

MAPEAMENTO DE FATORES CLÍNICOS PREDITIVOS DA NEUROPATIA SENSORIAL PERIFÉRICA INDUZIDA POR OXALIPLATINA: REVISÃO SISTEMÁTICA

Resumo: O objetivo deste estudo foi realizar um mapeamento dos fatores clínicos preditivos da Neuropatia Sensorial Periférica induzida pela Oxaliplatina. Para tanto, foi realizada uma revisão sistemática, elaborada a partir das recomendações da diretriz PRISMA. A estratégia PICO também foi utilizada para formular a questão de pesquisa e orientar a busca nas bases de dados: PubMed, Embase, Scopus, BVS/IBICS e CINAHL. Foram selecionadas 26 publicações para análise final e inclusão na revisão. As publicações foram classificadas quanto ao nível de evidência e grau de recomendação, de acordo com o sistema JBI. Na análise das publicações foram mapeados 15 fatores preditivos, com maior destaque para a dose cumulativa de Oxaliplatina utilizada. O reconhecimento dos fatores clínicos preditivos da Neuropatia Sensorial Periférica, independente da precocidade que possa ser feito, são importantes para a elaboração de estratégias mensuráveis no exercício do cuidado colaborativo e multidimensional.

Descritores: Toxicidade, Quimioterapia Combinada, Enfermagem Baseada em Evidências, Cuidados de Enfermagem, Neoplasias Colorretais.

Mapping of clinical factors predictive of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy: systematic review

Abstract: The aim of this study was to map the predictive clinical factors of Oxaliplatin-induced Peripheral Sensory Neuropathy. For that, a systematic review was carried out, based on the recommendations of the PRISMA guideline. The PICO strategy was also used to formulate the research question and guide the search in the databases: PubMed, Embase, Scopus, BVS/IBICS and CINAHL. 26 publications were selected for final analysis and inclusion in the review. The publications were classified according to the level of evidence and degree of recommendation, according to the JBI system. In the analysis of the publications, 15 predictive factors were mapped, with greater emphasis on the cumulative dose of Oxaliplatin used. The recognition of clinical predictive factors for Peripheral Sensory Neuropathy, regardless of the precocity that can be done, are important for the development of measurable strategies in the exercise of collaborative and multidimensional care.

Descriptors: Toxicity, Combined Chemotherapy, Evidence-Based Nursing, Nursing Care, Colorectal Neoplasms.

Mapeo de factores clínicos predictivos de neuropatía sensorial periférica inducida por oxaliplatino: revisión sistemática

Resumen: El objetivo de este estudio fue mapear los factores clínicos predictivos de la Neuropatía Sensorial periférica inducida por oxaliplatino. Para ello se realizó una revisión sistemática, con base en las recomendaciones de la guía PRISMA. También se utilizó la estrategia PICO para formular la pregunta de investigación y orientar la búsqueda en las bases de datos: PubMed, Embase, Scopus, BVS/IBICS y CINAHL. Se seleccionaron 26 publicaciones para su análisis final e inclusión en la revisión. Las publicaciones se clasificaron según el nivel de evidencia y grado de recomendación, según el sistema JBI. En el análisis de las publicaciones se mapearon 15 factores predictivos, con mayor énfasis en la dosis acumulada de Oxaliplatino utilizada. El reconocimiento de factores clínicos predictivos de la Neuropatía Sensorial Periférica, independientemente de la precocidad que se pueda realizar, es importante para el desarrollo de estrategias medibles en el ejercicio de la atención colaborativa y multidimensional.

Descriptorios: Toxicidad, Quimioterapia Combinada, Enfermería Basada en Evidencias, Cuidado de Enfermera, Neoplasias Colorrectales.

Lívia Márcia Vidal Pires

Enfermeira. Mestre. Doutoranda da Universidade Federal Fluminense, Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa, Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica, Niterói, RJ. Enfermeira no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Hospital do Câncer I, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

E-mail: enfaliviavidal@yahoo.com.br

Patrícia dos Santos Claro Fuly

Pós-doutora em Enfermagem. Docente associada II da Universidade Federal Fluminense, Escola de Enfermagem Aurora de Afonso Costa, Departamento de Enfermagem Médico-Cirúrgica, Niterói, RJ, Brasil.

E-mail: patriciafuly@id.uff.br

Submissão: 09/12/2020

Aprovação: 19/06/2021

Publicação: 18/09/2021

Como citar este artigo:

Pires LMV, Fuly PSC. Mapeamento de fatores clínicos preditivos da neuropatia sensorial periférica induzida por oxali platina: revisão sistemática. São Paulo: Rev Recien. 2021; 11(35):382-397.

DOI: <https://doi.org/10.24276/rrecien2021.11.35.382-397>

Introdução

A Oxaliplatina é um antineoplásico pertencente ao grupo dos derivados da Platina¹, amplamente empregada na terapêutica antineoplásica de pacientes com câncer na topografia do trato gastrointestinal, especialmente colorretal, comumente associada a outros agentes citotóxicos, em função do benefício clínico que implica as terapêuticas adjuvante e metastática².

O câncer é uma doença causada pelo crescimento descontrolado de células³, sendo atualmente um grande problema de saúde pública em todo o mundo⁴. Dentre os tipos de câncer existentes, merece destaque o colorretal, que ocupa a segunda posição em incidência, tanto em homens quanto em mulheres. Para 2020 há uma previsão de 40.990 novos casos, sendo 20.520 homens e 20.470 mulheres acometidos desse tipo de câncer⁵.

Neste contexto, a cirurgia exclusiva ou associada à quimioterapia adjuvante resultam em remissão para um número expressivo de pacientes, porém, o prognóstico se mantém reservado para pacientes com doença metastática⁶. Para tanto, o desenvolvimento de novos fármacos para tratamentos clínicos alternativos, resultou em uma modificação da história natural das neoplasias colorretais, atribuindo substancial qualidade de vida aos pacientes⁷. Dentre as drogas largamente estudadas, não há dúvida de que a Oxaliplatina contemplou o maior benefício, quando associada ao 5-Fluorouracil e Folinato de Cálcio⁸.

Muitos protocolos de tratamento quimioterápico baseados em Oxaliplatina foram desenvolvidos. Os principais deles, são: FOLFOX - Terapêutica adjuvante, para pacientes em estágio III, associado com 5-

fluoracil/Folinato de Cálcio, após completa ressecção do tumor primário⁸, ou ainda na doença avançada/metastática⁹. XELOX/CAPOX - Tratamento empregado na doença avançada/metastática, associado com Capecitabina. Não apresenta inferioridade clínica em relação ao FOLFOX, porém cursa com perfil diferente de toxicidade¹⁰. O protocolo XELOX tem se mostrado a terapia menos custosa, considerando a preparação e administração do medicamento, consultas, internações e manejo de eventos adversos, além de proporcionar melhor qualidade de vida ao paciente¹¹.

Tão importante quanto os desfechos primários da terapêutica quimioterápica, é a identificação precoce e o manejo adequado da toxicidade secundária do tratamento, a fim de evitar, comprometimento da eficácia e implicações na qualidade de vida dos pacientes. Nesse sentido, a Oxaliplatina é o principal agente citotóxico implicado no desenvolvimento da Neuropatia Sensorial Periférica, circunstância por meio da qual os nervos do Sistema nervoso periférico, sofrem injúrias, que podem ocorrer ao longo do axônio ou por desmielinização¹².

Os neurônios sensoriais transmitem sensações tais como o calor, a dor, a vibração, e o toque das extremidades do corpo de volta ao sistema nervoso central. Pacientes com neuropatia sensorial podem experimentar uma grande variedade de sintomas segundo o dano ocorrente: nas grandes fibras, que detectam o toque, pode haver experiência de tato diminuída ou perda de sensibilidade e nas fibras pequenas, que detectam a dor e a temperatura, pode haver aumento do limiar de percepção da dor ou dor severa¹².

