

MESTRADO EM ONCOLOGIA
ONCOLOGIA CLINICA

Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia: descrição de uma técnica não invasiva

Laura Beatriz Rodrigues Alves

M

2023



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



Laura Beatriz Rodrigues Alves

**NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA: DESCRIÇÃO DE
UMA TÉCNICA NÃO INVASIVA**

Dissertação de candidatura ao grau de **Mestre em Oncologia – Especialização em Oncologia Clínica** – submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto.

Orientador: **Anke Bergmann** -
Coordenadora do Grupo de Epidemiologia,
Resultados, Economia e Gestão em
Oncologia do Centro de Investigação do
Instituto Português de Oncologia do Porto
Francisco Gentil, E.P.E

Co-orientador: **Maria Jose Bento** -
Professora Assistente Convidada do
Departamento de Estudos de Populações,
Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Universidade do Porto.

“A persistência é o menor caminho do êxito”.

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Caros amigos, familiares e colegas,

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a todos vocês pelo apoio e encorajamento que me deram ao longo da minha jornada de pesquisa e durante a conclusão da minha tese de mestrado em oncologia.

Primeiramente, quero agradecer às minhas orientadoras Maria José Bento e Anke Bergmann por sua orientação, paciência e sabedoria ao longo deste processo. Sua experiência e conselhos foram inestimáveis, e eu sou muito grata por ter tido a oportunidade de aprender com você.

À minha família, colegas do mestrado, amigos que me apoiaram nesta jornada e principalmente a minha mãe Vera Rodrigues, quero agradecer por seu apoio inabalável e amor constante. Suas palavras de incentivo e compreensão nos momentos mais difíceis me mantiveram motivada e confiante de que eu poderia chegar até aqui.

Por fim, quero dedicar esta tese àqueles que lutam contra o câncer. Espero que, de alguma forma, meu trabalho possa contribuir para avanços na pesquisa e no tratamento desta doença devastadora.

Obrigado a todos por fazerem parte desta jornada. Este marco não teria sido alcançado sem o apoio daqueles que acreditaram em mim. Estou ansiosa para continuar contribuindo para a área da oncologia e enfrentar os desafios que o futuro reserva.

Com gratidão,

Laura Alves

ABSTRACT

Photobiomodulation (PBM) has been discussed as a therapy with great potential for controlling chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). However, the results are still controversial and its real benefit has not yet been fully elucidated, which makes it difficult to develop clinical protocols. The objective of this study was to analyze the influence of PBM on the treatment of CIPN.

A systematic review was carried out by searching the data sources PubMed, Web of Science, LILACS and Scopus. Study eligibility criteria: studies in English and Spanish, without restriction on year of publication, that used the terms "Photobiomodulation therapy", "Chemotherapy" and "peripheral neuropathy" and their synonyms. Study evaluation was carried out by JBI Levels of Evidence, Joanna Briggs Institute. Synthesis methods were carried out: according to the PRISMA flow diagram (Main Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses).

A total of 1,893 articles were found, after analysis, 4 articles were included, three of which were randomized clinical trials and the last was a prospective cohort pilot study, without a comparison group. Comprising the analysis of 163 participants who were diagnosed with cancer and were treated with chemotherapy. A favorable outcome to the PBM intervention was observed in all studies analyzed. The intervention protocols showed great variation in the chosen parameters, the weekly frequency of sessions varied between two to three sessions, lasting 4 to 6 weeks, and when carried out preventively, the duration was 12 to 18 weeks, depending on the regime. of chemotherapy. There was a reduction in neuropathic pain and paresthesia in the extremities, improvement in aerobic capacity, resistance and quality of life of the participants. There is the possibility of accelerating recovery from side effects induced by CIPN in breast cancer with the use of PBM preventively. The benefits extend between 10 to 12 weeks after the intervention. The evidence did not indicate better results from the use of PBM associated with physiotherapy. In conclusion, PBM as a therapeutic option for CIPN clinical manifestations has demonstrated positive results, both for prevention and for the treatment itself. Further studies with a larger number of participants, control of variables and a high level of evidence are necessary to clarify these clinical findings.

Keywords: Phototherapy; Neuropathy; Chemotherapy.

RESUMO

A Fotobiomodulação (FBM) vem sendo discutida como uma terapêutica com grande potencial para controle da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ). Entretanto, os resultados ainda são controversos e seu real benefício ainda não foi totalmente elucidado, o que dificulta a elaboração de protocolos clínicos. O objetivo desse estudo foi analisar a influência da FBM no tratamento de NPIQ.

Foi realizada uma revisão sistemática através da procura nas fontes de dados PubMed, Web of Science, LILACS e Scopus. Critérios de elegibilidade do estudo: estudos em inglês e espanhol, sem restrição de ano de publicação, que utilizavam os termos de "Terapia de fotobiomodulação", "Quimioterapia" e "neuropatia periférica" e seus sinônimos. A avaliação do estudo foi feita pelo JBI Levels of Evidence, Joanna Briggs Institute. Métodos de síntese foram realizados: conforme o diagrama de fluxo do PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises).

Foram encontrados 1.893 artigos, após a análise foram incluídos 4 artigos, sendo três ensaios clínicos randomizados e o último era um estudo piloto de coorte prospectivo, sem grupo de comparação. Compreendendo a análise de 163 participantes que tiveram o diagnóstico de cancro e foram tratados com quimioterapia. Foi observado um desfecho favorável à intervenção da FBM em todos os estudos analisados. Os protocolos de intervenção apresentaram grande variação dos parâmetros escolhidos, a frequência semanal de sessões variava entre dois a três atendimentos, com duração de 4 a 6 semanas, e quando realizado de forma preventiva, a duração era de 12 a 18 semanas, dependendo do regime de quimioterapia. Houve redução da dor neuropática e parestesia nas extremidades, melhoria da capacidade aeróbica, resistência e qualidade de vida dos participantes. Existe a possibilidade de acelerar a recuperação dos efeitos colaterais induzidos pela NPIQ em cancro de mama com o uso da FBM de forma preventiva. Os benefícios estendem-se entre 10 a 12 semanas após a intervenção. As evidências não apontaram melhor resultados do uso da FBM associada a fisioterapia. Em conclusão, a FBM como opção terapêutica para as manifestações clínicas NPIQ tem demonstrado resultados positivos, tanto para a prevenção, como para o tratamento propriamente dito. Mais estudos com maior número de participantes, controlo das variáveis e nível de evidência elevado são necessários para esclarecimentos sobre esses achados clínicos.

Palavras-chaves: Fototerapia; Neuropatia; Quimioterapia.

ÍNDICE

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	i
LISTA DE ABREVIATURAS	2
CAPÍTULO I	4
INTRODUÇÃO	4
1. Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ)	5
2. Identificação do NPIQ e classificação	6
3. Tratamentos farmacológicos da NPIQ	8
4. Tratamentos não farmacológicos da NPIQ	10
CAPÍTULO II	13
OBJETIVOS DO ESTUDO	13
Objetivo primário	14
Objetivos secundários	14
CAPÍTULO III	15
MATERIAIS E MÉTODOS	15
Identificação dos estudos	16
Seleção de estudo	16
Processo de colheita de dados	16
Avaliação da qualidade metodológica	17
IV CAPÍTULO	18
RESULTADOS	18
Seleção de estudos relevantes	19
Delineamento do estudo	21
Manifestações clínicas	21
Método de avaliação	22
Tratamento	25
Efeitos laterais da fotobiomodulação	28
Desfecho	28

V CAPÍTULO	30
DISCUSSÃO	30
CAPÍTULO VI	33
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS FUTURAS	33
CAPÍTULO VII	35
REFERÊNCIAS	35
CAPÍTULO VIII	41
APÊNDICES	41
Apêndice 1 – Artigo completo	42
Apêndice 2 – Questionários utilizados nos estudos	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma PRISMA.....	20
---	-----------

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Sistema de classificação NCI-CTCAE.....	07
--	-----------

