem ser enviado para o escritório editorial.

É de responsabilidade dos autores a obtenção de carta de permissão para reproduzir algum material incluso no trabalho, que porventura tenha sido publicado e ficará arquivado eletronicamente.

Os editores podem publicar artigos que não seguem exatamente as instruções após uma avaliação cuidadosa tendo sempre em conta os interesses do público leitor.

#### **4.7 Endereço de correspondência**

Fernando Ferreira Costa  
Editor-chefe  
Rua Carlos Chagas, 480  
Campinas, SP, Brasil  
CEP: 13083-970

## **5. ARTIGO CIENTÍFICO**

---

# NEUROPATIA PERIFÉRICA ASSOCIADA A QUIMIOTERAPIA EM CRIANÇAS COM NEOPLASIA LINFOHEMATOPOIÉTICA

## PERIPHERAL NEUROPATHY ASSOCIATED WITH CHEMOTHERAPY IN CHILDREN WITH NEOPLASMS LINFOHAEMATOPOIETIC

Diogo Fernando Bezerra Mota<sup>1</sup> (Mota, D. F.B.), Rosana Cipolotti<sup>2</sup> (Cipolotti, R.), Eduardo Luís de Aquino Neves<sup>3</sup> (Neves, E.L.A.)

### RESUMO

**Objetivo:** Caracterizar as manifestações atípicas, clínicas e eletrofisiológicas, das crianças com neuropatia periférica pós-quimioterapia por vincristina admitidas em um serviço de oncologia.

**Método:** Estudo retrospectivo de uma série de casos de crianças com diagnóstico de neuropatia periférica pós-quimioterapia tratados com vincristina no período de 2005 a 2015. **Resultados:**

Foram avaliadas 6 crianças com NPIQ. A idade variou de 3 a 14 anos, sendo 83,3% do sexo masculino. A média de tempo para início dos sintomas pós-quimioterapia foi de 64,5 dias. As neoplasias associadas ao quadro de neuropatia periférica foram a leucemia linfóide aguda e o linfoma não-Hodgkin. Comprometimento da deambulação ocorreu em 66,7% dos pacientes, em consequência da perda de força muscular em membros inferiores. Dor neuropática foi observada em apenas 16,7% dos pacientes. **Conclusão:** A neuropatia induzida por quimioterapia em crianças é um efeito adverso importante que habitualmente causa dor neuropática de difícil controle e perdas motoras que podem até impedir a deambulação.

**Palavras-chave:** neoplasia, quimioterapia, vincristina, neuropatia periférica.

---

Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil

<sup>1</sup>Graduando em Medicina da Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil;

<sup>2</sup>MD, PhD, Professora Associada de Pediatria, Departamento de Medicina, UFS, Aracaju, SE, Brasil;

<sup>3</sup>MD, PhD, Professor Adjunto de Neurologia, Departamento de Medicina, UFS, Aracaju, SE, Brasil;

**Financiamento:** Recursos próprios.

**Correspondência:** Diogo Fernando Bezerra Mota; Rua Coronel Manoel Gregório dos Santos, 47, Aeroporto, Aracaju, SE, Brasil; CEP 49038-455; Endereço eletrônico: diogo.medufs@gmail.com

## ABSTRACT

**Objective:** Characterize atypical clinical and electrophysiological manifestations of children with post-chemotherapy peripheral neuropathy vincristine admitted to an oncology service.

**Method:** Retrospective study of a series of cases of patients with peripheral neuropathy treated in the period from 2005 to 2015. **Results:** They were evaluated six children with CIPN. Ages ranged from 3 to 14 years, 83.3% male. The mean time to onset of symptoms post-chemotherapy was 64.5 days. Neoplasms associated with peripheral neuropathy above were acute lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. Impairment of ambulation occurred in 66.7% of patients, due to loss of muscle strength in the lower limbs. Neuropathic pain was observed in only 16.7% of patients, used anticonvulsant drugs as a treatment option.

**Conclusion:** The chemotherapy-induced neuropathy in children is an important side effect that usually causes neuropathic pain is difficult to control and motor losses that may even prevent ambulation.