A Neuropatia sensorial periférica pode se apresentar sob duas formas: aguda e crônica. A neuropatia aguda associada à Oxaliplatina, se inicia em intervalo que vai desde o momento da administração do fármaco até 3 a 5 dias após, podendo persistir por dias a meses e ter sua intensidade e duração aumentadas com a sequência dos ciclos de tratamento. A dor neuropática induzida pela quimioterapia acomete mais de 90% dos pacientes sob tratamento, geralmente é desencadeada pelo frio, acometendo os membros distais, boca, dor mandibular ao morder e parestesia na boca, podendo ocorrer simultaneamente com a disestesia faringolaríngea. Também podem ocorrer espasmos musculares, fasciculações e câimbras¹³.

A neuropatia sensorial crônica é dose cumulativa, com intensidade progressivamente crescente ao longo do tratamento, e se manifesta principalmente por sensibilidade ao frio, hipoestesia e disestesia nas mãos e nos pés, dores articulares, fraqueza muscular e alterações do equilíbrio. Acomete 30-50% dos pacientes, está relacionada à dose cumulativa de 750 a 850 mg/m² e pode durar anos após o término da quimioterapia¹³.

A padronização dos métodos de avaliação é fundamental na determinação correta da incidência, graduação e impacto na qualidade de vida dos pacientes¹⁴. Atualmente, o padrão ouro para avaliação da Neuropatia sensorial periférica é a eletroneuromiografia, método capaz de detectar alterações da condução nervosa, especialmente de fibras mielínicas, definindo o comprometimento neuropático; porém, de alto custo e baixa acessibilidade¹⁵.

O apoio à prática clínica que prevê a identificação e a classificação da gravidade relacionada à injúria neurossensorial ocasionada pela Oxaliplatina se dá pelo *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), uma terminologia descritiva de eventos adversos acompanhada de uma escala de severidade - graus I a V¹⁶.

Nessa perspectiva, a fim de apoiar as boas práticas clínicas do cuidado de enfermagem baseado em evidências, no que se refere à sua atuação em Serviços de Terapia Antineoplásica (STA), cuja operacionalização da assistência direta compreende a administração de medicamentos quimioterápicos, bem como a identificação e respectivas intervenções em toda gama de reações adversas e toxicidades inerentes à terapêutica, o estudo objetiva mapear os fatores clínicos preditivos da Neuropatia sensorial periférica induzida por Oxaliplatina, o que se torna particularmente importante no que se refere à essa toxicidade, uma vez que não há evidências qualificáveis para prevenção e tratamento resolutivo, mostrando-se mandatória a identificação precoce do que pode a preceder.

Material e Método

Trata-se de uma revisão sistemática elaborada a partir das recomendações da diretriz PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*¹⁷. A estratégia PICO foi utilizada para formular a questão de pesquisa e orientar a busca, onde o P refere-se à Paciente - Paciente adulto/idoso submetido à Quimioterapia antineoplásica com Oxaliplatina; I fala a favor da Intervenção - Identificação das variáveis clínicas de preditividade da Neuropatia Sensorial periférica induzida por Oxaliplatina; C aponta a Comparação - não se aplica

ao delimitamento da pesquisa; O, do inglês *Outcomes*, relata o Desfecho do estudo: Neuropatia sensorial periférica.

A partir do delineamento da estratégia PICO, emerge a seguinte pergunta de pesquisa: Quais são as variáveis clínicas capazes de prever a ocorrência de Neuropatia Sensorial Periférica induzida por Quimioterapia, nos pacientes expostos à Oxaliplatina?

A etapa seguinte se deu pela busca bibliográfica de evidências, em dezembro de 2019, através da seleção dos descritores - controlados e não

controlados - nas seguintes bases de dados: PubMed, Embase, Scopus, BVS/IBECs e CINAHL.

A fim de aumentar o espectro de alcance das publicações que atendessem à temática, beneficiando-se dos operadores booleanos para correlacionar os respectivos descritores, emergiram os seguintes localizadores bibliográficos, descritos no quadro 1.

Quadro 1. Bases de dados e localizadores bibliográficos utilizados.

| Bases de dados | Localizadores bibliográficos |
|----------------|--|
| PubMed | ((((Predictive Value of Tests[mh] OR Predictive Factor*[tiab] OR Prognosis[mh] OR Prognos*[tiab] OR Prognostic Factor*[tiab] OR Predicti*[tiab]) AND (Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies[mh] OR Hereditary Sensory and Motor Neuropathy[mh] OR "Peripheral Sensory Neuropathy"[tiab] OR Neuropath*[tiab] OR Neurotoxicity Syndromes[mh] OR Neurotoxicity[tiab])) AND (Oxaliplatin[mh] OR Oxaliplatin[tiab] OR XELOX[tiab] OR FOLFOX[tiab] OR "Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Combination"[tiab] OR "Oxaliplatin plus leucovorin and 5-fluorouracil"[tiab] OR Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy[tiab] OR Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropath*[tiab])) AND (Colorectal Neoplasms[mh] OR Colorectal Neoplas*[tiab] OR Colorectal Cancer*[tiab] OR Colorectal Tumor*[tiab] OR Colorectal Tumour*[tiab] OR Colorectal Carcinoma*[tiab])) AND (English[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang])) |
| Scopus | (((TITLE-ABS-KEY("Predictive Value of Tests" OR "Predictive Factors" OR Prognosis OR Prognos* OR "Prognostic Factors" OR Prediction OR Predict*) AND TITLE-ABS-KEY("Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies" OR "Hereditary Sensory and Motor Neuropathy" OR "Peripheral Sensory Neuropathy" OR Neuropath* OR "Neurotoxicity Syndromes" OR Neurotoxicity)) AND TITLE-ABS-KEY(Oxaliplatin OR XELOX OR FOLFOX OR "Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Combination" OR "Oxaliplatin plus leucovorin and 5-fluorouracil" OR "Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy" OR "Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy")) AND TITLE-ABS-KEY("Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "Colorectal Tumour" OR "Colorectal Tumours" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas")) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE, "ar")) AND (LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Oxaliplatin") OR LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Colorectal Cancer") OR LIMIT-TO(EXACTKEYWORD, "Neurotoxicity")) AND (LIMIT-TO(LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE, "Spanish")) |
| Embase | ('predictive value'/exp OR 'predictive value':ti,ab OR 'predictive value of tests':ti,ab OR 'predictive factor*':ti,ab OR 'prognosis'/exp OR 'prognosis':ti,ab OR prognos*:ti,ab OR 'prognostic factor*':ti,ab OR 'prediction'/exp OR 'prediction':ti,ab) AND ('neuropathy'/exp OR 'hereditary neuropathy, sensory':ti,ab OR 'hereditary sensory and autonomic neuropathies':ti,ab OR 'hereditary sensory neuropathy':ti,ab OR 'hypertrophic neuropathy':ti,ab OR 'nerve disease':ti,ab OR 'nerve dystrophy':ti,ab OR 'neurodystrophy':ti,ab OR 'neuropathies, hereditary sensory and autonomic':ti,ab OR 'neuropathy':ti,ab OR 'sensory neuropathy, hereditary':ti,ab OR 'hereditary motor sensory neuropathy'/exp OR 'hereditary motor and sensory neuropathies':ti,ab OR 'hereditary motor sensory neuropathy':ti,ab OR 'hereditary sensorimotor neuropathy':ti,ab OR 'hereditary sensory and motor neuropathy':ti,ab OR 'neuropathies, hereditary motor and sensory':ti,ab OR 'neuropathy, hereditary sensorimotor':ti,ab OR 'peripheral sensory neuropathy':ti,ab OR 'neurotoxicity':ti,ab) AND ('oxaliplatin'/exp OR 'axioplatin':ti,ab OR 'oxaliplatin':ti,ab OR 'oxaliplatina':ti,ab OR 'oxaliplatine':ti,ab OR 'oxaliplatinum':ti,ab OR 'capecitabine plus oxaliplatin'/exp OR 'capecitabine plus oxaliplatin':ti,ab OR 'oxaliplatin plus capecitabine':ti,ab OR 'xelox':ti,ab OR 'folfox protocol'/exp OR folfox:ti,ab) AND ('colorectal tumor'/exp OR 'colorectal neoplasia':ti,ab OR 'colorectal neoplasm':ti,ab OR 'colorectal neoplasms':ti,ab OR 'colorectal tumor':ti,ab OR 'colorectal tumour':ti,ab OR |

