



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Centro de Bioética

Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia

Marta Henriques Pestana Oliveira

Novembro'2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Centro de Bioética

Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia

Marta Henriques Pestana Oliveira

Orientado por:

Dr. Paulo Reis Pina

Novembro'2017

Resumo

A Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia (CIPN) é uma síndrome causada pela deterioração do sistema nervoso periférico resultante da acção de determinados grupos de agentes quimioterápicos onde se incluem os compostos de platina, os taxanos, os vinca-alcalóides, a talidomida e o bortezomib. A CIPN é dose-dependente e os mecanismos fisiopatológicos associados, complexos e ainda pouco conhecidos, diferem de acordo com os agentes utilizados, não sendo conhecido um mecanismo único. De igual modo, o quadro clínico e a sua gravidade variam de acordo com o agente utilizado, sendo na maioria das vezes um quadro clínico predominantemente de natureza sensorial. O tratamento e a prevenção da CIPN mantêm-se um desafio para os profissionais de saúde, uma vez que as opções terapêuticas e preventivas são, ainda, muito limitadas. A CIPN é considerada, pelos doentes, como um dos efeitos adversos associados à quimioterapia mais difícil de tolerar, tendo um grande impacto na sua qualidade de vida quer a nível físico, quer a nível psicológico. Pretende-se, por isso, com esta revisão obter uma visão geral da CIPN e das suas características clínicas e, acima de tudo, perceber de que forma é que esta patologia afecta a qualidade de vida dos doentes visto que esta é uma componente ainda pouco estudada.

Palavras-Chave: Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia; Agentes Quimioterápicos; Qualidade de Vida;

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) is a syndrome caused by the deterioration of the peripheral nervous system resulting from the action of certain groups of chemotherapeutic agents including platinum compounds, taxanes, vinca alkaloids, thalidomide and bortezomib. The CIPN is dose-dependent and the associated pathophysiological mechanisms, which are complex and not very well known, differ according to the agents used, not being known only one mechanism. Similarly, the pathophysiological mechanisms, the clinical features and its severity vary according to the agent used, being in most cases a predominantly sensorial neuropathy. The treatment and prevention of the CIPN remains a challenge for health professionals, since the therapeutic and preventive options are still very limited. CIPN is considered by patients to be one of the adverse effects associated with chemotherapy that is harder to tolerate and has a major impact on their quality of life, both physically and psychologically. The purpose of this review is to obtain an overview of the CIPN and its clinical characteristics and, above all, to understand how this syndrome affects the patients' quality of life, since this is a component that has not been studied quite well.

Keywords: Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy; Chemotherapeutic Agents; Quality of Life;

Índice

Lista de Tabelas e Figuras.....	5
Introdução.....	6
Neuropatia Induzida pela Quimioterapia.....	8
1. Agentes Quimioterápicos e respectivos Mecanismos Fisiopatológicos.....	8
1.1 Compostos de Platina.....	8
1.2 Taxanos.....	9
1.3 Vinca-Alcalóides.....	9
1.4 Talidomida.....	9
1.5 Bortezomib.....	10
2. Quadro Clínico.....	10
2.1 Sintomas Sensoriais.....	11
2.2 Sintomas Motores.....	11
2.3 Sintomas Autonómicos.....	12
3. Efeitos a Longo Prazo.....	12
4. Diagnóstico.....	13
5. Prevenção.....	13
6. Tratamento.....	13
7. Impacto na Qualidade de Vida.....	14
Conclusão.....	16
Agradecimentos.....	17
Bibliografia.....	18
Anexos.....	21

Lista de Tabelas e Figuras

Tabela 1 – Características Clínicas, putativos mecanismos e evolução provável de cada Agente Quimioterápico;

Tabela 2 – Sintomas da CIPN;

Tabela 3 – Exame Objectivo de acordo com o Agente Quimioterápico;

Tabela 4 – Exame Objectivo;

Tabela 5 – Escalas de Classificação da CIPN;

Tabela 6 – Escalas de Avaliação de Dor Neuropática;

Tabela 7 – Tratamentos propostos para a CIPN;

Tabela 8 – Analogias utilizadas pelos doentes para descrever os sintomas da CIPN;

Figura 1 – Representação Esquemática do Sistema Nervoso Periférico;

Figura 2 – Impacto na Qualidade de Vida dos doentes;

Introdução

O número de sobreviventes de cancro tem vindo a aumentar nos últimos anos devido à evolução e melhoramento das estratégias terapêuticas implementadas bem como a sua respectiva eficácia. Torna-se, por isso, da maior importância prestar atenção aos efeitos adversos e aos efeitos a longo prazo que estão associados ao tratamento das neoplasias. ^{[2], [6]}

A quimioterapia continua a ser uma das principais possibilidades de tratamento de vários tipos de neoplasia apresentando, no entanto, e tal como todas as terapêuticas, variados efeitos adversos, sendo um deles a neurotoxicidade associada a determinados agentes quimioterápicos. ^[3] A Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia (CIPN) é definida pela presença de sinais e sintomas que resultam da disfunção dos nervos periféricos (somáticos/autónomos) provocada pela deterioração do sistema nervoso periférico resultante da acção de determinados grupos de agentes quimioterápicos tais como: os compostos de platina, os taxanos, os vinca-alcalóides, a talidomida e o bortezomib. ^[1]

A CIPN é uma patologia complexa não se conhecendo, ainda, um mecanismo fisiopatológico único que consiga explicar o quadro clínico associado. Existem vários mecanismos propostos que variam de acordo com o agente utilizado. Sabe-se que a CIPN é dose-dependente e poderá manifestar-se semanas a meses após o início do tratamento, sendo comum que os sintomas se manifestem entre o primeiro e o terceiro ciclos de quimioterapia. Geralmente é uma neuropatia de natureza sensorial, apesar de ser possível a existência de sinais e/ou sintomas de origem motora ou autonómica. ^{[5], [7], [8]} Apesar dos sintomas se mostrarem, na maioria das vezes, reversíveis após o término do tratamento com quimioterapia, existem casos em que os sintomas poderão ser parcialmente reversíveis, estando presentes durante anos e afectando, conseqüentemente, a qualidade de vida (QDV) dos doentes. ^[5]

Estima-se que a prevalência da CIPN entre os doentes submetidos a quimioterapia seja de 68,1% no primeiro mês após o fim do tratamento, 60,0% ao terceiro mês e 30,0% após o sexto mês. ^[5]