Tabela 2. Características dos estudos.....	23
---	-----------

Tabela 3. Tratamento.....	26
----------------------------------	-----------

LISTA DE ABREVIATURAS

6MWT - Six-Minute Walk Test

AINEs - Anti-inflamatórios não esteroides

BCL-2 - Linfoma de células B 2

CINQ - Chemotherapy-induced neurotoxicity questionnaire

CIPN - Chemotherapy-induced peripheral neuropathy

CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

DNA - Deoxyribonucleic acid

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC QLQ-CIPN 20 - European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-item scale

EPO - Eritropoietina

FACT-G - Functional Assessment of Cancer Therapy

FACT/GOG-Ntx 13 - Functional Assessment of Cancer Therapy – Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 13

FACT/GOG-Taxane - Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane

FBM - Fotobiomodulação

FDA - Food and Drug Administration

FIG – Figura

GSH - Glutathiona

JBI - Joanna Briggs Institute

MESH - Medical Subject Headings

mTNS - *Score* de neuropatia total modificado

NCI-CTCAE - National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events

NPIQ - Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia

NRS - Numeric Rating Scale

OMS - Organização Mundial da Saúde

OSNS – Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale

PBM - Photobiomodulation

PQAS - Pain Quality Assessment Scale

PRISMA - Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises

QV - Qualidade de vida

RMN - Ressonância magnética nuclear

SNRIs - Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors

TDM - Transtorno depressivo maior

TNS - Total Neuropathy Score

TNSc - TNS clínico

TNSn - TNS administrado por enfermeiras

TNSr - TNS revisado

CAPÍTULO I

INTRODUÇÃO

1. Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ)

Apesar do elevado número de novos casos de cancro, cerca de 17 milhões em 2018, os avanços tecnológicos nas terapias contra o cancro têm permitido uma maior sobrevivência para esses doentes. Por outro lado, também se destacam os efeitos colaterais desses tratamentos, sendo um dos mais comuns, a neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ), que pode gerar sintomas sensitivos (sensação de formigamento, parestesia, aumento da sensibilidade ao frio e ao toque e dor em queimadura nas extremidades) ou sintomas motores (fraqueza muscular, quedas, alteração de equilíbrio), podendo ser um indicativo de uma maior vulnerabilidade dos neurónios com os axónios mais longos^{1, 2, 3, 4}.

Estudos mostram a incidência de NPIQ em 68% dos doentes no primeiro mês após a quimioterapia, 60% em 3 meses e 30% em 6 meses ou mais, contudo, o seu aparecimento pode estar associado ao agente antineoplásico utilizado, dose, duração da exposição e método de avaliação que foi aplicado. As medicações de quimioterapias que parecem estar mais associadas ao seu aparecimento são as antitubulinas como paclitaxel, docetaxel e vincristina, taxanos (docetaxel), agentes de platina (cisplatina e carboplatina) e bortezomibe. Biópsias realizadas em roedores e doentes tratados com agentes antineoplásicos apresentaram perda de fibras nervosas intraepidérmicas^{5, 6, 7, 8}.

Múltiplos fatores e processos influenciam a fisiopatologia da NPIQ, que é notavelmente complexa e irá variar conforme a classe de medicamentos de quimioterapias que forem utilizados. É bem estabelecido que doses mais elevadas e múltiplos ciclos de tratamento estão associados a uma maior probabilidade de ocorrência da NPIQ. Além disso, doentes que possuem diabetes ou já têm histórico de neuropatia periférica apresentam um risco aumentado de desenvolver essa condição. Os principais mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da NPIQ envolvem a toxicidade mitocondrial, o stress oxidativo, danos ao DNA, perturbações no transporte axonal e modificações nos canais iónicos que afetam os nervos periféricos^{9, 10, 11}.

Indivíduos que enfrentam uma forma mais severa da NPIQ experimentam uma redução significativa na qualidade de vida, afetando tanto o seu bem-estar físico como emocional e social. Esses doentes também relatam níveis mais intensos de dor, fadiga e sintomas gastrointestinais. Adicionalmente, a NPIQ tem sido relacionada com uma interferência significativa na capacidade de trabalho dos doentes, acarretando um ónus financeiro mais substancial. Em média, os custos de saúde associados aos casos de NPIQ

foram cerca de 17.344 dólares mais elevados quando comparados a um grupo de controlo^{12, 13, 14}.

Uma análise realizada com 13.683 indivíduos diagnosticados com NPIQ revelou que a prevalência da dor neuropática pode estar presente em cerca de 40% desses doentes¹⁵. O estudo de Oh et al.¹⁶, envolvendo 2.003 doentes também diagnosticados com NPIQ, identificou uma prevalência similar de dor neuropática, a qual teve um impacto considerável tanto na qualidade de vida quanto na capacidade de realizar atividades diárias. A NPIQ é, fundamentalmente, uma forma de neuropatia sensorial, sendo a dor o sintoma mais debilitante nesse contexto. De modo substancial, a carga de sintomas relacionados à NPIQ, englobando distúrbios sensoriais e dor neuropática, exerce um impacto profundo na qualidade de vida dos sobreviventes de cancro. Adicionalmente, a NPIQ também tem uma influência negativa na funcionalidade e na capacidade de manter o emprego, tanto durante o tratamento quanto após a sua conclusão, o que contribui para as taxas de desemprego e a perda de dias de trabalho^{12, 17}.

2. Identificação do NPIQ e classificação

Atualmente, não há um método padronizado para avaliar e diagnosticar a NPIQ, uma vez que tem sido um grande desafio quantificar de forma definitiva essa alteração. De maneira geral, as abordagens de avaliação podem ser categorizadas em técnicas objetivas e subjetivas. Assim sendo, os métodos empregados em ensaios clínicos e na prática médica para identificar e medir a gravidade da NPIQ podem ser classificados em amplas categorias que abrangem ferramentas baseadas nos relatos dos doentes, sistemas de pontuação combinados com avaliação funcional e instrumentos de qualidade de vida^{18, 19}.

Uma ferramenta amplamente empregada e conduzida tanto pelo médico quanto pelo doente, é o National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), que na versão mais recente categoriza a neuropatia motora e sensorial em quatro graus: ausência de sintomas (grau 1), moderada (grau 2), severa (grau 3) ou ameaça à vida (grau 4). Ainda existem outros instrumentos que também são utilizados, como os critérios do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) e a Escala de Neurotoxicidade da Organização Mundial da Saúde (OMS)²⁰.

Tabela 1. Sistema de classificação NCI-CTCAE¹⁶.

Termo CTCAE	Neuropatia motora periférica	Neuropatia sensorial periférica
Grau 1	Assintomático; apenas observações clínicas ou diagnósticas	Assintomático
Grau 2	Sintomas moderados; limitando AVD instrumental	Sintomas moderados; limitando AVD instrumental
Grau 3	Sintomas graves; limitando AVD de autocuidado	Sintomas graves; limitando AVD de autocuidado
Grau 4	Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada	Consequências com risco de vida; intervenção urgente indicada
Grau 5	Morte	-

Legenda: AVD – atividade de vida diária.

Ademais, também podem ser utilizados os sistemas de pontuação compostos, como o Total Neuropathy Score (TNS), que incorporam os sintomas relatados pelos doentes, o exame físico, limiar de percepção de vibração e estudos de condução nervosa para avaliar a NPIQ. As variantes do TNS, como o TNS revisado (TNSr) e o TNS clínico (TNSc), excluem o limiar de percepção de vibração e estudos de condução nervosa. Além disso, tanto o TNSc quanto o TNS administrado por enfermeiras (TNSn) têm demonstrado uma forte relação com o aparecimento de sintomas motores e sensoriais após o término da quimioterapia, sendo capazes de detectar cerca de 88% dos participantes que desenvolveram NPIQ²¹.

Atualmente, o padrão ouro de referência na avaliação funcional da NPIQ são os métodos de eletrodiagnóstico, eles permitem avaliar as grandes fibras sensoriais e motoras que são responsáveis por causar os sintomas de parestesia, dormência e fraqueza observadas nesses doentes. Outra possibilidade aplicada mais a clínica, é o uso de testes sensoriais, que possuem um sistema de pontuação compostos, entretanto, é necessário uma extensa série de testes sensoriais padronizados para identificar com segurança o fenótipo sensorial de um doente. Além disso, é importante observar que esses testes são subjetivos e não tem a capacidade de distinguir entre um distúrbio do sistema nervoso

somatossensorial de origem central ou periférica. Portanto, há benefícios em incorporar uma avaliação estrutural das fibras nervosas periféricas na prática clínica²².