| | |
|-----------|---|
| | 'tumor, colorectal':ti,ab OR 'tumour, colorectal':ti,ab OR 'colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer':ti,ab OR 'colorectal carcinoma'/exp OR 'carcinoma, colorectal':ti,ab OR 'colorectal carcinoma':ti,ab) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND ([english]/lim OR [portuguese]/lim OR [spanish]/lim) |
| CINAHL | ((("Predictive Value of Tests" OR Predictive Factor* OR Prognosis OR Prognos* OR Prognostic Factor* OR Prediction OR Predict*) AND ("Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies" OR "Hereditary Sensory and Motor Neuropathy" OR "Peripheral Sensory Neuropathy" OR Neuropath* OR "Neurotoxicity Syndromes" OR Neurotoxicity)) AND (Oxaliplatin OR XELOX OR FOLFOX OR "Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Combination" OR "Oxaliplatin plus leucovorin and 5-fluorouracil" OR Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy OR Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropath*)) AND (Colorectal Neoplasms OR Colorectal Neoplas* OR Colorectal Cancer* OR Colorectal Tumor* OR Colorectal Tumour* OR Colorectal Carcinoma*)) |
| BVS/IBECS | (tw:("Predictive Value of Tests" OR "Predictive Factors" OR Prognosis OR Prognos* OR "Prognostic Factors" OR Prediction OR Predict* OR "Valor preditivo dos testes" OR "Fatores preditivos" OR prognostico* OR "Fatores prognosticos" OR Predicao OR Preditivo OR Predictivo)) AND (tw:("Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies" OR "Hereditary Sensory and Motor Neuropathy" OR "Peripheral Sensory Neuropathy" OR Neuropath* OR Neuropatia* OR "Neurotoxicity Syndromes" OR Neurotoxicity OR Neurotoxicidade OR neurotoxicida)) AND (tw:(Oxaliplatin OR XELOX OR FOLFOX OR "Oxaliplatin-Fluoropyrimidine Combination" OR "Oxaliplatin plus leucovorin and 5-fluorouracil" OR "Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy" OR "Oxaliplatin-induced Peripheral Neuropathy" OR Oxaliplatina)) AND (tw:("Colorectal Neoplasms" OR "Colorectal Neoplasm" OR "Colorectal Cancer" OR "Colorectal Tumor" OR "Colorectal Tumors" OR "Colorectal Tumour" OR "Colorectal Tumours" OR "Colorectal Carcinoma" OR "Colorectal Carcinomas" OR "Neoplasia colorretal" OR "Neoplasias colorretais" OR "Cancer colorretal" OR "Tumor colorretal" OR "Tumores colorretais" OR "Carcinoma colorretal" OR "Carcinomas colorretais" OR "Neoplasia colorrectal" OR "Neoplasias colorrectales" OR "Cancer colorrectal" OR "Tumor colorrectal" OR "Tumores colorrectales" OR "Carcinoma colorrectal" OR "Carcinomas colorrectales")) AND (db:("IBECS")) |

O nível de evidência e o grau de recomendação foi classificado conforme o *JBI - Joanna Briggs Institute*, que considera os cuidados de saúde baseados em evidências como um processo cíclico. As necessidades globais de cuidados de saúde, identificadas por clínicos ou pacientes/consumidores, são abordadas através da geração de evidência de pesquisa que é eficaz, mas também viável, apropriada e significativa para populações, culturas e ambientes específicos.

A fim de fornecer àqueles que trabalham e utilizam sistemas de saúde em todo o mundo informações e recursos de classe mundial, o *JBI* considera a evidência internacional relacionada com a viabilidade, adequação, significado e eficácia das intervenções de saúde, para a geração de evidência. Os níveis de evidências são categorizados do 01 ao 05, acompanhados por letras do alfabeto - da letra A, à letra E - crescentes quanto menor for o nível de

evidência. Os graus de recomendação são subdivididos em A e B¹⁸.

Foram incluídos estudos originais - ensaios clínicos, coortes e séries de casos - que investigassem fatores clínicos, comorbidades ou fatores externos relacionados ao paciente - estações do ano, por exemplo - associados à preditividade clínica da Neuropatia sensorial periférica induzida por Oxaliplatina, publicados nos idiomas Inglês, Português ou Espanhol, publicados até dezembro de 2019.

Como critério de exclusão foram utilizadas as seguintes características: Publicações não classificadas como artigos, manuscritos ou paper, estudos de revisão, estudos de caso isolado ou que tratassem da utilização da Oxaliplatina para benefício clínico de neoplasias fora da topografia gastrointestinal e/ou por via intrarterial e ainda as que descreviam o uso de outros medicamentos quimioterápicos, associados à Oxaliplatina, não contemplados pelos protocolos

XELOX ou FOLFOX; assim como as que abordaram exclusivamente as implicações genéticas e/ou biomoleculares como fator preditivo para a manifestação da Neuropatia sensorial periférica. Estudos de prevenção também foram omitidos; além de dados da literatura cinzenta.

A inclusão de estudos originais busca a obtenção de evidências que atendam ao rigor dos critérios de pesquisa clínica, muito bem estabelecidos pelo método científico que as descrevem; além de manter a homogeneidade da amostra de publicações selecionadas. Os documentos duplicados foram filtrados e as publicações resultantes foram classificadas pela relevância.

Resultados

Foram captadas 706 publicações. Após aplicar o filtro, 84 documentos foram excluídos por duplicidade, restando 622 estudos para serem avaliados. Ao concluir a leitura dos títulos e resumos, 513 foram excluídos por não se relacionarem com os recortes de inclusão. No critério de elegibilidade 110 estudos foram selecionados para leitura na íntegra, desses, 84 foram eliminados. Por fim, restaram 26 publicações para análise final da revisão (Figura 1), foi aplicado o modelo de autopreenchimento proposto pela diretriz do PRISMA¹⁷.

A caracterização dos mesmos está sumariamente descrita na quadro 2, organizados segundo o autoria e ano, tipo de estudo, periódico, nível de evidência, grau de recomendação e fatores preditivos e por sua vez, sumarizados no Quadro 2. Estes foram agrupados de acordo com o perfil de preditividade clínica descrito e são discutidos adiante.

Os tipos de estudos foram classificados de acordo com a descrição metodológica referenciada

pela própria publicação ou, quando não mencionadas, de acordo com a classificação metodológica descrita em literatura especializada. As figuras de 2 à 5 demonstram o detalhamento das pontuações dos estudos incluídos na revisão, de acordo com o sistema *JBI*.

Das publicações avaliadas, cinco reportam a Diabetes na manifestação da Neuropatia e suas implicações sobre o desenvolvimento e agravamento dessa condição^{19,21,30,35,37}; desde a incidência de caráter agudo^{19,35}, passando pelo tempo de início precoce da Neuropatia²¹, e associando a Diabetes, ainda, com a Neuropatia crônica^{30,35}. Há evidências de dose cumulativa menor, em vigência de Diabetes, para o início dos sintomas de Neuropatia³⁷.