Não obstante a existência de numerosos estudos realizados para investigar a CIPN, o seu tratamento e prevenção mantêm-se um desafio, uma vez que as opções de tratamento e estratégias de prevenção existentes são limitadas. A CIPN acabou por se tornar uma das causas primárias responsável pela redução das doses dos agentes utilizados na quimioterapia ou pela interrupção e atraso no início dos tratamentos devido

aos seus sintomas, difíceis de tolerar e de tratar, afectando desta forma a eficácia dos tratamentos, sobrevida dos doentes e a sua QDV. [3]

Esta revisão tem como objectivo principal sintetizar a informação existente acerca da CIPN criando uma visão geral sobre o tema onde se inclui: a apresentação clínica da patologia, os principais agentes quimioterápicos associados à CIPN e respectivos mecanismos fisiopatológicos propostos até à actualidade, técnicas e ferramentas de diagnóstico, tratamento e prevenção. Para além disso, pretende-se com esta revisão explorar o impacto desta patologia na QDV dos doentes, uma vez que é uma componente ainda escassamente estudada.

Neuropatia Induzida pela Quimioterapia

1. Agentes Quimioterápicos associados à CIPN e respectivos Mecanismos Fisiopatológicos

Os compostos de platina, os taxanos, os vinca-alcalóides, a talidomida e o bortezomib estão entre os fármacos antineoplásicos mais utilizados como primeira linha de tratamento nas mais diversas neoplasias. ^[9]

Os mecanismos pelos quais cada fármaco pertencente aos grupos de antineoplásicos acima mencionados se relacionam com a fisiopatologia associada à CIPN têm sido extensivamente estudados, no entanto, devido à sua complexidade estes mecanismos não estão completamente esclarecidos e comprovados. ^[6] Estudos demonstraram que os mecanismos fisiopatológicos associados à CIPN diferem de acordo com o agente ou combinação de agentes utilizados, uma vez que os agentes utilizados nos tratamentos de quimioterapia apresentam propriedades e estruturas químicas diferentes. Estas diferenças estruturais resultam numa distinção no que diz respeito à gravidade do quadro clínico e incidência da CIPN induzida por cada agente quimioterápico. De notar ainda, que a gravidade do quadro é, na maioria dos casos, dose-dependente. ^[10]

1.1 Compostos de Platina

Os compostos de platina como a cisplatina, a carboplatina e a oxaplatina são utilizados como antineoplásicos há mais de 40 anos. ^[1] Este grupo de agentes tem como principal alvo os gânglios da raiz dorsal, uma vez que estes são um alvo fácil por não se encontrarem protegidos pela barreira hematoencefálica e sendo, por isso, susceptíveis aos efeitos tóxicos associados aos compostos de platina. ^[6]

Actuam interagindo com o DNA formando ligações que resultam na apoptose das células cancerígenas. ^[9] Estas ligações alteram a estrutura do DNA promovendo alterações ao nível da cinética do ciclo celular que resultam numa tentativa de reentrada por parte dos neurónios presentes nos gânglios da raiz dorsal no ciclo celular culminando na sua apoptose. ^[10]

Um segundo mecanismo proposto sugere o envolvimento de processos de stress oxidativo e disfunção mitocondrial como desencadeadores do processo de apoptose neuronal. ^{[9], [10]}

Entre os doentes tratados com compostos de platina a CIPN mostrou-se com maior gravidade nos doentes em que foram utilizadas a cisplatina ou a oxaplatina. ^[10]

1.2 Taxanos

A classe dos taxanos, à qual pertencem o paclitaxel e o docetaxel, exerce o seu efeito através da sua ligação aos microtúbulos das células durante o ciclo celular. [6] A perda de despolimerização dos microtúbulos tem como consequência a paragem do processo mitótico durante a fase G2/M do ciclo celular contribuindo, desta forma, para a morte celular por apoptose das células cancerígenas. [6], [9]

Os taxanos são extremamente eficazes contra as células em proliferação, no entanto, os neurónios (que não são células em divisão) são igualmente afectados pela sua acção através de um mecanismo que não é totalmente conhecido. [9] Há uma reconfiguração dos microtúbulos dos axónios com consequente reconfiguração do axónio que inclui alteração do seu comprimento, orientação e distribuição. Ao existir uma reconfiguração e alteração da estrutura do axónio existe interferência no que diz respeito ao transporte axonal. [10]

Os doentes desenvolvem uma neuropatia essencialmente sensorial associada à degeneração axonal que se manifesta com perda sensorial, parestesias e ocasionalmente dor. [9]

1.3 Vinca-Alcalóides

Os vinca-alcalóides, onde se inclui a vincristina, actuam, à semelhança dos taxanos, ao nível dos microtúbulos durante o ciclo celular. Esta classe de agentes apresenta uma alta afinidade com a α -tubulina e com a β -tubulina [9] presente nos microtúbulos interferindo com a sua estrutura e resultando, em última instância, na morte celular. [6]

Apesar de não atravessarem a barreira hematoencefálica, afectam os nervos periféricos actuando localmente e alterando a estrutura dos axónios. A alteração da estrutura dos axónios culmina na alteração do transporte axonal. [1]

Contrariamente aos taxanos, a neuropatia induzida pelos vinca-alcalóides é de natureza sensorial e motora e não apenas sensorial. [1], [9]

1.4 Talidomida

A talidomida foi introduzida no tratamento do mieloma múltiplo em 1999 e tornou-se, desde então, um dos fármacos de primeira linha nos mais variados protocolos. [6]

Os seus mecanismos antineoplásicos específicos, assim como os mecanismos que conduzem à neurotoxicidade e consequentemente à neuropatia periférica, não são ainda totalmente conhecidos. [6], [10] Foram propostos diversos mecanismos possíveis ao longo dos anos, tais como: a imunomodulação, a modulação de citocinas e a inibição da angiogénese. [10]

Com o decorrer dos anos tem aumentado o número de relatórios a reportar um aumento da gravidade dos quadros de neuropatia induzida pela talidomida à medida que o seu uso aumenta. [1]

A neuropatia periférica associada pela talidomida é, geralmente, de natureza sensorial ou sensoriomotora. [6]

1.5 Bortezomib

O Bortezomib é um derivado policíclico do ácido borónico e exerce a sua função ao inibir a subunidade 26S do ribossoma prevenindo a degradação proteica, culminando na interrupção do ciclo celular e, consequentemente, apoptose celular. [6], [10]

Outro mecanismo proposto é a inibição do NF- κ B por parte do bortezomib que resulta num aumento de TNF- α e de produção de espécies de oxigénio, ambos associados, segundo a evidência científica, a dor neuropática. [6]

A neuropatia associada ao bortezomib é, na maioria dos casos, sensorial e responsável por quadros de dor neuropática severa que requerem modificação do tratamento ou mesmo a sua interrupção. [1]

Existem outros mecanismos fisiopatológicos propostos associados aos agentes específicos de cada classe de fármacos acima mencionadas e que ainda se encontram sob investigação e aguardam futura confirmação científica. Estes mecanismos encontram-se mencionados na Tabela 1 que se encontra em anexo.