3. Tratamentos farmacológicos da NPIQ

O manejo da NPIQ continua a ser um desafio para a prática clínica, isso inclui desde o diagnóstico impreciso até a realização de subtratamentos, abrangendo opções terapêuticas com poucas evidências científicas. Atualmente, os recursos utilizados para o tratamento da NPIQ compreendem as terapias farmacológicas e não-farmacológicas^{23, 24}. Existe um número variado de possibilidades medicamentosas para o tratamento da NPIQ, entre elas destacam-se:

- Terapia de proteção nervosa: a eritropoietina (EPO) é uma citocina que desempenha um papel na regulação da formação de células sanguíneas, conhecida como hematopoiese. Além disso, a EPO exibe efeitos benéficos na proteção dos tecidos nervosos, incluindo a promoção da regeneração e recuperação dos nervos após lesões periféricas. Assim, acredita-se que os agentes quimioterapêuticos causem neuropatia periférica prejudicando os nervos periféricos e a EPO parece ser uma candidata promissora para o tratamento da NPIQ. No entanto, é importante abordar o uso da EPO com cautela para o tratamento da NPIQ, uma vez que ela está associada ao estímulo do crescimento de células tumorais^{25, 26, 27}.

- Terapias direcionadas aos canais iônicos: entre as várias características fisiopatológicas associadas à NPIQ está a alteração na expressão dos canais iônicos em neurónios sensoriais primários. Portanto, os investigadores sugeriram que esses canais iônicos podem representar um alvo terapêutico potencial para tratar essa neuropatia. A modulação desses canais iônicos pode ser alcançada por meio de substâncias que se ligam a eles, como a lidocaína, ou pela administração direta de íons, como cálcio e magnésio²⁸.

- Terapias anti-inflamatórias: alguns estudos indicam que uma abordagem de tratamento potencialmente eficaz para a NPIQ envolve o uso de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Esses medicamentos podem ajudar a reduzir os sintomas de dor e a inflamação subjacente associada à dor. No entanto, é importante observar que os estudos que investigam o uso de AINEs no tratamento da NPIQ são limitados e requerem uma avaliação mais aprofundada²⁹.

- Terapia baseada em neurotransmissores: a venlafaxina (Effexor XR®) e a duloxetina (Cymbalta®) fazem parte de uma classe de medicamentos conhecida como inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRIs - selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors). Esses medicamentos, que normalmente são usados para tratar o transtorno depressivo maior (TDM), atuam aumentando os níveis de serotonina e noradrenalina na sinapse neuronal, bloqueando a sua reabsorção subsequente. Vale destacar que os SNRIs são a única classe de medicamentos aprovados pela FDA para o tratamento da dor associada à neuropatia periférica diabética. Os efeitos colaterais comuns da venlafaxina e da duloxetina incluem náuseas, alterações nos padrões de sono, obstipação, disfunção sexual, além de um aumento na frequência cardíaca e na pressão arterial. É relevante mencionar que esses medicamentos também podem aumentar o risco de sangramento em doentes que estão a tomar anticoagulantes, como a varfarina e a aspirina^{30, 31}.

- Terapias Antioxidantes: Os quelatos de manganês e o composto mangafodipir, que atua como um mimético da enzima superóxido dismutase, e são amplamente empregues como ferramentas de diagnóstico que aprimoram o contraste em exames de ressonância magnética nuclear (RMN). Efeitos colaterais, como alterações cardiovasculares e rubor facial, podem ser evitados por meio da administração intravenosa adequada. Estudos pré-clínicos e clínicos forneceram evidências que respaldam o uso do mangafodipir no tratamento da NPIQ, demonstrando uma notável redução na intensidade da dor em indivíduos tratados. É relevante enfatizar que o mangafodipir representa um inibidor eficaz da NPIQ, sem interferir na ação terapêutica antitumoral da quimioterapia^{32, 33, 34}.

Outro mecanismo sugerido para o desenvolvimento da NPIQ envolve a capacidade dos agentes de quimioterapias de sensibilizar os neurónios na medula espinhal, que são responsáveis por perceber e interpretar os sinais de dor. Dessa forma, outra possível opção no tratamento da NPIQ envolve a utilização dos canabinoides, uma vez que esses possuem a capacidade de ativar tanto o sistema de recetores 5-HT_{1A}, quanto os recetores CB₁ para inibir essa sensibilização mecânica. Estudos indicam que as deficiências de endocannabinoides são comuns durante a NPIQ, levando à hipótese de que ao repor essas deficiências com canabinoides, os doentes podem experimentar alívio da dor^{35, 36}.

A gabapentina é um fármaco antiepiléptico indicado para o tratamento de condições como nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética, dor resultante de lesão medular e dor neuropática associada ao cancro. Este efeito analgésico é presumivelmente atribuído ao antagonismo dos canais de cálcio $\alpha_2\delta$ em locais pré-sinápticos. Os efeitos colaterais mais

frequentes incluem náusea, vertigem, sonolência, ganho de peso e astenia. Esses efeitos adversos podem necessitar de ajuste de dose e contribuir para uma redução parcial da dor neuropática. Apesar da eficácia comprovada no tratamento de diversas formas de neuropatia, da tolerabilidade e do custo acessível, as evidências clínicas não respaldam o uso da gabapentina para neuropatia periférica induzida por quimioterapia, embora seja eficaz em outras formas de neuropatia^{37, 38}.

A capsaicina atua como um agonista do receptor transitório de potencial vanilóide 1, inibindo a transmissão neural nos axónios sensoriais. A aplicação tópica de capsaicina demonstrou eficácia no tratamento de nevralgia pós-herpética e neuropatia associada ao HIV. Após a aplicação na pele, a capsaicina, inicialmente, aumenta a sensibilidade, seguida por um período de redução dessa sensibilidade. Com repetidas aplicações, ocorre uma dessensibilização persistente. Cerca de 10% das pessoas que utilizam capsaicina em alta concentração experimentam um alívio significativo da dor, com uma redução de pelo menos 30% na intensidade da dor durante um período de duas a 12 semanas, em comparação com o grupo controle, após uma única aplicação³⁹.

Também existem abordagens invasivas para o controle da neuropatia, destacando-se os bloqueios anestésicos, considerados reversíveis, e os procedimentos ablativos, que empregam agentes neurolíticos em vez de anestésicos. Além disso, técnicas de neuromodulação invasiva aplicam corrente elétrica e o campo magnético resultante em alvos específicos para estimulação, inibição ou modificação no sistema nervoso (central, periférico ou autónomo). Por fim, as neurocirurgias utilizam métodos variados para induzir lesões no sistema nervoso, visando o controle da dor neuropática⁴⁰.

4. Tratamentos não farmacológicos da NPIQ

Dentre os tratamentos não farmacológicos destacam-se a acupuntura, prática de exercícios, fotobiomodulação, crioterapia, terapia compressiva, entre outros, entretanto, esses ainda necessitam de estudos com melhor qualidade metodológica para elucidação sobre a sua eficácia nessa condição clínica. Ademais, o aparecimento da NPIQ pode afetar o estado geral de saúde, levando a comprometimento das atividades diárias, sofrimento psicológico, risco de queda e má qualidade do sono, resultando em uma diminuição significativa na qualidade de vida desses doentes^{23, 24}.

A fisioterapia é uma opção de tratamento estabelecida e altamente eficaz no combate à dor neuropática, e, portanto, foi avaliada quanto à sua viabilidade no tratamento da NPIQ. Um programa de fisioterapia domiciliar, que incorporava exercícios e era destinado a doentes com cancro de mama, revelou uma redução da dor ao longo do tempo, comparado ao grupo que não praticou exercícios. Uma revisão sistemática que analisou o uso da fisioterapia no contexto da NPIQ apresentou resultados semelhantes, com doentes relatando uma significativa melhora nos sintomas da NPIQ, incluindo dor e parestesia^{41, 42}.