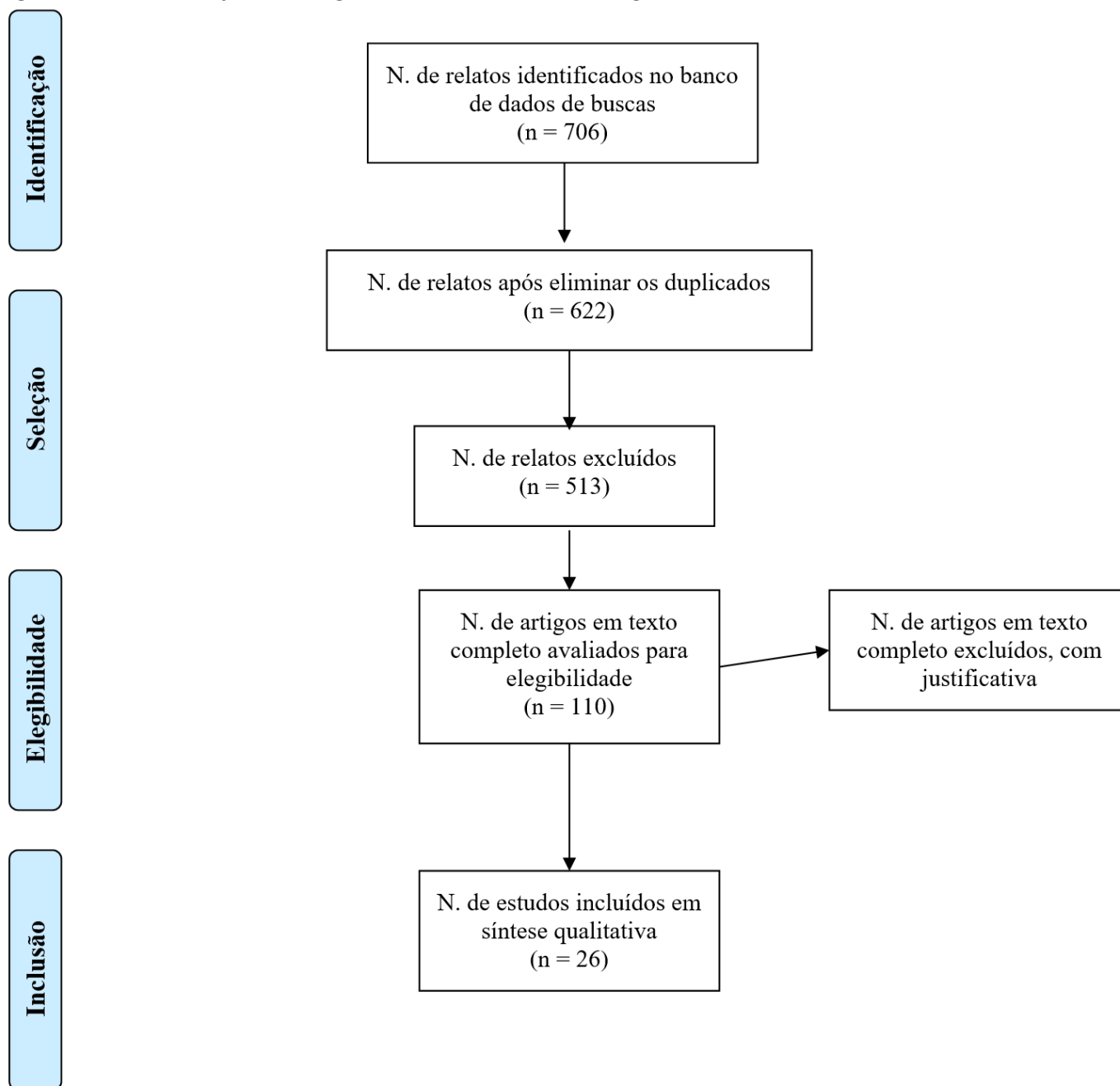
A referência à dose cumulativa (m^2) é a mais expressiva quantitativamente e emerge em treze estudos dessa revisão^{22,24,25,27,29,31,33,35-37,42-44}. Outros dois referem-se ao início das manifestações de Neuropatia, a partir de ciclos específicos, em associação com determinado somatório, média ou mediana de dose cumulativa^{22,25}. Apenas Hsu, et al.²⁴ estudo a menciona como fator preditivo, sem, contudo, delimitar valor numérico.

A associação do surgimento da Neuropatia com as doses cumulativa e unitária de Oxaliplatina, sem referência a ciclos específicos é vista em Krishnan, et al⁴³. O desenvolvimento da Neuropatia crônica associado à dose cumulativa média ou mediana de Oxaliplatina é observada por Palugulla, et al²⁷, Tanishima, et al²⁹. Um estudo não faz menção ao valor numérico da dose³⁵.

Wang, et al³¹, faz referência à dormência mais grave ao longo do tempo e Velasco, et al³³, associam tanto a dose unitária, quanto a dose cumulativa à

Neuropatia grave. Uwah, et al³⁷, correlacionam uma dose cumulativa menor, em relação aos demais estudos, para o desenvolvimento de Neuropatia, em vigência de Diabetes prévia.

Figura 1. Fluxo de seleção dos artigos da Revisão Sistemática, segundo o PRISMA.



Quadro 2. Caracterização dos artigos incluídos na revisão.

| Autoria e ano | Tipo de estudo | Periódico | Nível de evidência | Grau de recomendação | Fatores preditivos |
|------------------------------------|----------------------|---|--------------------|----------------------|--|
| Bano and Ikram, 2019 ¹⁹ | Coorte retrospectiva | Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences | 3d | B | Pacientes diabéticos têm maior risco de parestesia frequente, distal e transitória, nos primeiros minutos da infusão de Oxaliplatina |
| Soveri et al., 2019 ²⁰ | Coorte prospectiva | Acta Oncológica | 3e | A | Neuropatia a longo prazo: Graus 2 a 4 de Neurotoxicidade aguda; ECOG maior que 0 |
| Abdel-Rahman, 2019 ²¹ | Ensaio clínico | Clinical and Translational Oncology | 1d | A | Pacientes diabéticos podem levar um tempo menor para desenvolver parestesia induzida por Oxaliplatina |