2. Quadro Clínico

Os agentes utilizados na quimioterapia podem afectar qualquer parte do sistema nervoso periférico, o músculo ou mesmo o sistema nervoso central. No entanto, o padrão mais previsível e comum é o padrão polineuropático que se caracteriza, na maioria das vezes, por ser distal e simétrico. [1]

Os sintomas podem classificar-se em sensoriais, motores e autonómicos (Figura 1) ou em positivos e negativos (Tabela 2). Os sintomas costumam manifestar-se entre o

primeiro e o terceiro ciclo de quimioterapia, sendo que a gravidade depende da dose e do agente utilizado. [5], [7], [8], [20]

2.1 Sintomas Sensoriais

Os sintomas sensoriais predominam, na grande maioria dos doentes, na fase inicial da CIPN. Geralmente a CIPN manifesta-se, inicialmente, por parestesias, disestesias, alterações sensitivas (vibração, temperatura e propriocepção) e dor neuropática. [7], [20] Numa primeira fase estes sintomas surgem distalmente nas extremidades dos membros superiores e inferiores e evoluem apresentando, gradualmente, uma distribuição mais proximal e simétrica resultando no padrão em “luva e meia” muito característico desta patologia. [20]

A dor neuropática intensa que afecta uma parte dos doentes é, muitas vezes, difícil de tratar. Este tipo de dor torna-se de difícil descrição para os doentes, sendo que acaba por ser mencionada como uma sensação de queimadura, uma dor pulsante e intermitente ou uma dor tipo moinha. Ocasionalmente, os doentes descrevem episódios de dor causada por estímulos sensoriais que não causavam dor previamente (alodinia). [7], [1]

Um estudo recente, realizado na população portuguesa (N=371), reportou uma incidência de cerca de 32% de dor neuropática em doentes oncológicos seguidos na consulta de dor. Foram identificados oito factores preditores de dor com componente neuropática, a saber: localização na pelve e períneo, duração prolongada, intensidade da dor, cirurgia recente ou quimioterapia, uso de um ou mais adjuvantes analgésicos e presença de dor episódica. [40]

2.2 Sintomas Motores

O défice motor tem início nas extremidades distais superiores e inferiores e segue a mesma distribuição em “luva e meia” descrita na neurotoxicidade de natureza sensorial.

A neurotoxicidade motora resulta numa diminuição da força dos grupos musculares das extremidades distais superiores e inferiores com consequente perda de função. O quadro mais comum é a diminuição da força muscular durante a dorsiflexão das extremidades distais inferiores que resulta na síndrome do pé pendente. [7]

Os reflexos tendinosos, especialmente na zona do tornozelo, encontram-se reduzidos ou mesmo ausentes. [1], [7]

Os estudos demonstraram que em doentes com CIPN dolorosa existe uma dificuldade acrescida no que diz respeito a actividades que requerem a motricidade fina,

os doentes apresentavam dificuldades em actividades básicas do dia-a-dia como, por exemplo, escrever, virar as páginas de livros ou jornais ou abotoar camisas. ^{[1], [7]}

2.3 Sintomas Autonómicos

Os sintomas autonómicos resultantes da toxicidade dos agentes quimioterápicos são relativamente infrequentes, no entanto, existe uma grande variedade de sintomas e sinais descritos que resultam da toxicidade autonómica. ^[7]

Nesta categoria de sintomas autonómicos incluem-se a hipotensão ortostática que pode levar a episódios de síncope e quadros de anidrose, normalmente distal e que progride medialmente. Alguns doentes reportam produção excessiva de suor na região da nuca e pescoço. Outros sinais e sintomas que resultam da toxicidade autonómica incluem arritmias, secura das mucosas, dismotilidade gastrointestinal (que se manifesta clinicamente por quadros de diarreia alternados por quadros de obstipação). Uma parte dos doentes descreve disfunções ao nível do tracto urinário e, no caso dos doentes do sexo masculino, disfunção erétil. ^{[1], [7]}

Como já foi referido o quadro clínico e a gravidade do mesmo depende do agente que é utilizado no esquema de quimioterapia. Tendo isto em conta, é da maior relevância caracterizar o quadro clínico e a sua evolução, de acordo com o agente quimioterápico utilizado, sendo possível consultar esta descrição mais pormenorizada na Tabela 3 apresentada em anexo.

No exame objectivo (Tabela 4) os doentes apresentam diminuição da percepção sensorial respeitante ao tato, vibração e temperatura. ^{[2], [7]} Os reflexos tendinosos das extremidades dos membros inferiores e superiores encontram-se diminuídos ou ausentes e os testes de coordenação, como a prova dedo-nariz e o teste de Romberg, poderão encontrar-se alterados em doentes que apresentem diminuição da propriocepção. ^[2]

3. Efeitos a Longo Prazo:

O interesse pelos efeitos adversos que persistem durante anos ou que se manifestam tardiamente tem vindo a aumentar à medida que o número de sobreviventes de cancro aumenta. ^{[2], [6]} Os efeitos adversos mais comuns, e que se manifestam numa fase mais tardia, vários meses ou mesmo anos após o término do tratamento, incluem:

vários tipos de neuropatia periférica, síndromes de dor neuropática, fasciculações, alterações do olfacto e paladar e Síndrome de Raynaud. [2]

4. Diagnóstico

O diagnóstico da CIPN baseia-se, essencialmente, na informação recolhida da história clínica e nos achados do exame objectivo. Poderá ser confirmada, posteriormente, recorrendo a ferramentas ou técnicas de diagnóstico específicas onde se incluem: medição da velocidade de condução dos nervos sensoriais e motores, medição do potencial de acção dos nervos sensoriais e medição do potencial de acção dos músculos. Poder-se-á recorrer ainda a técnicas de electromiografia. [2], [20]