Entre as terapias não-farmacológicas, o uso da fotobiomodulação tem tido relevância como ferramenta terapêutica no tratamento de suporte para doentes que fazem uso de quimioterapia. Apesar de evidências limitadas, estudos recentes observaram que o uso do espectro vermelho ou infravermelho próximo, com uma densidade de energia de 1–6 J/cm² parece ser seguro e eficaz no tratamento de várias complicações da terapia oncológica. A FBM foi capaz de melhorar o score de neuropatia total modificado, e além disso, os benefícios adquiridos pelo seu uso podem durar pelo menos 10 semanas após o tratamento^{43, 44}.

A terapia de fotobiomodulação abriu uma nova janela para o tratamento de doenças de amplo espectro, sendo utilizada como procedimento anti-inflamatório para modular a dor. Apesar do mecanismo exato de alívio da dor pelo uso da terapia de fotobiomodulação não estar claro, acredita-se que ela atue induzindo uma resposta fotoquímica nas células que não produzem calor, som ou vibração, diminuindo os agentes pró-inflamatórios. Além disso, estudos evidenciaram que a FBM é capaz de aumentar o nível de atividade do linfoma de células B 2 (BCL-2) e glutatona (GSH) na medula espinhal, o que pode justificar o efeito antiapoptótico dessa terapia⁴⁵. Zhang et al.⁴⁶ mostraram que a irradiação laser de baixa potência poderia prevenir a translocação de Bax e a ativação do caspase-3, sendo capaz de inibir a apoptose.

Podendo ser realizada de forma associada a FBM, a terapia com acupuntura tem efeito analgésico, aumenta os mecanismos inibitórios da dor descendente e alivia a sensibilização central, o que resulta na ativação da modulação endógena da dor. O uso concomitante dessas terapias promove a estimulação fotónica dos pontos de acupuntura e aumenta a modulação endógena da dor, promovendo aumento da modulação condicionada da dor, redução da soma temporal da dor e melhora na analgesia offset⁴⁷. Portanto, a acupuntura com laser pode ser empregada para aliviar tanto a dor aguda quanto a crónica. Ela também tem o potencial de promover a recuperação de nervos

lesionados, melhorar a circulação periférica e o metabolismo, e atenuar a inflamação nas articulações, sendo uma opção viável para casos de neuropatia.^{48, 49}

A fotobiomodulação parece ser uma terapêutica com grande potencial para o controlo da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia. Assim, apesar de vários estudos já publicados, é necessário avaliar os resultados a partir de uma análise crítica da qualidade e do nível de evidencia científica, para a elaboração de protocolos clínicos com as melhores evidências. Nesse contexto, o objetivo desta revisão sistemática é analisar a influência da FBM na prevenção e tratamento de NPIQ.

CAPÍTULO II

OBJETIVOS DO ESTUDO

Objetivo primário

O objetivo desta revisão sistemática é analisar a eficácia da fotobiomodulação na prevenção e tratamento da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia.

Objetivos secundários

- (a) Descrever as principais manifestações clínicas que acometem os indivíduos com neuropatia periférica induzida pela quimioterapia;
- (b) Identificar os principais métodos de avaliação dos doentes com neuropatia periférica induzida pela quimioterapia;
- (c) Descrever os parâmetros e métodos de aplicação da terapia com fotobiomodulação utilizados na prevenção e tratamento da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia;
- (d) Discutir os desfechos do tratamento com a terapia com fotobiomodulação na prevenção e tratamento de indivíduos com neuropatia periférica induzida pela quimioterapia.

CAPÍTULO III

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as diretrizes PRISMA⁵⁰, sendo escolhido o modelo de revisão integrativa. Os autores dos estudos poderiam ser contatados em caso de falta de dados e/ou para dirimir dúvidas. A aprovação ética não foi necessária por se tratar de revisão de artigos científicos sem a colheita de dados de seres humanos.

Identificação dos estudos

A pesquisa foi realizada no ano de 2022 e os estudos elegíveis foram identificados por meio de pesquisa nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, LILACS e Scopus. Os estudos foram identificados por uma pesquisa bibliográfica em bancos de dados seguindo os termos do título de assunto médico (MESH): "Photobiomodulation therapy", "Chemotherapy" e "Peripheral neuropathy", sendo usado também seus sinônimos. Além disso, foram examinadas referências em cada artigo elegível e outros artigos relevantes foram selecionados quando uma correspondência positiva foi observada.

Seleção de estudo

Para a seleção dos artigos foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos voltados para o uso de fotobiomodulação como opção terapêutica da neuropatia induzida pela quimioterapia; ensaios clínicos com ou sem randomização e ensaios clínicos cruzados; e estudos publicados em inglês e espanhol. Não foram definidas restrições quanto ao ano de publicação. Foram excluídos estudos em que o artigo na íntegra não foi localizado; estudos duplicados e revisões; e que não apresentavam desfechos semelhantes aos dessa revisão. A seleção dos estudos foi realizada e encontra-se resumida um fluxograma PRISMA (fig. 1).

Processo de colheita de dados

Na análise estatística desse estudo, foi realizada uma síntese qualitativa dos resultados. Um formulário padronizado de extração de dados foi desenvolvido e testado. Os dados de cada estudo incluído foram extraídos e constituíam-se dos sobrenomes dos

primeiros autores, ano de publicação, localização do estudo (país), desenho do estudo, objetivo primário, nível de evidência, características dos participantes (por exemplo, idade média, sexo), sinais e sintomas, desfecho do doente, tratamento e grupo placebo. Qualquer informação adicional foi registrada. Todas as entradas de dados foram verificadas duas vezes. Outras características e resultados foram resumidos nas tabelas do estudo.

Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada usando os Níveis de Evidência do New Joanna Briggs Institute (JBI), desenvolvidos pelo Grupo de Trabalho de Níveis de Evidência e Graus de Recomendação do JBI (outubro de 2013), contudo, os graus de Recomendação do JBI não foram aplicados⁵¹.

IV CAPÍTULO RESULTADOS

Seleção de estudos relevantes

As buscas virtuais utilizando a estratégia de busca elaborada para essa revisão recuperaram um total de 1.893 estudos (1.852 da PubMed, 5 da Web of Science, 0 da LILACS e 36 da Scopus). Inicialmente foram realizadas a exclusão das duplicatas (6), e logo em seguida 1.887 artigos foram selecionados. A primeira etapa da análise dos artigos consistiu na avaliação do título e resumo, após esse processo 1.872 resumos foram excluídos por não atenderem ao objetivo principal do estudo, resultando em 15 artigos para a próxima etapa da análise. A segunda etapa consistiu na avaliação do texto completo e dos 15 estudos que foram analisados, apenas 2 preencheram os critérios de elegibilidade para este estudo ao atenderem às questões levantadas pela revisão. Na busca por citações, foram encontrados 5 artigos, mas apenas 2 foram incluídos na revisão. A esquematização desse processo está descrita na figura 1.