| | | | | | |
|---------------------------------------|---|--|----|---|--|
| Gebremedhn et al., 2019 ²² | Coorte retrospectiva | Journal of Oncology | 3e | B | Dose cumulativa maior que 850mg/m ² no ciclo 5 |
| Hsu et al., 2019 ²⁴ | Coorte prospectiva | European Journal of Cancer Care | 3e | B | Idade mais jovem; Maior dose cumulativa de Oxaliplatina; Maior superfície corporal Inverno; Neuropatia aguda em ciclos anteriores |
| Wesselink et al., 2018 ²³ | Coorte prospectiva | Nutrients | 3e | B | Menor ingestão de Magnésio na dieta; Menor ingestão de Magnésio na dieta de pacientes com 65 anos ou mais |
| Cassinello et al., 2017 ²⁵ | Coorte prospectiva | Journal of Clinical Oncology | 3e | B | Dose cumulativa média: 825,25mg/m ² ; Dose cumulativa em 3 meses |
| Raphael et al., 2017 ²⁶ | Coorte retrospectiva de base populacional | Clinical Colorectal Cancer | 3e | B | Idade superior aos 70 anos, em relação aos pacientes entre 66 e 69 anos Reincidência de Neuropatia: Idade superior aos 70 anos, à época do diagnóstico de Câncer, com necessidade de medicamento para dor neuropática |
| Palugulla et al., 2017 ²⁷ | Coorte prospectiva | Indian Journal of Medical and Pediatric Oncology | 3e | B | Neuropatia crônica: Desenvolvimento de Neuropatia aguda; Dose cumulativa mediana de 780mg/m ² - 130 a 1040mg/m ² |
| Reddy et al., 2016 ²⁸ | Coorte prospectiva | Clinical Colorectal Cancer | 3e | A | Neuropatia crônica: Neuropatia subclínica pré-existente; Défcits sensoriais térmicos e cutâneos desenvolvidos no ciclo 1 |
| Tanishima et al., 2017 ²⁹ | Coorte retrospectiva | Supportive Care in Cancer | 3e | B | Neuropatia crônica: Ocorrência de Neuropatia aguda; Sexo masculino; Tratamento para Neuropatia aguda; Dose total média de Oxaliplatina - 693,8mg/m ² |
| Ottaiano et al., 2016 ³⁰ | Coorte prospectiva | Oncology | 3e | B | Neuropatia crônica: Diabetes; IMC maior que 30 |
| Wang et al., 2016 ³¹ | Coorte prospectiva | Oncology | 3e | B | Dormência mais grave ao longo do tempo: Sexo feminino; ECOG igual ou maior que 1; IMC médio maior que 27; Uso de opioides Dormência/Entorpecimento: Dose cumulativa de Oxaliplatina Neuropatia de grau elevado: Idade menor que 60 anos; Uso de opioides |
| Altaf et al., 2014 ³² | Coorte retrospectiva | Oncology | 3e | B | Período de Inverno |
| Velasco et al., 2013 ³³ | Coorte prospectiva | Journal of Neurology, Neurosurgery e Psychiatry | 3e | A | Neuropatia grave: Homens; Dose cumulativa de Oxaliplatina ao final do tratamento: 284,5 a 1649,1mg/m ² ; Dose unitária de Oxaliplatina: 43,1 a 180,58mg; Maior número de eventos neuropáticos agudos |
| Vincenzi et al., 2013 ³⁴ | Coorte retrospectiva | Supportive Care Cancer | 3e | B | Neuropatia mais prolongada: Pacientes jovens; Hipoalbuminemia; Hipomagnesemia Neuropatia aguda: Anemia pré-tratamento; Consumo de álcool |
| Alejandro et al., 2013 ³⁵ | Coorte retrospectiva | American journal of clinical oncology | 3e | B | Neuropatia aguda e crônica: Menor peso corporal; Ausência de Neuropatia ou Diabetes preexistentes; Neuropatia aguda em 1 ciclo passado Neuropatia aguda: Sexo feminino; Idade mais jovem; Área de superfície corporal maior que 2m ² Neuropatia crônica: Maior IMC; Neuropatia persistente em 1 a 3 ciclos passados; Exposição cumulativa à Oxaliplatina medida por ciclo ou dose |
| Sugihara et al., 2012 ³⁶ | Coorte prospectiva | Cancer Medicine | 3e | B | Dose cumulativa de Oxaliplatina: Neuropatia G1 - 85mg/m ² em asiáticos e caucasianos; Neuropatia G2 - 405 a 782mg/m ² em asiáticos e 255 a 505 em caucasianos; Neuropatia G3 - 1526mg/m ² em asiáticos e 805 a 832mg/m ² em caucasianos; Populações caucasianas |
| Uwah et al., 2012 ³⁷ | Coorte retrospectiva | Clinical Colorectal Cancer | 3e | B | Dose cumulativa menor de Oxaliplatina, em pacientes com Diabetes: 220 - 554mg/m ² . Níveis séricos de Cálcio ligeiramente mais altos |
| Adams et al., 2011 ³⁸ | Ensaio clínico randomizado | The Lancet Oncology | 1c | A | Tratamento contínuo em detrimento do tratamento intermitente |
| Hill et al., 2010 ³⁹ | Coorte prospectiva | BMC Cancer | 3e | A | Atividade anormal e espontânea das fibras motoras de alta frequência por hiperexcitabilidade aguda do nervo motor induzida pela oxaliplatina, detectável no EMG nos dias 2 a 4 após o tratamento |
| Attal et al., 2009 ⁴⁰ | Coorte prospectiva | Pain | 3e | B | Neuropatia crônica: Sintomas evocados pelo frio com duração de 4 dias ou mais, a partir do ciclo 3 Neuropatia grave: Dor aumentada em resposta ao frio; Hiperalgisia térmica |
| Aprile et al., 2007 ⁴¹ | Coorte retrospectiva | Annals of Oncology | 3e | B | Perda de peso |
| Mattioli et al., 2005 ⁴² | Estudo multicêntrico | Annals of Oncology | 4c | B | Dose média cumulativa de Oxaliplatina: Grau 0 - 491mg/m ² ; Grau 1 - 792mg/m ² ; Graus 2 e 3 - 942mg/m ² |

| | | | | | |
|---------------------------------------|--|------------------------------|----|---|--|
| | de fase II | | | | |
| Krishnan et al., 2005 ⁴³ | Estudo transversal | Muscle & Nerve | 4c | B | Dose unitária de Oxaliplatina: 100mg/m ² , com dose cumulativa de 380mg/m ² a 2989mg/m ² |
| Giacchetti et al., 2000 ⁴⁴ | Ensaio clínico randomizado de fase III | Journal of Clinical Oncology | 1c | A | Dose cumulativa média para Neuropatia G2: 1100mg/m ² - 750 a 1650mg/m ² Infusão de Oxaliplatina maior ou menor que 6h |

Os estudos de Sugihara, et al³⁶, Mattioli, et al⁴² e Giacchetti, et al⁴⁴, evidenciam a associação de dose cumulativa com graus de gravidade da Neuropatia induzida por

Oxaliplatina. Desses, Sugihara, et al³⁶, ainda faz associação, da gravidade com a etnia populacional asiática e caucasiana.

A escala de desempenho funcional do *Eastern Cooperative Oncology Group* - ECOG, que avalia qualitativamente a habilidade física do paciente para lidar com os sintomas do diagnóstico e seu tratamento é mencionada em duas publicações que evidenciam o desenvolvimento da Neuropatia facilitado por graus maiores que 0-1 da escala ECOG^{20,31}.

O desenvolvimento agudo da Neuropatia, manifestado durante a infusão de Oxaliplatina, guarda características que sugerem maior potencial de predição da Neuropatia crônica, conforme apontado em seis artigos^{20,24,27,29,33,35}.

Soveri, et al²⁰, fazem referência ao grau de severidade de manifestação da Neuropatia aguda, enquanto Hsu, et al²⁴, e Alejandro, et al³⁵, apontam a ocorrência de Neuropatia aguda em ao menos um ciclo anterior, como preditor para desenvolvimento de Neuropatia crônica. Outros dois artigos mencionam apenas a ocorrência de Neuropatia aguda, sem demais referências qualitativas^{27,29}, e um artigo assinala um maior número de eventos neuropáticos agudos à ocorrência de Neuropatia crônica³³.

A influência do consumo de micronutrientes²³ e álcool³⁴, emergem como tema de variável clínica preditiva. A primeira faz referência ao menor consumo de Magnésio, especialmente em pacientes idosos, a partir dos 65 anos²³. A segunda, aponta o consumo de álcool como preditor de Neuropatia aguda³⁴.

Os estudos que se reportam à idade como fator de predição clínica da Neuropatia, em linhas gerais, se subdividem entre pacientes jovens e pacientes idosos^{24,26,31,34,35}. Hsu, et al²⁴, refere-se à idade mais jovem na ocorrência de Neuropatia, Vincenzi, et al³⁴, associam pacientes mais jovens à Neuropatia mais prolongada, enquanto Alejandro, et al³⁵, fazem associação com a ocorrência de Neuropatia aguda. Raphael, et al²⁶, abordam o recorte de 70 anos para ocorrência de Neuropatia e aponta idade superior à 70 anos, para reincidência de Neuropatia e Wang, et al³¹, assinalam a idade menor que 60 anos, como preditora de Neuropatia de grau elevado.

Alguns autores associam indicadores antropométricos à Neuropatia.^{24,30,31,35,41} Hsu, et al²⁴, fazem referência a uma maior superfície corporal. Para o IMC (Índice de Massa corpórea) como fator preditivo, Ottaiano, et al³⁰, consideram o índice maior que 30 e Wang, et al³¹ consideram a média do índice maior que 27. Outros autores se remetem ao peso do paciente, considerando o menor peso corporal³⁵ e associando a perda peso à preditividade⁴¹.

A estação mais fria do ano, o inverno é citado como o período mais preditivo para o

desenvolvimento da Neuropatia por Oxaliplatina^{24,32}. Sintomas evocados pelo frio,²⁸ com manifestações em ciclos específicos⁴⁰, foram relatados. Nesse sentido, houve alusão ao seu desenvolvimento no primeiro ciclo, como preditor para Neuropatia crônica²⁸ e sinalização para sintomas relatados a partir do terceiro ciclo, com duração de pelo menos quatro dias ou mais, também como preditor para Neuropatia crônica. Esse artigo também refere que a dor relatada ou aumentada em resposta ao frio, é preditora de Neuropatia grave⁴⁰.