**Keywords:** cancer, chemotherapy, vincristine, peripheral neuropathy.

## INTRODUÇÃO

As neoplasias são um dos grandes problemas de saúde pública em países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>1</sup>. Os tratamentos convencionais utilizados atualmente incluem cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Novas modalidades terapêuticas têm sido desenvolvidas, como as terapias-alvo que buscam atingir apenas as células neoplásicas<sup>2</sup>. A neurotoxicidade é uma complicação comum e potencialmente dose-limitante no tratamento<sup>3</sup>. A neuropatia periférica é o acometimento de neurônios que formam nervos periféricos ou raízes nervosas<sup>4</sup>. A doença causa sintomas motores e sensitivos, que podem incluir fraqueza, atrofia e hipotonia muscular, hipo ou arreflexia, hipoestesia, parestesia, disestesia, ataxia sensitiva, levando ao comprometimento do desempenho do indivíduo em suas atividades de vida diária e sua independência funcional<sup>5</sup>. Considerando a etiologia da doença, a neuropatia periférica pode ser associada a condições médicas gerais, a processos inflamatórios ou infecciosos, a processos metabólicos e à hereditariedade<sup>6</sup>.

Os principais sintomas da neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) podem depender da droga e da dose utilizadas<sup>7</sup>. A descontinuidade do uso das drogas desencadeadoras da neuropatia periférica parece suprimir os sintomas, entretanto, há de se observar os indícios de toxicidade ainda presentes e atentar para a presença de lesões permanentes<sup>8</sup>.

Dentre os agentes antineoplásicos, os alcaloides da vinca, em especial a vincristina, se destacam pelo seu potencial efeito de neurotoxicidade<sup>10</sup>. O mecanismo de ação consiste numa ligação à tubulina inibindo sua polimerização em microtúbulos, conseqüentemente impedindo a formação do fuso nas células em mitose resultando em interrupção da metáfase. Também inibem outras atividades celulares que envolvem os microtúbulos, como a fagocitose e quimiotaxia dos leucócitos e o transporte axonal nos neurônios<sup>6,8</sup>.

Dadas as evidências mostradas na literatura, faz-se necessário investigar a incidência, os sintomas e as condutas terapêuticas associadas à NPIQ. Dessa forma, acredita-se que profissionais que se dedicam ao cuidado ao paciente oncológico possam delinear os padrões de acometimento da doença, bem como planos de intervenção precoce e, sobretudo, estratégias de conduta terapêutica que incluam auxílio e adaptação em atividades de vida diária junto a essa população, garantindo-lhe maior independência, autonomia e qualidade de vida<sup>10</sup>.

Diante do exposto, este estudo objetivou identificar a frequência e ressaltar as características clínicas e eletrofisiológicas dos pacientes com neuropatia periférica pós-quimioterapia, atendidos em um serviço de oncologia na cidade de Aracaju, Sergipe, Brasil.

## MÉTODO

Realizou-se um estudo retrospectivo de uma série de casos de pacientes atendidos no Centro de Oncologia de Sergipe localizado em Aracaju, SE, no período de 2005 a 2015. Os critérios de elegibilidade foram os de diagnóstico de câncer, confirmado por exame anatomopatológico ou citológico e desenvolvimento de neuropatia periférica pós-quimioterapia por vincristina. Além disso, somente foram analisados os prontuários adequadamente preenchidos, nos quais as informações sobre o caso pudessem ser obtidas.

As variáveis avaliadas foram: idade, sexo, tempo de surgimento dos sintomas após início da quimioterapia, manifestação clínica, diagnóstico, evolução clínica e dados do estudo eletrofisiológico.

## RESULTADOS

Foram identificados seis pacientes com neuropatia periférica induzida por quimioterapia em 10 anos de segmento ambulatorial. Considerando a média de 30 casos por ano de leucemia linfóide aguda e linfoma não-Hodgkin do ambulatório de oncologia pediátrica do Centro de Oncologia de Sergipe, a taxa de ocorrência da NPIQ foi de 2%. A idade dos pacientes variou de 3 a 14 anos, sendo cinco (83,3%) do sexo masculino. O tempo de início dos sintomas pós-quimioterapia variou de 6 a 120 dias. As doenças mais associadas ao quadro de neuropatia periférica foram as seguintes neoplasias: leucemia linfóide aguda (n=5) e linfoma não-Hodgkin (n=1) (Tabela 1). O antineoplásico utilizado para todos os pacientes foi a vincristina na dose de 1,5 mg/m<sup>2</sup> de administração intravenosa.