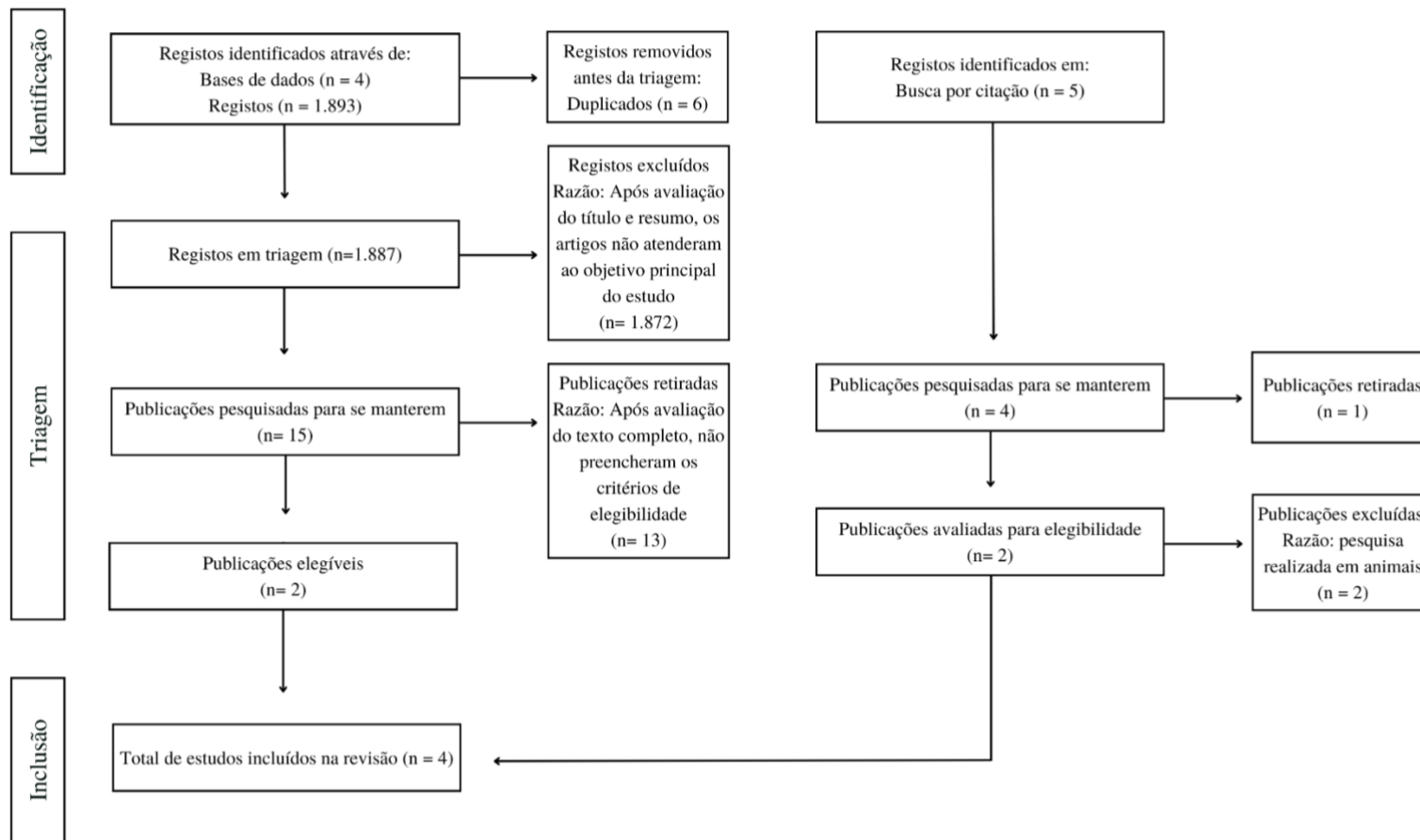


Figura 1. Fluxograma PRISMA.

Delineamento do estudo

Foram analisados os níveis de evidência do JBI, dentre eles três artigos eram ensaios clínicos randomizados (nível de evidência 1.c)^{44, 52, 53} e o último era um estudo piloto de coorte prospectivo, sem grupo de comparação (nível de evidência 3.e)⁵⁴. Assim, os estudos incluídos nesta revisão possuem alto a moderado nível de evidência de acordo com a classificação.

No total, foram incluídos 163 participantes que tiveram o diagnóstico de cancro e foram tratados com quimioterapia, dos quais 105 eram mulheres e 9 eram homens, ressalta-se que um artigo não forneceu a frequência entre os sexos dos participantes⁵². Entre as topografias tumorais, o cancro de mama foi o mais prevalente (n=57), seguido de cancro ginecológico (n=47), cancro colorretal (n=40), outros não especificados (n=12), hematológico (n=4) e cancro gástrico (n=3). A quimioterapia utilizada nos estudos foram Platina e Taxano (43%), Oxaliplatina (23%), Docetaxel (9%), Paclitaxel (14%), Paclitaxel e Carboplatina (3%), outros (8%).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas NPIQ podem ser caracterizadas pelo tempo de aparecimento dos sintomas, sendo categorizada em “neuropatia adquirida recentemente” quando ocorrida menos 3 meses após a conclusão da terapia⁵³ ou se dentro de 6 meses após sua última administração de quimioterapia, e também em “neuropatia crônica” se o surgimento dos sintomas forem ≥ 7 meses da sua exposição⁴⁴.

Os participantes dos estudos apresentavam dormência nas mãos e nos pés, desconforto nos pés, problemas para sentir a forma de pequenos objetos, dificuldade em distinguir entre superfícies ásperas e lisas e quente versus frio, além de uma pior qualidade de vida e conseqüentemente, com impactos negativos nas atividades diárias^{52, 54}.

Durante a avaliação da qualidade da dor (PQAS questionnaire) foi relatado que as sensações de dor apresentavam características como aguda, maçante, fria, dormente, elétrica, formigamento, câibras, pesadas e desagradáveis. Os participantes também apresentavam alterações nos limiares de detecção de toque nas pontas dos dedos bilaterais e dos pés, e alguns possuíam alodinia ao frio⁵⁴.

Método de avaliação

Foram colhidos os dados iniciais por meio de questionários e prontuários médicos, que apresentavam informações como características pessoais, relacionadas com a doença e o tratamento, entre elas a idade, raça, índice de massa corporal, tipo e estágio da doença, comorbidades, uso de medicamentos e exposições anteriores à quimioterapia.

Tabela 2. Características dos estudos.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Nº de doentes	Métodos de avaliação
TENG et al., 2023 ⁵³	Ensaio clínico randomizado de fase II, não comparativo, controlado por simulação, simples-cego	44 doentes	As avaliações foram realizadas no início, no final da intervenção (6 semanas) e 6 semanas após a intervenção (12 semanas). Os participantes preencheram questionários de neuropatia, qualidade de vida e função e uma avaliação neurológica clínica. O desfecho primário foi a proporção de participantes com resposta ao tratamento da neuropatia periférica induzida por quimioterapia, definida como resolução dos sintomas ou redução da diferença minimamente importante clinicamente.
ARGENTA et al., 2017 ⁴⁴	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por simulação	70 doentes	A neuropatia foi avaliada usando o <i>score</i> de neuropatia total modificado (mTNS) no início e 4, 8 e 16 semanas após o início do tratamento.
JOY et al., 2022 ⁵²	Ensaio clínico piloto prospectivo, randomizado e controlado por placebo (NEUROLASER)	32 doentes	A gravidade da NPIQ e a qualidade de vida (QV) dos doentes foram avaliados pelo <i>score</i> total de neuropatia modificado (mTNS), Six-Minute Walk Test (6MWT), Numeric Rating Scale (NRS) e Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane (FACT/GOG-Taxane). As

			medidas de desfecho foram coletadas na primeira sessão de quimioterapia, 6 semanas após o início da quimioterapia, na sessão final de quimioterapia e 3 semanas após o término da quimioterapia (follow-up).
HSIEH et al., 2016 ⁵⁴	Estudo piloto de coorte prospectivo, sem grupo de comparação – single arm	17 doentes	A Pain Quality Assessment Scale (PQAS), o Chemotherapy-induced neurotoxicity questionnaire (CINQ), a Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale (OSNS), o limiar quantitativo de detecção de toque (usando filamentos de von Frey) e a latência de retirada da dor desencadeada pelo frio (usando a água fria teste de imersão) foram medidos antes e após a conclusão das 12 sessões de tratamento.

Foram ainda usados os seguintes instrumentos para avaliação dos desfechos, para avaliação das escalas para neuropatia/ neurotoxicidade foram usadas Score de neuropatia total modificado (mTNS)^{44, 52}; Total Neuropathy Score (TNS)⁵³; European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-item scale (EORTC QLQ-CIPN 20)⁵³; Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)⁵³; A Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale (OSNS) e Chemotherapy-induced neurotoxicity questionnaire (CINQ)⁵⁴.

Para avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde foram utilizadas a Functional Assessment of Cancer Therapy – Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 13 (FACT/GOG-Ntx 13)^{52, 53} e Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G)⁵³.

Para avaliação da dor foi aplicada a Pain Quality Assessment Scale de 20 itens (PQAS) com a escala NRS de 0 a 10^{52, 54}. Avaliação funcional foi analisada pelo Status de desempenho de Karnofsky⁵³ e Capacidade aeróbica e a resistência - Six-Minute Walk Test (6MWT)⁵². Por fim, a sensibilidade foi avaliada pela detecção de toque usando monofilamentos de von Frey, com pesos de 0,008 g a 300 g nas bases dos lados plantar e palmar de cada dedo do pé e ambos os lados da ponta dos dedos⁵⁴ e avaliação da alodinia ao frio - teste de imersão das mãos em banho-maria mantido a 10°C, seguido de um teste de detecção de toque⁵⁴.