De forma a classificar a gravidade dos sintomas que caracterizam a CIPN foram desenvolvidas escalas que poderão ser consultadas pelos clínicos e que estão mencionadas na Tabela 5 e Tabela 6 em anexo. [1]

5. Prevenção

Actualmente não se conhecem agentes ou estratégias preventivas com eficácia comprovada e que possam ser recomendadas na prevenção da CIPN em pacientes com cancro e que se encontram sob tratamento com agentes neurotóxicos. [22]

6. Tratamento

O tratamento da CIPN é um desafio, uma vez que as opções terapêuticas disponíveis são limitadas. As estratégias terapêuticas diferem e dependem se o quadro clínico é de natureza aguda ou se, pelo contrário, é um quadro crónico. Num cenário agudo de CIPN a hipótese de descontinuar a quimioterapia ou reduzir a dose dos agentes neurotóxicos utilizados deverá ser ponderada de acordo com a gravidade dos sintomas. [21] Em pacientes que sofrem de CIPN já estabelecida, em que a redução ou interrupção do tratamento não é suficiente, a evidência científica recomenda o uso de duloxetina de forma a diminuir os sintomas. [21], [22], [23]

Apesar de existirem outras opções disponíveis para o tratamento da CIPN estabelecida há necessidade de que estas terapêuticas sejam cientificamente comprovadas de forma a ser conhecida e confirmada a sua eficácia, utilidade e toxicidade associadas. (Tabela 7) [5]

Uma vez que, até à data, não existe evidência científica que comprove a eficácia ou permita estudar de forma pormenorizada e criteriosa os efeitos adversos das

terapêuticas mencionadas (Tabela 7), estas não deverão ser recomendadas aos doentes a não ser que estes sejam informados da ausência de evidência científica que suporte o seu uso. [22]

No estudo português recente atrás mencionado, 59.2% dos doentes oncológicos tinha realizado tratamento com quimioterapia nos últimos 30 dias. Os doentes que apresentavam dor neuropática (n=120) estavam medicados com opioides (100%) e adjuvantes, dos quais: antiepilépticos (52.5%), benzodiazepinas (27.5%), corticóides (16.7%) e antidepressivos (13.3%), sendo que 73.3% tomavam mais do que um adjuvante. [40]

7. Impacto na Qualidade de Vida:

O principal objectivo dos tratamentos dirigidos a neoplasias é garantir a sobrevivência dos doentes. Desta forma, a prevalência e a gravidade dos efeitos adversos associados ao tratamento do cancro, como é o caso da CIPN, acabam por passar para segundo plano. A CIPN acaba por ser pouco valorizada pelos clínicos ou é considerada um risco reconhecido e garantido que não pode ser evitado. No entanto, é importante reconhecer que a sobrevivência associada ao sofrimento e a uma reduzida QDV não deverá ser aceite e não é o objectivo pretendido. [24]

Na grande maioria das vezes, os doentes consideram que o impacto da CIPN na sua QDV assim como o impacto dos efeitos a longo prazo nas actividades básicas do seu dia-a-dia são muitas vezes subestimados. [10] Estudos revelaram que a CIPN foi considerada por alguns clínicos como sendo uma patologia de menor prioridade quando comparada com o diagnóstico de cancro e outros sintomas. [3], [25], [26]

A CIPN é considerada pelos doentes como um dos efeitos adversos mais severos associados à quimioterapia e um dos mais difíceis de descrever, sendo que a maioria dos doentes sente necessidade de recorrer a analogias de forma a conseguirem descrever os seus sintomas. (Tabela 8) [25]

A evidência demonstrou que a CIPN moderada a grave é responsável por efeitos deletérios com grande impacto nas vidas dos doentes, seja na vida doméstica, no emprego, na vida social ou em actividades de lazer. (Figura 2) [3], [25-29]

Sintomas como a dormência, o formigueiro, redução da sensibilidade ao tacto e a dor são responsáveis por limitações físicas que acabam por dificultar tarefas como abotoar camisas, colocar jóias, utilizar os comandos de televisão, costurar e virar as páginas de jornais, livros ou revistas. [3], [25], [28]

Muitos doentes experienciaram dificuldades funcionais em actividades que incluíam estar de pé, andar, subir e descer escadas, abrir recipientes, conduzir, praticar exercício físico e realização de limpezas. [3], [25], [27-29] Associados ao facto de não serem capazes de realizar tarefas e actividades que antes faziam parte do seu dia-a-dia e que se mostravam fáceis de realizar, foram descritos pelos doentes sentimentos de frustração, vergonha, necessidade de isolamento, ansiedade e depressão. [3], [26], [29] Sintomas como dormência e dor intensa induzidas pela CIPN foram associados a dificuldades em adormecer e distúrbios do sono. [28]

Grande parte dos doentes refere, ainda, que a sua vida social foi igualmente afectada devido aos sintomas induzidos pela CIPN, uma vez que, os doentes, apresentavam dificuldades na deslocação até aos locais de convívio ou estariam preocupados com o facto de os sintomas poderem ser visíveis. [3], [25], [28]

Em Portugal a evidência demonstra que os doentes oncológicos com dor neuropática (versus aqueles sem neuropatia dolorosa) têm grande impacto na esfera social, mencionando dificuldade em relacionar-se com as outras pessoas ($p=0.008$) e níveis elevados de ansiedade ($p=0.033$). [40]

Torna-se urgente que se preste atenção e que se perceba de que forma a CIPN afecta a QDV dos doentes, não só no que diz respeito às limitações físicas que provoca, mas também ao seu impacto na saúde mental. Para isso, é necessário que sejam realizados mais estudos que incluam os testemunhos dos doentes, de forma a ser possível quantificar o impacto na sua QDV e desenvolver estratégias que permitam evitar a CIPN e a gravidade do quadro clínico.

Conclusão

Em tom de conclusão, após a realização desta revisão torna-se evidente que a CIPN é uma patologia complexa e ainda pouco conhecida.

Até à data não se conhece um mecanismo fisiopatológico único que permita explicar os processos que conduzem à neurotoxicidade associada a determinados agentes quimioterápicos. É imperativa a realização de mais estudos e ensaios clínicos que permitam conhecer a exacta fisiopatologia da CIPN. Ao conhecer com exactidão os mecanismos fisiopatológicos, será possível desenvolver estratégias mais eficazes de reconhecimento e prevenção da CIPN.