Todos os pacientes analisados apresentaram sinais clínicos de NPIQ. Além disso, todos apresentaram alterações motoras ao exame clínico. Quatro pacientes chegaram a ficar sem deambular devido a fraqueza de membros inferiores, um apresentou marcha instável (paciente 6) e em um não houve alteração da deambulação (paciente 5). Dor neuropática foi observada apenas no paciente 3, que apresentou um quadro algico importante que foi tratado com amitriptilina. Alteração dos reflexos tendinosos foi encontrada em todos os pacientes. Arreflexia aquiliana também foi vista em 100% dos casos. Já a arreflexia patelar foi vista em três pacientes (50%).

O paciente 1 apresentou sinais de comprometimento do sistema nervoso central caracterizado por hiper-reflexia e espasticidade assimétrica em membros superiores,

incontinência esfincteriana e nível sensitivo em T10. Estes sinais de lesão do sistema nervoso central se manifestaram três meses após o início do quadro de polineuropatia e sete meses pós-quimioterapia. No estudo eletrofisiológico deste mesmo paciente foi observada a presença de potenciais miopáticos e sinais sugestivos de comprometimento de fibras autonômicas caracterizada por ausência do reflexo cutâneo simpático em membros inferiores e superiores e redução da variação do intervalo RR.

Os dados do estudo eletrofisiológico estão resumidos na Tabela 2. Todos os pacientes apresentaram quadro de neuropatia periférica acometendo fibras sensitivas e motoras de natureza axonal. Em quatro pacientes (66,7%), a eletroneuromiografia demonstrou predomínio de comprometimento das fibras motoras sobre as sensitivas. Três pacientes apresentaram um padrão simétrico de comprometimento de nervos periféricos e apenas dois demonstraram clara assimetria das alterações eletrofisiológicas. Reduções das amplitudes dos potenciais de ação dos nervos tibiais e fibulares foram encontradas respectivamente, em 40% e 20% dos pacientes. Em três pacientes, os nervos tibiais e peroneais estavam inexcitáveis. Os nervos surais estavam acometidos em apenas 2 pacientes e de forma assimétrica. O nervo sensitivo fibular superficial estava acometido em quatro pacientes e em três deles, de forma assimétrica. Três pacientes demonstraram redução das amplitudes dos potenciais de ação dos nervos medianos. Não foi observado presença de dispersão temporal e nem bloqueios de condução. Durante o estudo com o eletromiógrafo com eletrodos de agulha observamos sinais de desnervação muscular aguda em três pacientes. Padrão de recrutamento das unidades motoras esteve reduzido em todos os casos, principalmente em segmentos distais.

Na Tabela 2 não foram reproduzidos os dados da eletroneuromiografia do paciente 6. No entanto, o resultado de tal exame foi compatível com neuropatia periférica associado ao tratamento antineoplásico.

Na evolução clínica dos pacientes, ocorreram dois óbitos, que foram dos pacientes 1 e 5 (Tabela 1). Os pacientes 4 e 6 apresentaram boa evolução das queixas clínicas e até o presente momento não apresentam sintomas características de neuropatia periférica. Os pacientes 2 e 3, evoluíram com perda progressiva da força muscular em membros inferiores e paraplegia, sendo que ambos, necessitam de cadeira de rodas para locomoção.

## DISCUSSÃO

A NPIQ é um dos principais efeitos colaterais encontrados em crianças em tratamento para doenças linfoproliferativas<sup>12</sup>. A prevalência da NPIQ varia entre os estudos, podendo atingir 30 a 50% para Vincristina<sup>3,9</sup>. A NPIQ pode se manifestar precocemente, ainda nos primeiros dias do primeiro ciclo, e os sintomas de dor neuropática e fraqueza podem causar grande repercussão no quadro clínico, gerando desespero no paciente e incertezas quanto à recuperação<sup>13,14</sup>. Os sintomas sensitivos e motores são tão significativos que podem ser a causa de interrupção do tratamento quimioterápico.