Tratamento

Os protocolos de tratamento se apresentaram de forma variada nos estudos analisados e foram descritos na tabela 3. Os autores reforçaram que os participantes usaram óculos opacos de proteção contra laser antes e durante o tratamento para segurança. Dos artigos avaliados, apenas um não fez uso de grupo placebo.

Tabela 3. Protocolo de tratamento com fotobiomodulação.

	Tempo	Localização	Parâmetros		Placebo
TENG et al., 2023 ⁵³	2 vezes por semana, durante 6 semanas consecutivas, com total de 12 tratamentos.	Aplicado nos espaços interdigitais das mãos e dos pés (16 pontos) e nos pontos cutâneos correspondentes às raízes nervosas C6-T1 e L5-S1 bilateralmente (10 pontos).	A dose inicial de tratamento foi de 1 Joule/ponto com escalonamento para 2 Joule/ponto nas sessões subsequentes, conforme tolerado.		A terapia simulada consistiu nos mesmos procedimentos da intervenção a laser, mas com a abertura do laser ocluída por uma tampa de alumínio opaco.
ARGENTA et al., 2017 ⁴⁴	30 minutos, 3 vezes por semana, durante 6 semanas.	Membros inferiores e coluna (36 pontos).	No grupo PBM, a potência variou de 6,75 a 12 W por zona específica, formas de onda pulsadas a 20.000 Hz ou contínuas, com comprimentos de onda de 800–970 nm.	O grupo PT/PBM receberam uma combinação de FBM e fisioterapia.	Os participantes foram expostos a uma sonda térmica de cerâmica. As áreas de tratamento e os tempos de permanência foram idênticos ao outro grupo.

JOY et al., 2022 ⁵²	2 vezes por semana durante o tratamento com taxano (12 a 18 semanas, dependendo do regime de quimioterapia).	bilateralmente nos membros superiores (nervo medial, ulnar e radial), dorso (L4-S1) e membros inferiores (nervo ciático, plantar e superfície dorsal dos pés).	Foi utilizada uma densidade de potência de 0,168 W/cm ² e uma fonte de 4 J/cm ² . O tamanho do ponto do feixe varia de 3 a 19,625 cm ² , dependendo da zona de tratamento.	Durante os tratamentos com placebo, o dispositivo PBM não emitia luz.
HSIEH et al., 2016 ⁵⁴	12 sessões durante 4 semanas.	Nos pontos de acupuntura PC6, PC7, PC8, PC9 e LU11 nas extremidades superiores, e SP6, KI3, BL60, KI1 e KI2 nas extremidades inferiores.	A estimulação a laser de baixa intensidade (laser de diodo GaAlAs), comprimento de onda de 780 nm a 100 Hz (modo pulsado, 10% de duração de saída). O tamanho do ponto era de aproximadamente 0,2 cm ² e a potência de saída da irradiação do laser era de 80 mW por sessão. A densidade de energia foi de 48 J/cm ² por sessão.	Não utilizou grupo placebo.

Efeitos laterais da fotobiomodulação

No estudo de TENG et al.⁵³, foram observados “efeitos colaterais” de baixo grau para os dois grupos (tratado e controle), sendo relatado principalmente no grupo de intervenção, onde a maioria era de grau 1, considerado brando e não necessitava de tratamento. Os principais achados foram dor, fadiga, formiguelo, dormência, alteração de temperatura, dor de cabeça, disúria, cólicas, diarreia, queda, linfedema, náuseas e erupção cutânea. Enquanto que o tratamento conduzido pelo estudo de ARGENTA et al.⁴⁴, não foram observadas complicações entre os pacientes tratados com FBM.

Desfecho

A análise do desfecho dos estudos teve por objetivo entender se houve resolução dos sintomas ou redução da diferença clínica minimamente importante. No estudo de TENG et al.⁵³, as taxas de resposta da NPIQ foram 48% em 6 semanas e 45% em 12 semanas. Em comparação com a linha de base, a NPIQ relatada pelo participante melhorou nos grupos laser e controle após a intervenção e em 12 semanas, a melhora foi sustentada no grupo laser e aproximando-se da linha de base no grupo controle. Os sinais clínicos, a qualidade de vida e a função permaneceram estáveis em ambos os grupos.

Para ARGENTA et al.⁴⁴, grandes melhorias foram observadas nas medidas subjetivas e objetivas de sensação, representando a maioria da resposta global do *score* de neuropatia total modificado (mTNS). Entretanto, mudanças insignificantes foram observadas nos reflexos ou sintomas motores, porém, melhorias modestas e simétricas foram identificadas na subescala motora/força, sugerindo que, embora o comprometimento motor esteja presente na linha de base, ele pode estar abaixo de um limiar de comprometimento da função.

Também utilizando a avaliação pelo mTNS, o estudo de JOY et al.⁵², evidenciou um aumento significativo no *score* ao longo do tempo em ambos os grupos (tratado e controle). Embora não significativa, uma análise visual mostrou uma tendência em que o grupo controle parece ter um mTNS mais alto no final da quimioterapia e acompanhamento do que o grupo tratado. Na evolução da qualidade de vida (FACT/GOGTaxane), o grupo tratado apresentou uma pontuação significativamente maior durante a quimioterapia em comparação com o grupo controle. Ademais, questões relacionadas aos sintomas de neuropatia periférica sensorial demonstraram um aumento significativo da gravidade ao

longo do tempo no grupo controle. No acompanhamento, uma diferença significativa (limítrofe) foi observada entre os dois grupos para o 6MWT e o nível de dor dos participantes, em benefício do grupo tratado.

HSIEH et al.⁵⁴ utilizou a metodologia da acupuntura a laser e observou melhoria significativa nos sintomas de neurotoxicidade em doentes com cancro que desenvolveram neuropatia periférica induzida por oxaliplatina, tanto para os scores da Pain Quality Assessment Scale (PQAS), do Chemotherapy-induced neurotoxicity questionnaire (CINQ) e da Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale (OSNS), quanto para o limiar quantitativo de detecção de toque e a latência de retirada da dor desencadeada pelo frio. Dessa forma, houve alívio da alodinia mecânica e o frio, além de diminuir a incidência e a gravidade dos sintomas de neurotoxicidade nas extremidades superiores e inferiores dos participantes e o impacto em suas atividades diárias.

V CAPÍTULO DISCUSSÃO

Os estudos analisados apontam a melhoria dos sintomas da neuropatia por diferentes mecanismos, entre eles a prevenção da apoptose neural. Dessa forma, a energia do laser é captada pelas proteínas transmembranas mitocondriais, que levam ao aumento da ativação de vias sensíveis a oxidação, protegendo as células dos sinais promotores de apoptose, incluindo o fator de necrose tumoral- α , trazendo grande implicações clínicas para os doentes⁴⁴.

Os tempos de avaliação das respostas a utilização do FBM foi variável para cada estudo, basicamente eram divididas em Pré-tratamento e Pós-tratamento⁵⁴, com variação de 4, 6, 8 e 16 semanas após o início do tratamento^{44, 52, 53}, ao final do tratamento⁵², e voltadas mais para o acompanhamento pós intervenção, foram sugeridas avaliações de 3 a 6 semanas após a finalização do protocolo, de forma a observar a manutenção do tratamento realizado^{52, 53}.

Em relação aos protocolos de intervenção, cada estudo apresentou os parâmetros utilizados, havendo grande variação entre eles, conforme discutido anteriormente. A frequência semanal de sessões variava entre duas a três atendimentos, com duração de 4 a 6 semanas^{44, 53, 54}, e de 12 a 18 semanas, dependendo do regime de quimioterapia, para o tratamento preventivo⁵². Destaca-se que o estudo de ARGENTA et al.⁴⁴, utilizaram um algoritmo para os parâmetros, que apresentavam mudanças de acordo com os sintomas e sinais apresentados pelo participante a cada três visitas.