No que diz respeito ao tratamento existe a necessidade de conduzir e finalizar ensaios clínicos que comprovem, através da evidência científica, qual ou quais as terapêuticas mais eficazes e com melhor rácio risco/benefício. Desta forma será possível pugnar por uma melhoria do quadro sintomático e consequente melhoria da QDV dos doentes afectados pela CIPN.

Para finalizar, é essencial que se investigue, de forma criteriosa e pormenorizada, o impacto desta patologia na QDV dos doentes na Europa e, particularmente, no nosso país, uma vez que, os estudos existentes e realizados até à data traduzem a realidade da população dos Estados Unidos da América, tornando-se difícil extrapolar estes resultados e aplicá-los à população Europeia e, neste caso, à população Portuguesa.

Agradecimentos

A realização da presente revisão só foi possível com o apoio e colaboração de todas as pessoas aqui mencionadas e às quais mostro a minha gratidão:

Ao Dr. Paulo Reis Pina, o orientador deste Trabalho Final do Mestrado Integrado em Medicina, por me ter ajudado na escolha do tema, pela disponibilidade e rapidez de resposta às minhas dúvidas, por ajudar a melhorar e a enriquecer esta revisão e por ser uma grande inspiração para mim.

Aos meus pais por tornarem todo este percurso académico possível, por me apoiarem em todas as minhas decisões e por darem a sua opinião sincera sempre que é necessário.

Ao Tiago Reis, pelas críticas construtivas, pela partilha da sua experiência no que diz respeito a teses de mestrado e pelo apoio incondicional ao longo de todo o meu percurso.

Por fim, queria dedicar este trabalho final ao meu avô, António Manuel Oliveira.

Bibliografia

1. Gutiérrez, G. G., Sereno, M., Miralles, A., & Casado, E. C. (2010). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies. *Clin Transl Oncol*, 12:81-91.
2. Grisold, W., Cavaletti, G., & Windebank, A. J. (2012). Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment and prevention. *Neuro-Oncology*, 14: 45-54.
3. Tanay, M., Armes, J., & Ream, E. (2016). The experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adult cancer patients: a qualitative thematic synthesis. *European Journal of cancer care*, DOI: 10.1111/ecc. 12443.
4. Seretny, M., Currie, G. L., Sena, E. S., Ramnarine, S., Grant, R., MacLeod, M. R., . . . Fallon, M. (2014). Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *IASP*, 155: 2461-2470.
5. Pachman, D. R., Barton, D. L., Swetz, K. M., & Loprinzi, C. L. (2012). Troublesome symptoms in cancer survivors: Fatigue, Insomnia, Neuropathy, and Pain. *J Clin Oncol*, 30:3687-3696.
6. Addington, J., & Freimer, M. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding. *F1000Research*, DOI: 10.12688/f1000research.8053.1.
7. Izycki, D., Niezgoda, A. A., Kazmierczak, M., Piorunek, T., Izycka, N., Karaszewska, B., & Markwitz, E. N. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy - diagnosis, evolution and treatment. *Ginekologia Polska*, 516-521.
8. Glare, P. A., Davies, P. S., Finlay, E., Gulati, A., Lemanne, D., Moryl, N., Syrjala, K. L. (2014). Pain in Cancer Survivors. *J Clin Oncol*, 32:1739-1747.
9. Carozzi, V. A., Canta, A., & Chiorazzi, A. (2014). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms. *Neuroscience Letters*, 90-107.
10. Cavaletti, G., & Marmiroli, P. (2010). Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurol.*, 6:657-666.
11. Ta, L. E., Espeset, L., Podratz, J., & Windebank, A. J. (2006). Neurotoxicity of oxaplatin and cisplatin for dorsal root ganglion neurons correlates with platinum DNA binding. *Neurotoxicology*, 27:992-1002.
12. McDonald, E. S., Randon, K. R., Knight, A., & Windebank, A. J. (2005). Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity. *Neurobiol. Dis.*, 18:305-313.
13. Gibby, C. C., Morrow, P. K., Buzdar, A., & Shete, S. (2009). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neurophatic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *J Pain*, 10:1146-1150.

14. Park, S. B., Krishnan, C. S., Goldstein, D., Friedlander, M., & Kiernan, M. C. (2008). Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr. Med. Chem.*, 3081-3094.
15. Dougherty, P. M., Cata, J. P., Cordella, J. V., Burton, A., & Weng, H. R. (2004). Taxol-induced sensory disturbance is characterized by preferential impairment of myelinated fiber function in cancer patients. *Pain*, 109:132-142.
16. Song, S. J., Min, J., Suh, S. Y., Jung, S. H., Hahn, H. J., & Im, S. A. (2017). Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and perscription patterns with breast cancer. *Support Care Cancer*, DOI: 10.1007/s00520-017-3631-x.
17. Tay, C. G., Lee, V. W., Ong, L. C., Goh, K. J., Ariffin, H., & Fong, C. Y. (2017). Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Boold Cancer*, DOI: 10.1002/pbc.26471.
18. Moehler, T. M., Hillenglass, J., & Glasmacher, A. e. (2006). Thalidomide in multiple myeloma. *Curr Pharm Biotechnol*, 7: 431-440.
19. Cavaletti, G., & Nobile-Orazio, E. (2007). Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: still far from a painless gain. *Haematologica*, 92:1308-1310.
20. Brown, M. R., Ramirez, J. D., & Smith, P. F. (2014). Pain in cancer survivors. *British Journal of Pain*, 8:139-153.
21. Majithia, N., Loprinzi, C. L., & Smith, T. J. (2016). New Practical Approaches to Chemotherapy-Induced Neuropathic Pain: Prevention, Assessment, and Treatment. *Oncology Journal*, 30(11):1020-9.
22. Hershman, D. L., Lacchetti, C., Dworkin, R. H., & Smith, E. M. (2014). Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 32: 1941-1967.
23. Smith, E. M., Pang, H., Cirrincione, C., & Fleishman, S. E. (2013). Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life amog patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*, 309: 1359-1367.
24. Burton, A. W., Fanciullo, G. J., Beasley, R. D., & Fisch, M. J. (2007). Chronic Pain in the Cancer Survivor: A new Frontier. *Pain Medicine*, 8: 189-198.
25. Bakitas, M. A. (2007). Background Noise- The experience of Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nursing Research*, 56: 323-331.
26. Tofthagen, C. (2010). Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences. *Journal of Palliative Medicine* , 13: 1389-1391.
27. Boehmke, M., & Dickerson, S. (2005). Symptom, Symptom experiences and symptom distress encountered by women with breast cancer undergoing current treatment modalities. *Cancer Nursing*, 28: 382-389.