A literatura é farta em descrições de manifestações neuropáticas associada aos diferentes quimioterápicos. Porém a maioria destes estudos foram realizados em adultos. Alguns autores têm ressaltado diferenças clínicas e eletrofisiológicas da NPIQ em crianças<sup>11</sup>. A pouca experiência dos eletrofisiologistas com crianças pequenas também contribui para a dificuldade no manejo de pacientes com NPIQ nesta faixa etária.

Neste estudo, os indivíduos apresentaram sintomas clínicos precoces de acometimento de nervos periféricos, caracterizado pela presença de dor neuropática e fraqueza muscular. Alguns deles tiveram grande incapacidade motora comprometendo a deambulação. Esta forma severa de NPIQ não é tão frequente em enfermarias de oncopediatria e chamou a atenção de profissionais para uma forma mais agressiva de neuropatia periférica. Não havia diferenças na forma de realizar o tratamento quando comparado com outras crianças que não apresentaram este quadro de neuropatia. Portanto não podemos explicar porque estas crianças tiveram esta forma agressiva de NPIQ.

As neuropatias medicamentosas habitualmente se manifestam como uma polineuropatia axonal de predomínio sensitivo e comprimento dependente<sup>15</sup>. Em crianças menores em uso de Vincristina, dois padrões de comprometimento neuropáticos podem ser vistos: padrão assimétrico, não-comprimento dependente, vistos mais em crianças menores, e padrão comprimento-dependente, que se aproxima mais do padrão visto em adultos<sup>11</sup>. Na nossa série de casos também observamos estes dois padrões. Corroborando os dados de alguns estudos<sup>11</sup>, observamos um comprometimento motor maior que o sensitivo. Esta forma assimétrica e de predomínio motor poderia causar dúvidas quanto a localização periférica ou central da lesão no sistema nervoso. Portanto o estudo eletrofisiológico serviria tanto para a confirmação da lesão neuropática periférica, quanto para a avaliação da extensão e da severidade da degeneração axonal, que em última análise é quem irá sugerir um prognóstico. A realização de estudo

eletroneuromiográfico em crianças menores permanece como um desafio para o eletrofisiologista. Isto muitas vezes justifica a realização de uma pesquisa mais abrangente. Porém, como mostram os dados deste estudo, devemos tentar sempre realizar investigação mais ampla, avaliando nervos sensitivos e motores bilateralmente.

## **CONCLUSÃO**

A NPQI em crianças é um efeito adverso importante que habitualmente causa dor neuropática de difícil controle e perdas motoras que podem até impedir a deambulação. No caso da Vincristina, os pacientes podem apresentar dois padrões de comprometimento neuropático no estudo eletrofisiológico: assimétrico de predomínio motor e simétrico comprimento-dependente. Nas duas formas as alterações motoras prevalecem e a natureza da lesão é primariamente axonal. O reconhecimento precoce da NPIQ em crianças deve ser estabelecido para o adequado controle das dores neuropáticas e da avaliação do quadro motor para decisão da continuidade do tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Herr, GE 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. Rang, HP; Dale, MM; Ritter, JM; Moore, PK. *Farmacologia.* 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
3. Bonassa, EMA; Gato, MIR. *Terapêutica oncológica para enfermeiros e farmacêuticos.* São Paulo: Editora Atheneu, 2012.
4. Afonseca, SO; Silva, MAC; Giglio, AD. Abordagem da neuropatia periférica induzida por quimioterapia. *Rev Bras Med.; 67 (n.esp):20-5,* 2010.
5. Simão, AS da S. et al. Neuropatia periférica induzida por quimioterapia: revisão para a prática clínica. *Revista Dor,* São Paulo, 2015.
6. Wójcik, MFRS.; Matheus, ME. Perspectivas terapêuticas na prevenção da neuropatia periférica induzida por quimioterápicos (NPIQ). *Rev. Bras. Farm.* 92(4): 262-268, 2011.
7. Velasco, R; Bruna, J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue. *Rev Neurol.;* 2(25): 116-31, 2010.
8. Cardoso, KVV. Neuropatia autonômica induzida por cisplatina e vincristina em ratos: Estudo funcional, eletrofisiológico e morfológico. Tese apresentada à Pós-Graduação em Ciências Médicas da UFC para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas. Fortaleza, 2011.
9. Argriou, AA; Bruna, J; Marmioli, P; Cavaletti, G. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): an update. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 82: 51-77.
10. Tristão, JC. Neuropatia periférica induzida por vincristina: Fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico e reabilitação. Monografia apresentada ao Programa de Aprimoramento Profissional/CRH/SES-SP e FUNDAP, elaborada no Centro Infantil Dr. Domingos Boldrini; Área: Fisioterapia Motora Onco-Hematológica Pediátrica. Campinas, 2009.
11. Courtemanche, H et al. Vincristine-Induced Neuropathy: Atypical Electrophysiological patterns in children. *Muscle Nerve.* Volume 52, Issue 6, pages 981–985, Dec 2015
12. Kraychete, DC; Sakata, RK. Neuropatias periféricas dolorosas. *Revista Brasileira de Anestesiologia,* Rio de Janeiro, v. 61, n. 5, p. 641-658, set./out. 2011
13. Kameo, SY; Sawada, NO; Silva, GM. Prevalência de neuropatia periférica pós quimioterapia em pacientes atendidos em um serviço de oncologia: Uma análise retrospectiva. *Rev. Saúde.Com;* 12(2): 566-574, 2016