Algumas publicações dividem-se diametralmente na enunciação dos sexos masculino e feminino para a predição da Neuropatia^{29,31,33,35}. Na associação com a Neuropatia crônica, menciona-se o sexo masculino,²⁹ assim como também o refere em associação à Neuropatia grave³³. O sexo feminino é sinalizado em associação com dormência mais grave ao longo do tempo³¹ e ainda, refere predição do sexo feminino para Neuropatia aguda³⁵.

Wang, et al³¹ apontam o uso de opioides como preditor de Neuropatia de grau elevado.

Níveis séricos de alguns eletrólitos são enunciados como fatores clínicos preditivos^{34,37}. Hipoalbuminemia e Hipomagnesemia são sinalizados como preditores de Neuropatia mais prolongada,³⁴ enquanto níveis séricos ligeiramente mais altos de Cálcio estão associados ao desenvolvimento da Neuropatia³⁷.

Está demonstrado que a frequência³⁸ e o tempo de infusão⁴⁴ da Oxaliplatina podem influenciar a predição de

Neuropatia. Na frequência, verifica-se que a Neuropatia se desenvolve em vigência de tratamento contínuo, em detrimento do tratamento intermitente³⁸. No tempo de infusão, aborda-se essa associação com o desenvolvimento da Neuropatia, à uma infusão maior ou menor que 6h⁴⁴.

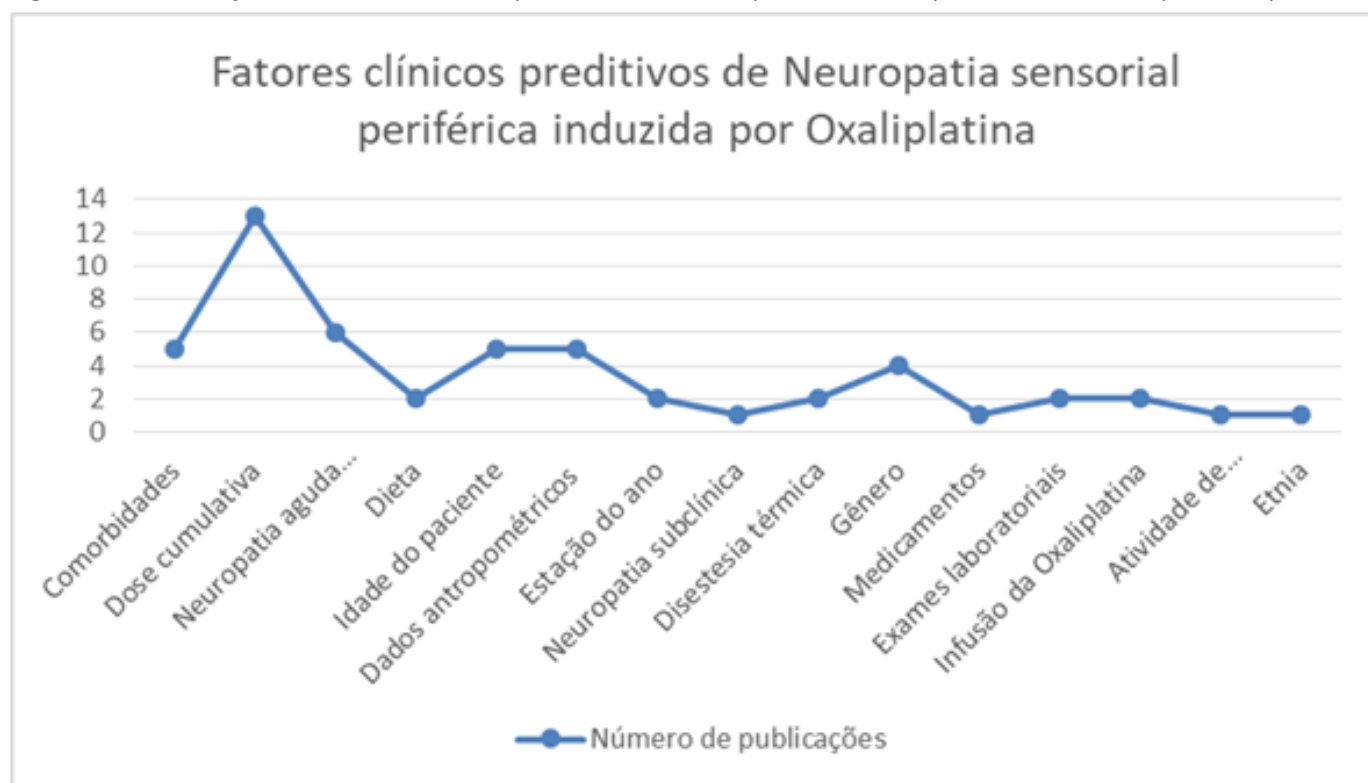
A eletromiografia é apontada com efetiva utilidade na predição da Neuropatia, quando realizada de 2 a 4 dias após o tratamento quimioterápico com Oxaliplatina, que implica em atividade anormal e espontânea das fibras motoras de alta frequência por hiper excitabilidade aguda do nervo motor³⁹.

A Neuropatia e seus graus de severidade são associados à grupos étnicos, de acordo com a dose cumulativa de Oxaliplatina, em asiáticos e caucasianos³⁶.

O grau de recomendação na série de estudos apresentados variou de 1C à 4C, com maior representatividade do grau 3E (20 artigos), a partir do ano 2007 e maior expressividade no ano 2016 (4 artigos). Os graus 1D e 3D, tiveram 1 artigo representativo cada um, e os graus 1C e 4C, tiveram 2 artigos representativos, cada um (Quadro2).

Os níveis de evidência mostram maior representatividade de publicações de nível B (19 artigos), sendo mais expressivas entre os anos 2016 e 2017 (3 artigos em cada ano). Já no nível A, o ano que foi mais expressivo foi 2019, com 2 artigos (Quadro 2).

Figura 2. Sumarização dos fatores clínicos preditivos de Neuropatia sensorial periférica induzida por Oxaliplatina.



Discussão

Esta revisão sistemática apresentou uma amostra consistente de artigos na área de Neuropatia sensorial periférica induzida por Oxaliplatina, dada a qualidade técnica da série de publicações analisadas, de acordo com a estratificação da CAPES, por meio do elevado fator de impacto, com 65% das publicações ocupando o estrato A. O alcance abrangente se dá pela compilação de estudos dos últimos 19 anos, desde que a Oxaliplatina começou a ser amplamente utilizada na terapêutica adjuvante e metastática para o tratamento quimioterápico do Câncer colorretal, cujo primeiro estudo de fase I, desenvolveu-se entre 1989 e 1990⁴⁵. A última revisão sistemática publicada sobre essa temática, data de 2017, reunindo 15 estudos⁴⁶.

Destaca-se que publicações em português não compuseram a seleção final desse estudo demonstrando a fragilidade de pesquisas preditivas

sobre essa temática no Brasil. Nota-se contudo, que desde o ano 2010 os estudos sobre predição da Neuropatia sensorial periférica induzida por Oxaliplatina têm sido frequentes e consecutivos, o que demonstra significativa preocupação da comunidade científica em delinear estratégias para o enfrentamento de sintomas tão potencialmente limitantes e incapacitantes.

A Diabetes configura-se na principal comorbidade preditora da Neuropatia, uma vez que seu curso clínico já envolve injúria de caráter neuropático e pode corroborar com manifestações de parestesia mais frequentes¹⁹ e/ou a desenvolverem em um período mais curto, em relação a um indivíduo glicêmico-competente²¹. Embora haja maior associação com o desenvolvimento da Neuropatia crônica³⁰, alguns estudos também a relacionam com a Neuropatia aguda.³⁵

Principal fator clínico preditivo envolvido com as manifestações sintomáticas da Neuropatia sensorial, está a dose cumulativa, com grande número de publicações referentes nesta revisão. A sinalização de acometimento clínico em ciclos intermediários, no ciclo 5, por exemplo, pode ser observada com dose cumulativa maior que 850mg/m²²². Dormência e entorpecimento também podem ser relatados³¹. Em linhas gerais, os estudos selecionados abrangem a faixa de considerável toxicidade neuropática periférica com níveis médios/medianos que variam de 780mg/m²²⁷, a 825mg/m²²⁵.