28. Speck, R., DeMichelle, A., Farra, J., Hennessy, S. M., & Barg, F. (2012). Scope of symptom and self management strategies for Chemotherapy- Induced Peripheral Neuropathy in breast cancer patients . *Supportive Care in Cancer*, 20: 2433-2439.
29. Tofthagen, C. (2010). Patient perceptions associated with Chemotherapy- Induced Peripheral Neuropathy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 14: E22-E28.
30. Cascella, M. (2017). Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: limitations in current profilactic strategies and directions for future research. *Current Medical Research and Opinion*, DOI: 10.1080/03007995.2017.1284051.
31. Park, H. J. (2014). Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain. *Korean J Anesthesiol*, DOI: 10.4097/kjae.2014.67.1.4.
32. Esin, E., & Yalcin, S. (2014). Neuropathic cancer pain: What we are dealing with? How to manage it? *Onco Targets and Therapy*, 7: 599-618.
33. Ballantyne, J. C., Cousins, M. J., Giamberardino, M. A., & Jamison, R. N. (2012). Identification and treatment of Neuropathic Pain in Patients with Cancer. *IASP*, VOL. XX, Issue 2.
34. Vadalouca, A., Raptis, E., Moka, E., Zis, P., Sykioti, P., & Sifaka, I. (2011). Pharmacological Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A comprehensive Review of the Current Literature. *Pain Practice*, 3: 219-251.
35. Sun, Y., Shu, Y., Liu, B., Liu, P., Wu, C., & Zheng, R. e. (2016). A prospective study to evaluate the efficacy and safety of oral acetyl- L- carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Experimental and therapeutic medicine*, 12: 4017- 4024.
36. Zanville, N. R., Nudelman, K. N., Smith, D. J., Von Ah, D., McDnald, B. C., Champion, V. L., & Saykin, A. J. (2016). Evaluating the impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptomns on perceived ability to work in breast cancer survivors during the firs year post treatment. *Support Cancer Care*, 24:4779–4789.
37. Pereira, S., Fontes, F., Sonin, T., Dias, T., Fragoso, M., Castro-Lopes, J. M., & Lunet, N. (2016). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy after neoadjuvant or adjuvant treatment of breast cancer: a prospective cohort study. *Support Care Cancer*, 24: 1571-1581.
38. Fontes, F., Pereira, S., Castro-Lopes, J. M., & Lunet, N. (2016). A prospective study on the neurological complications of breast cancer and its treatment: Updated analysis three years after cancer diagnosis. *The Breast*, 29: 31-38.
39. Cruccu, G., & Truini, A. (2009). Tools for Assessing Neuropathic Pain. *PLoS Med*, 6(4): e1000045.
40. Reis-Pina, P., Acharya, A., & Lawlor, P. G. (2017). Cancer pain with a neuropathic component: a cross-sectional study of its clinical characteristics, associated psychological distress. *Journal of Pain and Symptom Management*, DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.08.028.

ANEXOS

Tabelas

Tabela 1 - Características clínicas, putativos mecanismos e evolução provável de cada agente quimioterápico ^[20] (Adaptado)

Agente QT	Classe do agente	Incidência de CIPN	Quadro Clínico	Início do quadro clínico	Mecanismo	Duração
Cisplatina e Carboplatina	Compostos de Platina	40-50%	Dor, dormência, parestesias, perda dos reflexos distais	Desde o 1º mês, pico ao 3º mês	↑ TRPV1, TRPA e TRPMB; Activação da P38 MAPK e ERK1/2; Efeitos dos receptores NMDA; Mitotoxicidade	80% recupera após cessação da quimioterapia
Oxaplatina	Compostos de Platina	90% quadro agudo 40% quadro crónico	Neuropatia sensorial 80% parestesia aguda induzida pelo frio	Início agudo ao fim de 2-3 dias	↑ TRPV1, TRPA e TRPMB; Activação da P38 MAPK e ERK1/2; ↓ dos canais de K ⁺ , TREK1 e TRAK; Efeitos dos receptores NMDA; Mitotoxicidade	Recuperação em 3 meses
Vincristina	Vinca-alcalóide	30-40%	Neuropatia sensorial, neuropatia autonómica, câibras musculares	Ao fim de 3 meses	Alterações do fluxo de Ca ²⁺ mitocondrial e celular; Efeitos dos receptores NMDA; Disrupção microtubular; Activação das caspases mitocondriais;	70% recuperam totalmente ao fim de 2 anos
Paclitaxel Docetaxel	Taxanos	30-50%	Neuropatia sensorial, miopatia/ espasmos musculares, perda da propriocepção	Após 1ª dose, >50% após 2ª dose	Disrupção microtubular; Neurotoxicidade nos gânglios da raiz dorsal;	75% recuperam parcialmente após 6 meses
Bortezomib	Inibidor do proteossoma	30-50%	Neuropatia sensorial dolorosa, neuropatia autonómica	Dose-dependente e efeito cumulativo Maioria após 2º ciclo	Activação das caspases mitocondriais; Desmielinização;	60-70% recuperam após 3 meses
Talidomida	Imunomodulador	20-70%	Neuropatia sensorial, câibras	Dose-dependente	Desconhecido	Fraca recuperação

Abreviaturas: CIPN: Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia, ERK: Cinase extracelular reguladora de sinal, MAPK: Proteína cinase activada por mitogénio, NMDA: N-metil D- aspartato, TRAK: Cinase associada ao receptor do factor de necrose tumoral, TRPV: Potencial receptor transitório de vanilóide.