Embora recente, o estudo de Joy et al.⁵² trouxe a possibilidade da utilização de FBM ainda durante a quimioterapia, direcionando um potencial de prevenção ao desenvolvimento de NPIQ em doentes com cancro de mama. Sintomas de neuropatia periférica sensorial, como dormência nas mãos e pés pioraram no grupo controle, enquanto permaneceram constantes no grupo tratado com FBM. Além disso, foi observada uma melhor capacidade aeróbica, resistência e qualidade de vida dos participantes tratados. Dessa forma, existe a possibilidade de que o uso da FBM possa acelerar a recuperação dos efeitos colaterais induzidos pela NPIQ em cancro de mama.

Em uma outra perspectiva surge o modelo de terapias combinadas para a melhora dos sintomas da NPIQ, como a combinação de FBM e fisioterapia em participantes com cancro ginecológico. A fisioterapia consistiu na mobilização manual dos tecidos moles por 15 min, seguida de instruções para alongamentos dos dedos, tornozelos e pés, a serem realizados duas vezes ao dia. Os benefícios estiveram presente de forma semelhante em participantes com sintomas de neuropatia de duração e intensidade variáveis, bem como

em participantes com exposições variáveis à quimioterapia (a média do mTSN com 8 semanas foi de -6,8 pontos para os participantes que fizeram uso de PBM). Contudo, os resultados não encontraram benefício na associação da fisioterapia ao protocolo, uma vez que a pontuação do mTSN foi semelhante ao grupo que recebeu apenas a FBM⁴⁴.

O efeito do tratamento com FBM pode perdurar muito além do período ativo da terapia, mas diminui com o passar do tempo. A manutenção dos resultados obtidos foi variável, estando presente entre 10 a 12 semanas após a intervenção^{44, 53}, confirmando o aparecimento de ganhos mais tardios ao período de intervenção. Em alguns estudos os benefícios do tratamento também se estenderam ao grupo controle, podendo esse resultado estar relacionado ao efeito placebo do tratamento, como também refletir a história natural da NPIQ, em que alguns doentes apresentam resolução dos sintomas sem intervenção⁵³, porém, destaca-se que os benefícios não estiveram presentes pelo mesmo período do grupo que recebeu a FBM.

A maioria dos estudos não relataram reações adversas ou complicações durante o tratamento^{44, 52, 54}, apenas o estudo de TENG et al.⁵³, relatou um evento adverso leve para 19 e 8 participantes nos grupos de intervenção e controle, respectivamente, contudo, sem necessidade de qualquer tipo de tratamento, apresentando rápida resolução. Nesse mesmo estudo, a dor foi relatada por 28% dos participantes tratados com laser, ademais, ambos os grupos relataram sensações de formigamento e mudança de temperatura (quente ou fria) durante o período que receberam as sessões.

As literaturas recentes sugerem que a FBM pode ser escolhida como uma terapia para uso no tratamento de suporte do cancro. O estudo de JOY et al.⁵² propõe que a segurança do FBM e das células tumorais precisa ser monitorada, especialmente devido à natureza proliferativa dessa terapia, além disso, a sua aplicação durante a quimioterapia pode irradiar potenciais células cancerígenas circulantes, sendo esse um critério de segurança que necessita de maiores investigações.

Como limitações mais frequentes encontradas, os estudos apontam o pequeno tamanho da amostra^{52, 53, 54}, o recrutamento em um único centro de oncologia, limitando o sexo dos participantes⁴⁴, curto período de intervenção⁵³ e a não análise de possíveis impactos de terapias concomitantes, como acupuntura ou outros agentes farmacológicos⁴⁴. Também houve limitações sobre o cegamento⁵³ e controle⁵⁴.

CAPÍTULO VI
CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS
FUTURAS

A influência da FBM como opção terapêutica para as manifestações clínicas NPIQ tem demonstrado resultados positivos, tanto para a prevenção, como para o tratamento propriamente dito. No presente estudo, foram observadas que os doentes acometidos com NPIQ apresentavam dormência nas mãos e nos pés, alterações sensitivas de tato e temperatura, dor, além de uma pior qualidade de vida e conseqüentemente, com impactos negativos nas atividades diárias. Entretanto, apesar de ser uma condição amplamente estudada, não foi possível determinar métodos padronizados de métodos de avaliação e parâmetros de tratamento da NPIQ, variando de acordo com o objetivo do estudo analisado.

Os desfechos de tratamento encontrados refletem uma visão positiva sobre o tratamento com FBM para a NPIQ, tendo em vista a redução dor neuropática e parestesia nas extremidades, melhora da capacidade aeróbica, resistência e qualidade de vida dos participantes. Foram observados que os benefícios se estendem entre 10 a 12 semanas após a intervenção. As evidências não apontaram ampliação dos resultados do uso da FBM associada a fisioterapia.

As limitações encontradas nesta revisão sistemática foram referentes a baixa quantidade de artigos disponíveis sobre a temática analisada, além de grande heterogeneidade entre os artigos de pesquisa disponíveis. Não foram aplicados os “Graus de Recomendação” do JBI, para avaliação da qualidade dos artigos, o que constitui uma limitação deste estudo.

Estudos futuros devem-se concentrar em ensaios clínicos randomizados com número suficiente de participantes para definir e refinar os parâmetros ideais de FBM, controle das variáveis e medidas de resultados NPIQ para implementar esta técnica dentro de um ambiente clínico padrão, identificando o comprimento de onda apropriado e características de dosagem necessárias.

CAPÍTULO VII

REFERÊNCIAS

1. Cancer Research UK. Worldwide cancer incidence statistics. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/healthprofessional/cancer-statistics/worldwide-cancer>. (Last accessed November 25, 2022).
2. Jaggi, Amteshwar Singh, and Singh, Nirmal. "Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy." *Toxicology* 291.1-3 (2012): 1-9.
3. Rivera, Edgardo and Cianfrocca, Mary. "Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer." *Cancer chemotherapy and pharmacology* 75 (2015): 659-670.
4. Tofthagen, Cindy, Constance Visovsky, and Rachelle Rodriguez. "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an algorithm to guide nursing management." *Clinical Journal of Oncology Nursing* 17.2 (2013): 138.
5. Seretny, Marta, et al. "Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis." *Pain* 155.12 (2014): 2461-2470.
6. Cavaletti, Guido, et al. "Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a multifaceted, still unsolved issue." *Journal of the Peripheral Nervous System* 24 (2019): S6-S12.
7. Bennett, Gary J. "Pathophysiology and animal models of cancer-related painful peripheral neuropathy." *The oncologist* 15.S2 (2010): 9-12.
8. Cavaletti, Guido, and Paola Marmiroli. "Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity." *Nature Reviews Neurology* 6.12 (2010): 657-666.
9. Brown, Timothy J., Ramy Sedhom, and Arjun Gupta. "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *JAMA oncology* 5.5 (2019): 750-750.
10. Grisold, Wolfgang, Guido Cavaletti, and Anthony J. Windebank. "Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention." *Neuro-oncology* 14.suppl_4 (2012): iv45-iv54.

11. Kerckhove, Nicolas, et al. "Long-term effects, pathophysiological mechanisms, and risk factors of chemotherapy-induced peripheral neuropathies: a comprehensive literature review." *Frontiers in pharmacology* 8 (2017): 86.
12. Ezendam, Nicole PM, et al. "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its impact on health-related quality of life among ovarian cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry." *Gynecologic oncology* 135.3 (2014): 510-517.
13. Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2014 Aug;22:2261-9.
14. Pike, Crystal T., et al. "Healthcare costs and workloss burden of patients with chemotherapy-associated peripheral neuropathy in breast, ovarian, head and neck, and nonsmall cell lung cancer." *Chemotherapy research and practice* 2012 (2012).
15. Bennett, Michael I., et al. "Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review." *Pain* 153.2 (2012): 359-365.
16. Oh, So Yeon, et al. "Multicenter, cross-sectional observational study of the impact of neuropathic pain on quality of life in cancer patients." *Supportive Care in Cancer* 25 (2017): 3759-3767.
17. Zanville, Noah R., et al. "Evaluating the impact of chemotherapy-induced peripheral neuropathy symptoms (CIPN-sx) on perceived ability to work in breast cancer survivors during the first year post-treatment." *Supportive Care in Cancer* 24 (2016): 4779-4789.
18. Iżycki, Dariusz, et al. "Chemotherapy-induced peripheral neuropathy—diagnosis, evolution and treatment." *Ginekologia polska* 87.7 (2016): 516-521.
19. Flatters, S. J. L., P. M. Dougherty, and L. A. Colvin. "Clinical and preclinical perspectives on chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a narrative review." *BJA: British Journal of Anaesthesia* 119.4 (2017): 737-749.
20. Desforges, Allison D., et al. "Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 147 (2022): 112671.
21. Cavaletti, Guido, et al. "The Total Neuropathy Score as an assessment tool for grading the course of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: Comparison with the National Cancer Institute-Common Toxicity Scale." *Journal of the Peripheral Nervous System* 12.3 (2007): 210-215.