Neuropatia grave pode ser relatada em vigência de dose cumulativa de Oxaliplatina ao final do tratamento entre 284,5 a 1649,1mg/m²³³. Para pacientes diabéticos, esse intervalo de dose cumulativa tende a ser menor, para o início dos primeiros sintomas de desconforto neuropático, entre 220 - 554mg/m²³⁷. Graus de severidade no acometimento dos pacientes podem ser mensurados entre 0 e 3, de acordo com o CTCAE, e estão diretamente relacionados à dose cumulativa tão maior quanto os sintomas relatados: de 491mg/m² a 942mg/m²⁴².

Sabidamente importante para a continuidade do tratamento oncológico, e, não obstante, do tratamento quimioterápico, são as escalas de avaliação da performance do paciente, como a ECOG, à exemplo; cujos estudos relatam Neuropatia a longo prazo, para ECOG maior que 0²⁰ ou maior que 1³¹, onde, em ambos os casos, o paciente já experimenta maiores limitações motoras e de locomoção, em função do agravo diagnóstico.

Algumas publicações sinalizam eventos de Neuropatia aguda em, ao menos um ciclo anterior,

como preditores da Neuropatia crônica.³⁵ Nesse contexto, os sintomas agudos que assinalam alto risco de desenvolver neuropatia crônica podem ser identificados precocemente e auxiliar na tomada de decisões sobre a dose e, por sua vez, reduzir a neuropatia a longo prazo. A ocorrência em graus mais severos, de 2 a 4, pode predizer Neuropatia a longo prazo²⁰.

Foi demonstrado que a menor ingestão de Magnésio na dieta, especialmente em pacientes com 65 anos ou mais, corrobora no desenvolvimento da Neuropatia²³. Estudos de caráter nutricional apontam que as principais fontes alimentares de magnésio são os cereais integrais, vegetais folhosos verdes, espinafre, nozes, frutas, legumes e tubérculos, como a batata⁴⁷.

O etilismo crônico, por sua vez, potencializa a injúria neuropática que pode ser empregada em vigência do uso de Oxaliplatina³⁴, uma vez que a Neuropatia alcoólica se configura no distúrbio neurológico crônico mais comum relacionado ao etilismo. A etiologia pode estar relacionada ao efeito direto do álcool ou ser secundária às deficiências nutricionais⁴⁸.

Características demográficas e antropométricas descritas por alguns estudos foram associadas à Neuropatia periférica induzida por Oxaliplatina na neuropatia aguda e forma crônica ou persistente. Idade menor que 60 anos foi associada a uma maior duração da neuropatia³¹. De outro modo, idade maior que 70 anos, também obteve evidências de associação ao desenvolvimento da Neuropatia por Oxaliplatina²⁶.

A superfície corporal aumentada - maior que 2m² - tem sido assinalada para maior risco de

desenvolvimento da Neuropatia, sob as formas aguda e crônica^{24,35}, assim como o IMC a partir de 27, que sugere sobrepeso e obesidade grau I^{30,31}; dados todos que parecem implicar em maior dose administrada e conseqüentemente, maior distribuição plasmática, falando a favor de aumento da toxicidade. Um menor peso corporal³⁵, e a perda de peso⁴¹, foram descritos por dois estudos.

Quanto ao gênero, duas publicações revelaram maior risco para Neuropatia no sexo feminino,^{31,35} contrastadas pelo que foi evidenciado em dois outros estudos, referentes ao sexo masculino.^{29,33} As populações caucasiana e asiática foram comparadas quanto ao grau de toxicidade desenvolvido em função da dose cumulativa e observou-se maior tolerância da população asiática para desenvolvimento da Neurotoxicidade em relação à população caucasiana, que está susceptível ao desenvolvimento de Neuropatia G2, em vigência de uma dose cumulativa menor: 405x255mg/m²³⁶.

Um fator claramente deflagrador da sintomatologia da neurotoxicidade aguda à Oxaliplatina é a indução pelo ambiente frio, que pode estar relacionado com os achados de dois estudos, quanto ao clima, referenciando o inverno^{24,32}. Há que se considerar as características mundiais de padrão climático, para fazer a mesma afirmação em países tropicais, como o Brasil, que não possui inverno tão rigoroso e não exige, portanto, modificação de dose, conforme mencionam as publicações.

Acerca de interação medicamentosa, o uso de opioides foi associado à maior grau de severidade da Neuropatia³¹ e, não obstante, deve-se considerar o amplo emprego de tais drogas na terapêutica antiálgica desses pacientes.

A infusão de Oxaliplatina parece obter efeitos melhores sobre o desenvolvimento da Neurotoxicidade quando infundida de modo intermitente³⁸, ou ainda, no ponto *optimum* de 6h⁴⁴.

A eletromiografia (EMG) ainda se configura no padrão ouro para a detecção mais precoce possível de sinais de alteração de condução neural e excitabilidade, inclusive em padrões subclínicos²⁸. A atividade anormal e espontânea das fibras motoras de alta frequência por hiperexcitabilidade aguda do nervo motor induzida pela Oxaliplatina, pode ser detectável nos dias 2 a 4 após a infusão³⁹. Há que se considerar, porém, que seu uso não é alcançável em grande demanda pela população acometida, além de ser pouco acessível, desconfortável e examinador dependente; devendo ser recomendado em função do benefício clínico.

Conclusão

Conforme demonstrado nesta revisão sistemática acerca da preditividade clínica da Neuropatia sensorial periférica induzida por Oxaliplatina, obteve-se o mapeamento de 15 fatores preditivos. Estes, por sua vez, fornecem esclarecimentos sobre a fisiopatologia de tão importante toxicidade e o modo como as condições clínicas pré-existentes podem potencializar tal injúria neuropática. Além disso, corrobora com alternativas à abordagem de prevenção na Neuropatia sensorial por Oxaliplatina e na gestão das implicações à continuidade do tratamento.

Quanto às limitações desse estudo, destacam-se um grande número de estudos observacionais (21). Para fins de recomendações, ressalta-se a importância do desenvolvimento de estudos originais e de gerenciamento sintomatológico, com

instrumentos que permitam sua previsibilidade e uma vez instalada a Neuropatia, seu impacto na qualidade de vida dos pacientes com Câncer colorretal.

O Enfermeiro reúne prerrogativas respaldadas por força normativa, além de habilidade e competência, para identificar, acompanhar e mensurar através do CTCAE, as toxicidades inerentes ao tratamento quimioterápico, bem como sinalizá-las à equipe médica, para fins de ações que viabilizem a continuidade do tratamento, a manutenção do cuidado e a mitigação de complicações.