Tabela 2 – Sintomas da CIPN ^[1] (Adaptado)

Fibra Afectada	Sintomas Negativos	Sintomas Positivos
Fibras Motoras	Fraqueza Fadiga ↓ Reflexos	Fasciculações Cãibras Mioclonias
Grandes Fibras Sensitivas	Hipostesias Alteração sensorial vibratória Alteração sensorial artrocinética ↓ Reflexos	Parestesias Disestesias
Pequenas Fibras Sensitivas	Hipoalgesia Alteração sensorial térmica	Disestesias Alodinia
Fibras Autonómicas	Hipotensão Obstipação Impotência Hipohidrose Colapso do tracto urinário	Hipertensão Diarreia Hiperhidrose Priapismo

Tabela 3 - Exame Objectivo de acordo com o Agente Quimioterápico ^[33] (Adaptado)					
Agente	Achados Sensoriais	Característica da dor	Achados Motores	Achados Autonómicos	Reflexos
Cisplatina Carboplatina	Parestesias, Vibração ↓, Propriocepção ↓, Sensação térmica ?	Disestesia	Normal	Raro (desregulação ortostática)	Diminuídos
Oxaplatina	Semelhante à cisplatina	Disestesia, alodinia, Hiperalgisia mecânica	Cãibras Musculares	Normal	Normal
Paclitaxel Docetaxel	Parestesia, Vibração ↓, Propriocepção ↓, Sensação térmica e mecânica ↓	Disestesia, dor tipo queimadura, sensação de calor paradoxal	Raro (fraqueza proximal > distal)	Raro (Desregulação ortostática)	Diminuídos
Vincristina	Vibração ↓, Propriocepção ↓, Sensação térmica e mecânica ↓	Disestesia, dor do tipo queimadura e picada	Fraqueza distal acentuada	Desregulação ortostática, obstipação, impotência	Diminuídos
Bortezomib	Vibração ↓, Propriocepção ↓, Sensação térmica e mecânica ↓	Disestesia, dor tipo queimadura ou choque eléctrico	Raro (fraqueza distal)	Raro	Diminuídos
Talidomida	Parestesia, Vibração ↓, Propriocepção ↓, Sensação térmica e mecânica ↓	Disestesia	Raro (Fraqueza)	Raro	Diminuídos

Tabela 4 – Exame Objectivo ^[33] (Adaptado)

Sensação	Avaliação Clínica
Tacto leve	Cotonete, Pincel suave
Picada, dor aguda	Extremidade de um cotonete partido
Vibração	Diapasão
Frio	Objecto frio (20°C)
Calor	Objecto quente (40°C)
Reflexos	Martelo de reflexos

Tabela 5 - Escalas de Classificação da CIPN ^[1] (Adaptado)

Scores	0	1	2	3	4
Total Neuropathy Score (TNS)					
A. Sintomas Sensoriais	Nenhum	Sintomas limitados às mãos e aos pés	Sintomas até ao tornozelo ou punho	Sintomas até ao joelho ou cotovelo	Sintomas acima do joelho ou cotovelo ou funcionalmente limitantes
B. Sintomas Motores	Nenhum	Dificuldade ligeira	Dificuldade moderada	Requer ajuda/assistência	Paralisia
C. Sintomas Autonómicos (nr.)	0	1	2	3	4 ou 5
D. Sensibilidade ao toque	Normal	Reduzida nas mãos/pés	Reduzida até ao tornozelo/punho	Reduzida até ao joelho/cotovelo	Reduzida até acima do joelho/cotovelo
E. Sensibilidade à vibração	Normal	Reduzida nas mãos/pés	Reduzida até ao tornozelo/punho	Reduzida até ao joelho/cotovelo	Reduzida até acima do joelho/cotovelo
F. Força	Normal	Fraqueza ligeira	Fraqueza moderada	Fraqueza severa	Paralisia
G. ROT	Normal	Reflexo do tornozelo ↓	Reflexo do tornozelo ausente	Reflexo do tornozelo ausente e outros ↓	Reflexos ausentes
ECOG	Nenhum	ROT ↓, parestesias ligeiras, obstipação ligeira	ROT ausentes, parestesias severas, obstipação severa, fraqueza ligeira	Perda sensorial limitante, dor neuropática severa, fraqueza severa, disfunção da bexiga, obstipação	Disfunção respiratório secundária à fraqueza muscular, obstipação que requiere cirurgia, paralisia
Ajani (sensorial)	Nenhum	Parestesias, ROT ↓	ROT ausentes, limitação funcional ligeira-moderada	Parestesias severas, limitação funcional severa	Perda sensorial completa, perda de função
NCI-CTC 2.0	Nenhum	ROT ausentes ou parestesias sem interferência da função	Perda sensorial ou parestesias que interferem com a função, mas não com as actividades básicas da vida diária	Perda sensorial ou parestesias que interferem com as actividades básicas da vida diária	Perda sensorial permanente que interfere com a função

Abreviaturas: ECOG: escala de medição do nível da capacidade funcional do doente criada pelo Eastern Cooperative Oncology Group; NCI-CTC 2.0: grupo de critérios comuns de toxicidade, versão 2.0.

Tabela 6 – Escalas de Avaliação de Dor Neuropática ^[39] (Adaptado)

Questionários	ID Pain	NPQ	PainDETECT	LANSS	DN4	StEP
Sintomas reportados						
Dor contínua						
Qualquer disestesia	+	+	+	+	+	+
Choques eléctricos	+	+	+	+	+	
Quente ou a queimar	+	+	+	+	+	-
Dormência	+	+	+		+	
Dor provocada por tacto leve	+	+	+	+		
Dor provocada pelo frio		+			+	-
Dor provocada por pressão leve			+			
Dor provocada pelo calor ou frio			+			
Dor provocada por mudanças no tempo		+				
Dor limitada às articulações	-					
Prurido					+	
Irradiação da dor		+				
Alterações autonómicas	+					
Exame Objectivo						
Resposta alterada a baixas temperaturas						+
Hiperalgisia						+
Resposta alterada à pressão						+
Resposta diminuída à vibração						+
Alodinia				+	+	-
Aumento do limiar de sensação do tacto leve					+	-
Aumento do limiar de sensação à picada				+	+	+
Teste de elevação da perna						+
Alterações da pele						-

Nota: O sinal menos (-) indica os itens que reduzem os scores.

ID Pain: Ferramenta de avaliação da presença de dor neuropática; NPQ: Questionário de caracterização da dor neuropática; PainDETECT: desenvolvido para detectar componentes de dor neuropática em doentes com dor na região da coluna lombar; LANSS: Escala de Avaliação de Sinais e Sintomas Neuropáticos de Leeds; DN4: Dor Neuropática em 4 questões; StEP: Avaliação de dor padronizada.