14. Costa, TC; Lopes, M; Anjos, ACY dos; Zago, MMF. Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: Revisão integrativa da literatura. *Rev Esc Enferm USP*; 49(2):335-345, 2015
15. Imam, EA; Ibrahm, A; Palalan, S; Izham, M; Ibrahm, M. Prevalence of vincristine induced-peripheral neuropathy among Sudanese cancer patients. *J Young Pharm*; 8(3): 239-243, 2016.

**Tabela 1 - Características dos pacientes avaliados**

<b>Paciente</b>	<b>Sexo</b>	<b>Início dos sintomas pós-quimio</b>	<b>Idade atual</b>	<b>Manifestação clínica</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Evolução clínica</b>
1	M	120 dias	15	Tetraplegia flácida arreflexa	LLA-AR	Óbito
2	F	-	14	Paraplegia flácida	LLA-AR	Paraplegia
3	M	13 dias	7	Paraplegia flácida	LLA-AR	Paraplegia
4	M	120 dias	5	Disestesia de membros inferiores	LLA-AR	Recuperação total
5	M	6 dias	3	Paraplegia flácida e paralisia facial periférica	Linfoma não-Hodgkin de Células B	Óbito
6	M	-	11	Paraparesia flácida	LLA-AR	Recuperação total

M = Masculino; F = Feminino; LLA-AR = Leucemia Linfóide Aguda de Alto Risco

Tabela 2 - Dados do estudo eletrofisiológico

Paciente	Lado	Nervo																
		Tibial			Fibular			Sural			Fibular superior			Mediano		F-tibial	F-fibular	
		L	A	V	L	A	V	L	A	V	L	A	V	L	A	V		
1	D	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.2	18	67	2.8	8	36	7.1	0.1		NO	NO
	E	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.8	17	51	NO	NO	NO				NO	NO
2	D	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2.5	6.9	46							NO	NO
	E	NO	NO	NO	NO	NO	NO	2.4	4.8	49				3.8	1.6	51	NO	NO
3	D	4.2	0.1	45	NO			1.4	17	46	1.8	5	39				NO	NO
	E	3.8	0.2	39	NO			1.7	8	35	2.0	9	40				NO	NO
4	D	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.0	19	60	NO	NO	NO	2.6	3.1	52	NO	NO
	E	NO	NO	NO	NO	NO	NO	1.2	22	50	NO	NO	NO				NO	NO
5	D	2.2	5.8	51	3.0	1.1	48	1.2	14	58	1.4	9	43				24.5	
	E	2.6	6.3	55	2.2	1.8	51	1.1	19	59	1.3	10	38				NO	NO

D = Direito; E = Esquerdo; L = Latência; A = Amplitude; V = Velocidade; NO = Não obtido