Referências

1. Torres M, Khan S, Duplanty M, et al. Raman and infrared studies of platinum-based drugs: cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, Nedaplatin, and Heptaplatin. *J Phys Chem A*. 2018; 122(34):6934-6952.
2. Galan-Ros J, Ramos-Arenas V, Conesa-Zamora P. Predictive values of colon microbiota in the treatment response to colorectal cancer. *Pharmacogenomics*. 2020; 21(14):138-145.
3. Muhammad IQ, Saba G. Awareness about intestinal cancer in university student. *Nov Approaches Cancer Study*. 2018; 1(3):95-97.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2020*. CA: Cancer J Clin. 2020; 70:7-3.
5. INCA. Instituto Nacional de Câncer. *Estatísticas de câncer*. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. <<https://www.inca.gov.br/>>. Accessed Oct. 2020.
6. Varadhachary GR, Hoff PM. Front-line therapy for advanced colorectal cancer: emphasis on chemotherapy. *Semin Oncol*. 2005; 32(supl. 9):40-42.
7. Hoff PM, Ellis LM, Abbruzzese JL. Monoclonal antibodies: the foundation of therapy for colorectal cancer in the 21st century? *Oncol (Huntingt)*. 2004; 18(6):736-741.
8. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 2004; 350:2343-2351.
9. Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18(16):2938-2947.
10. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2011; 128(3):682-90.
11. Boscato SC, Godoy MR, Heineck I. Xelox Versus Folfox no tratamento do câncer colorretal: Revisão de estudos farmacoeconômicos. [Xelox Versus Folfox in the treatment of colorectal cancer: Review of pharmacoeconomic studies]. *Value Health*. 2017; 20(9):A853-A943.
12. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Diagnostic approach to peripheral neuropathy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2008; 11(2):89-97.
13. Costa TC, Lopes M, Anjos ACY, Zago MMF. Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: revisão integrativa da literatura. *Rev Esc Enferm USP*. 2015; 49(2):335-45.
14. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol*. 2013; 24(2):454-462.
15. Wilson RH, Lehky T, Thomas RR, Quinn MG, Floeter MK, Grem JL. Acute oxaliplatin - induced peripheral nerve hyperexcitability. *J Clin Oncol*. 2002; 20(7):1767-1774.
16. National Cancer Institute. *Fact Book*. 2010. <<https://www.cancer.gov/about-nci/budget/fact-book/archive/2010-fact-book.pdf>>. Acesso em 10 jul 2020.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151(4):264-269.
18. Joanna Briggs Institute. *JBI approach to evidence-based healthcare*. 2014. <<http://joannabriggs.org/jbi-approach.html#tabbed-nav=Levels-of-Evidence>>. Acesso em 10 jul 2020.
19. Bano N, Ikram R. Effect of diabetes on neurological adverse effects and chemotherapy

- induced peripheral neuropathy in advanced colorectal cancer patients treated with different FOLFOX regimens. *Pak J Pharm Sci.* 2019; 32(1):249-253.
20. Soveri LM, Lamminmäki A, Hänninen UA, Karhunen M, Bono P, Osterlund P. Long-term neuropathy and quality of life in colorectal cancer patients treated with oxaliplatin containing adjuvant chemotherapy. *Acta Oncol.* 2019; 58(4):398-406.
21. Abdel-Rahman O. Impact of diabetes comorbidity on the efficacy and safety of FOLFOX first-line chemotherapy among patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of two phase-III studies. *Clin Transl Oncol.* 2019; 21(4):512-518.
22. Gebremedhn EG, Shortland PJ, Mahns DA. Variability of Oxaliplatin-Induced Neuropathic Pain Symptoms in Each Cycle and Its Implications on the Management of Colorectal Cancer Patients: A Retrospective Study in South Western Sydney Local Health District Hospitals, Sydney, Australia. *J Oncol.* 2019; 4828563.
23. Wesselink E, Winkels RM, Van Baar H, et al. Dietary intake of magnesium or calcium and chemotherapy-induced peripheral neuropathy in colorectal cancer patients. *Nutrients.* 2018; 10(4): 398-402.
24. Hsu SY, Huang WS, Lee SH, et al. Incidence, severity, longitudinal trends and predictors of acute and chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in Taiwanese patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer Care.* 2019; 28(2):e12976.
25. Cassinello J, Serrano C, De Mon MA. Clinical and neurophysiologic prospective study with time-event and long-term analysis of the chronic neurotoxicity associated with oxaliplatin in patients with colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol.* 2017; 35(15):e15150-e15150.
26. Raphael MJ, Fischer HD, Fung K. Neurotoxicity outcomes in a population-based cohort of elderly patients treated with adjuvant oxaliplatin for colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2017; 16(4):397-404.
27. Palugulla S, Thakkar DN, Kayal S, Narayan SK, Dkhar SA. Association of Voltage-Gated Sodium Channel Genetic Polymorphisms with Oxaliplatin-Induced Chronic Peripheral Neuropathy in South Indian Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18:3157-3165.
28. Reddy SM, Vergo MT, Paice JA, et al. Quantitative sensory testing at baseline and during cycle 1 oxaliplatin infusion detects subclinical peripheral neuropathy and predicts clinically overt chronic neuropathy in gastrointestinal malignancies. *Clin Colorectal Cancer.* 2016; 15(1):37-46.
29. Tanishima H, Tominaga T, Kimura M, Maeda T, Shirai Y, Horiuchi T. Hyperacute peripheral neuropathy is a predictor of oxaliplatin-induced persistent peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2017; 25(5):1383-1389.
30. Ottaiano A, Nappi A, Tafuto S, et al. Diabetes and body mass index are associated with neuropathy and prognosis in colon cancer patients treated with capecitabine and oxaliplatin adjuvant chemotherapy. *Oncology.* 2016; 90(1):36-42.
31. Wang XS, Shi Q, Dougherty PM, et al. Prechemotherapy touch sensation deficits predict oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer. *Oncology.* 2016; 90(3):127-135.
32. Altaf R, Brixen AL, Kristensen B, Nielsen SE. Incidence of cold-induced peripheral neuropathy and dose modification of adjuvant oxaliplatin-based chemotherapy for patients with colorectal cancer. *Oncology.* 2014; 87(3):167-172.
33. Velasco R, Bruna J, Briani C, et al. Early predictors of oxaliplatin-induced cumulative neuropathy in colorectal cancer patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014; 85(4):392-398.
34. Vincenzi B, Frezza AM, Schiavon G, et al. Identification of clinical predictive factors of oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in colorectal cancer patients treated with adjuvant Folfox IV. *Support Care in Cancer.* 2013; 21(5):1313-1319.
35. Alejandro L, Behrendt CE, Chen K, Openshaw H, Shibata S. Predicting acute and persistent neuropathy associated with oxaliplatin. *Am J Clin Oncol.* 2013; 36(4):331-336.
36. Sugihara K, Ohtsu A, Shimada Y, et al. Analysis of neurosensory adverse events induced by FOLFOX 4 treatment in colorectal cancer patients: a comparison between two Asian

- studies and four Western studies. *Cancer Med.* 2012; 1(2):198-206.
37. Uwah AN, Ackler J, Leighton Jr JC, Pomerantz S, Tester W. The effect of diabetes on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Clin Colorectal Cancer.* 2012; 11(4):275-279.
38. Adams RA, Meade AM, Seymour MT, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol.* 2011; 12(7):642-653.
39. Hill A, Bergin P, Hanning F, et al. Detecting acute neurotoxicity during platinum chemotherapy by neurophysiological assessment of motor nerve hyperexcitability. *BMC Cancer.* 2010; 10(1):451-456.
40. Attal N, Bouhassira D, Gautron M, et al. Thermal hyperalgesia as a marker of oxaliplatin neurotoxicity: a prospective quantified sensory assessment study. *PAIN®.* 2009; 144(3):245-252.
41. Aprile G, Ramoni M, Keefe D, Sonis S. Acute toxicities in colorectal cancer (CRC) patients undergoing chemotherapy (CT): Clustering and cycle-to-cycle prediction by means of Bayesian analysis. In: *Annals of Oncology*, v. 18, pp. 12. Great Clarendon ST, Oxford OX2 6DP, England: Oxford Univ Press. 2007.
42. Mattioli R, Massacesi C, Recchia F, et al. High activity and reduced neurotoxicity of bifractionated oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin for elderly patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2005; 16(7):1147-1151.
43. Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. *Muscle Nerve.* 2005; 32(1):51-60.
44. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18(1):136-140.
45. Extra JM, Espie M, Calvo F, Ferme C, Mignot L, Marty M. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990; 25:299-303.
46. Pulvers JN, Marx G. Factors associated with the development and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: a systematic review. *Asia-Pac J Clin Oncol.* 2017; 13:345-55.
47. Volpe SL. Magnesium in disease prevention and overall health. *Adv Nutr.* 2013; 4(3):378S-83S.
48. Aminoff MJ. *Neurology and General Medicine.* 4th. ed. New York: Churchill Livingstone. 2007.