Tabela 7 – Tratamentos Propostos para a CIPN ^[5] (Adaptado)

Estudo, Autor, Ano	Tipo de Estudo	Participantes	Intervenções	Resultados	Uso Clínico/ Estado da investigação
Gabapentina: Rao, 2007	Duplamente cego, placebo-controlo, ensaio cruzado	N= 115, qualquer tipo de neoplasia, vários tipos de QT	2,700 mg diariamente durante 6 semanas	Negativo	Poderá ter benefício, no entanto não comprovado em ensaios clínicos
Pregabalina: Saif, 2010	Ensaio piloto não controlado	N= 23, neoplasia GI, neuropatia induzida pela oxaplatina	150 mg 3x/dia	Positivo, Neuropatia crónica	Poderá ter benefício, novos estudos em curso
Venlafaxina: Durand, 2011	Duplamente cego, placebo-controlo	N= 48, qualquer tipo de neoplasia, neuropatia induzida pela oxaplatina	50 mg 1h antes da infusão de oxaplatina e 37,5 mg 2x/dia desde o dia 2 ao dia 11	Positivo, quer na neurotoxicidade de natureza aguda e crónica	Poderá ter benefício, novos estudos em curso
Duloxetina: Yang, 2011	Ensaio piloto não controlado	N= 39, Cancro colo-rectal, neuropatia induzida pela oxaplatina	60 mg diárias durante 12 semanas	Positivo	Poderá ter benefício, resultados de fase III pendentes
Baclofeno/ Cetamina/ Amitriptilina: Barton, 2011	Duplamente cego, placebo-controlo	N= 208, qualquer tipo de neoplasia, vários tipos de QT	Gel composto por 10 mg de baclofeno + 40 mg de amitriptilina + 20 mg de cetamina aplicado na área afectada 2x/dia durante 4 semanas	Positivo	Poderá ter benefício, novos estudos planeados
Ácido alfa-lipóico: Gedlicka, 2002,2003	2 Ensaios piloto não controlados	N= 15, Cancro colo-rectal, neuropatia induzida pela oxaplatina N=14, vários tipos de neoplasia, exposição a docetaxel/cisplatina	600 mg IV 1x/semana durante 3-5 semanas seguido de 1,800 mg oral diariamente	Positivo	Poderá ter benefício, necessária mais investigação
Acetil-L-Carnitina: Bianchi, 2005	Ensaio piloto não controlado	N= 25, neuropatia induzida por paclitaxel/ cisplatina	1 mg oral 3x/dia durante 8 semanas	Positivo	Poderá ter benefício, necessária mais investigação
Maestri, 2005	Ensaio piloto não controlado	N= 26, neuropatia induzida por paclitaxel/ cisplatina	1 mg infusão IV durante 1-2h durante, pelo menos, 10 dias	Positivo	

Tabela 8 – Analogias utilizadas pelos doentes para descrever os sintomas da CIPN ^[3] (Adaptado)

“Sensação de queimadura severa nas pontas dos dedos”, “É como colocar os dedos num fogão quente”, “Faixa de dormência ao longo dos dedos” (Boehmke & Dickerson, 2005)

“Como unhas sobre um quadro de ardósia”, “Dor como se tivesse agulhas nos pés” (Bakitas, 2007)

“Como andar sobre brasas”, “Andar com pedras por debaixo dos pés”, “Sensação de ter uma superfície áspera como uma lixa na planta dos pés”, “Algo a rastejar” (Tofthagen, 2010)

“Andar em lama”, “Amontoado de meias”, “Andar numa superfície áspera”, “É um castigo”, “Os pés estão adormecidos” (Speck *et al.*, 2012)

Figuras

Figura 1 - Representação Esquemática do Sistema Nervoso Periférico ^[1] (Adaptado)

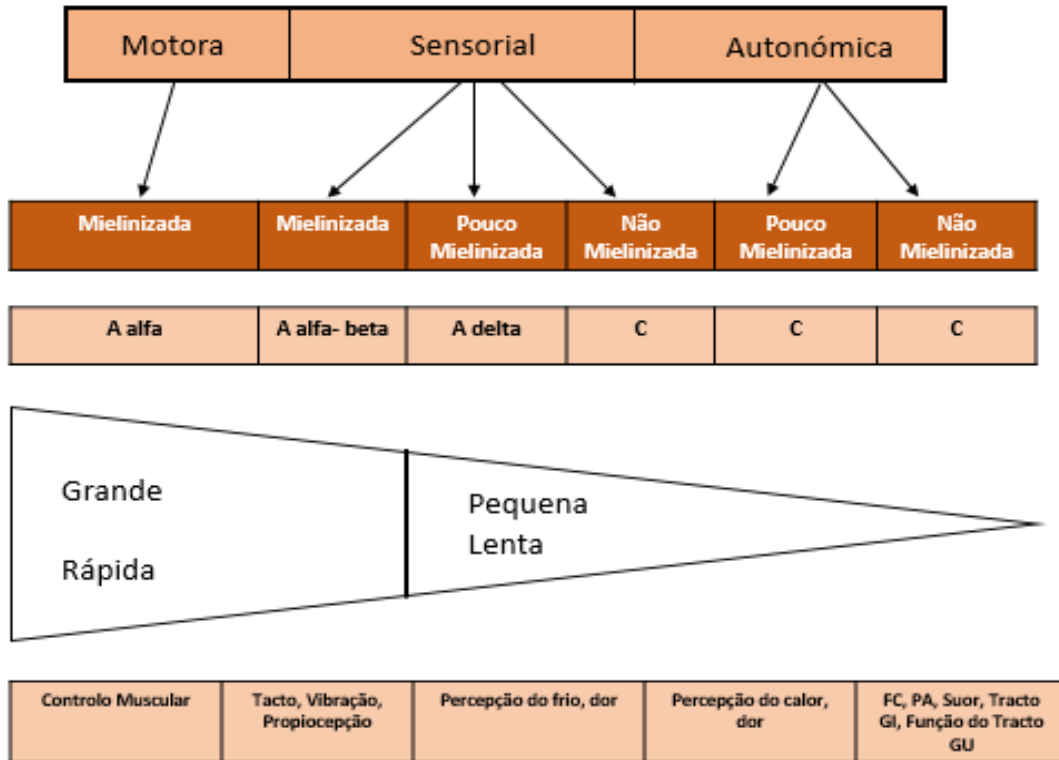


Figura 2 - Impacto na Qualidade de Vida dos doentes [3] (Adaptado)