22. Kandula, Tejaswi, et al. "Neurophysiological and clinical outcomes in chemotherapy-induced neuropathy in cancer." *Clinical Neurophysiology* 128.7 (2017): 1166-1175.
23. Li, Yang, Maryam B. Lustberg, and Shuiying Hu. "Emerging pharmacological and non-pharmacological therapeutics for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *Cancers* 13.4 (2021): 766.
24. Hong, J. S., J. Tian, and L. H. Wu. "The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients." *Current Oncology* 21.4 (2014): 174-180.
25. Yin, Z-S., H. Zhang, and W. Gao. "Erythropoietin promotes functional recovery and enhances nerve regeneration after peripheral nerve injury in rats." *American journal of neuroradiology* 31.3 (2010): 509-515.
26. Hu, Lang-Yue, et al. "Prevention and treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: therapies based on CIPN mechanisms." *Current neuropharmacology* 17.2 (2019): 184-196.
27. Sisignano, Marco, et al. "Mechanism-based treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain." *Nature Reviews Neurology* 10.12 (2014): 694-707.
28. Aromolaran, Kelly A., and Peter A. Goldstein. "Ion channels and neuronal hyperexcitability in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Cause and effect?." *Molecular pain* 13 (2017): 1744806917714693.
29. Kaley, Thomas J., and Lisa M. DeAngelis. "Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *British journal of haematology* 145.1 (2009): 3-14.
30. Farshchian, Negin, et al. "Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *Cancer chemotherapy and pharmacology* 82 (2018): 787-793.
31. Santarsieri, Daniel, and Thomas L. Schwartz. "Antidepressant efficacy and side-effect burden: a quick guide for clinicians." *Drugs in context* 4 (2015).
32. Coriat, Romain, et al. "Treatment of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy by intravenous mangafodipir." *The Journal of clinical investigation* 124.1 (2014): 262-272.

33. Karlsson, Jan Olof G., Rolf GG Andersson, and Per Jynge. "Mangafodipir a selective cytoprotectant—with special reference to oxaliplatin and its association to chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN)." *Translational Oncology* 10.4 (2017): 641-649.
34. Gandhi, Sunil N., et al. "MR contrast agents for liver imaging: what, when, how." *Radiographics* 26.6 (2006): 1621-1636.
35. Mulpuri, Yatendra, et al. "Synthetic peripherally-restricted cannabinoid suppresses chemotherapy-induced peripheral neuropathy pain symptoms by CB1 receptor activation." *Neuropharmacology* 139 (2018): 85-97.
36. Russo, Margherita, et al. "Sativex-induced neurobehavioral effects: causal or concausal? A practical advice!" *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 23 (2015): 1-2.
37. Magnowska M, Iżycka N, Kapoła-Czyż J, Romała A, Lorek J, Spaczyński M, Nowak-Markwitz E. Effectiveness of gabapentin pharmacotherapy in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ginekologia polska*. 2018;89(4):201-5.
38. Piccolo J, Kolesar JM. Prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *American journal of health-system pharmacy*. 2014 Jan 1;71(1):19-25.
39. Cabezón-Gutiérrez L, Custodio-Cabello S, Palka-Kotłowska M, Khosravi-Shahi P. High-dose 8% capsaicin patch in treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. A systematic review. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2020 Nov 1;60(5):1047-54.
40. Oliveira Júnior JO, Corrêa CF, Ferreira JA. Tratamento invasivo para o controle da dor neuropática. *Revista Dor*. 2016;17:98-106.
41. Hammond, Elizabeth Andersen, et al. "An exploratory randomized trial of physical therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy." *Neurorehabilitation and Neural Repair* 34.3 (2020): 235-246.
42. Brayall, Patrick, et al. "Physical therapy–based interventions improve balance, function, symptoms, and quality of life in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review." *Rehabilitation Oncology* 36.3 (2018): 161-166.
43. Bensadoun, René-Jean, and Joel B. Epstein. "Photobiomodulation safety in cancer patients: in vivo data: (in response to S. Sonis' commentary "Could the impact of photobiomodulation on tumor response to radiation be affected by tumor heterogeneity?", *Support Care Cancer* 2019 (in press))." *Supportive Care in Cancer* 28 (2020): 3003-3006.

44. Argenta, Peter A., et al. "The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial." *Gynecologic oncology* 144.1 (2017): 159-166.
45. Janzadeh A, Nasirinezhad F, Masoumipour M, Jameie SB, Hayat P. Photobiomodulation therapy reduces apoptotic factors and increases glutathione levels in a neuropathic pain model. *Lasers in medical science*. 2016 Dec;31:1863-9.
46. Zhang L, Zhang Y, Xing D. LPLI inhibits apoptosis upstream of Bax translocation via a GSK-3 β -inactivation mechanism. *Journal of cellular physiology*. 2010 Jul;224(1):218-28.
47. Oono Y, Kono R, Kiyohara Y, Takagi S, Ide Y, Nagasaka H, Kohase H. Photobiomodulation enhanced endogenous pain modulation in healthy volunteers. *Lasers in Medical Science*. 2022 Dec 23;38(1):16.
48. Wu D, Zhao YL, Dai RJ, Rong PJ, Wang Y. Application of photobiomodulation therapy in acupuncture. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2022 Oct 1;8(4):491-6.
49. Meyer-Hamme G, Friedemann T, Greten J, Gerloff C, Schroeder S. Electrophysiologically verified effects of acupuncture on diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: The randomized, partially double-blinded, controlled ACUDIN trial. *Journal of Diabetes*. 2021 Jun;13(6):469-81.
50. Moher, David, et al. "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement." *Annals of internal medicine* 151.4 (2009): 264-269.
51. Jordan, Zoe, et al. "The updated Joanna Briggs Institute model of evidence-based healthcare." *JBI Evidence Implementation* 17.1 (2019): 58-71.
52. Joy, Lodewijckx, et al. "The use of photobiomodulation therapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, placebo-controlled pilot trial (NEUROLASER trial)." *Supportive Care in Cancer* 30.6 (2022): 5509-5517.
53. Teng, Christina, et al. "Evaluating laser photobiomodulation for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomised phase II trial." *Supportive Care in Cancer* 31.1 (2023): 52.
54. Hsieh, Yueh-Ling, et al. "Laser acupuncture attenuates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: a pilot prospective cohort study." *Acupuncture in Medicine* 34.5 (2016): 398-405.

CAPÍTULO VIII

APÊNDICES

Apêndice 1 – Artigo completo

**NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA PELA QUIMIOTERAPIA: DESCRIÇÃO DE UMA
TÉCNICA NÃO INVASIVA**

Laura Beatriz Rodrigues Alves¹, Anke Bergmann², Maria Jose Bento¹

1. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto
2. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

*Corresponding Author: Laura Beatriz Rodrigues Alves, +55 65 99971 5844. Rua Presidente Getulio Vargas, n 02, Ipase. Varzea Grande, MT, Brasil. Cep 78125-340.

E-mail: laurabralves@hotmail.com

RESUMO

Introdução: A Fotobiomodulação (FBM) vem sendo discutida como uma terapêutica com grande potencial para controle da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ). Entretanto, os resultados ainda são controversos e seu real benefício ainda não foi totalmente elucidado, o que dificulta a elaboração de protocolos clínicos. **Objetivo:** Analisar a influência da FBM no tratamento de NPIQ. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática através da procura nas fontes de dados PubMed, Web of Science, LILACS e Scopus. Critérios de elegibilidade do estudo: estudos em inglês e espanhol, sem restrição de ano de publicação, que utilizavam os termos de "Terapia de fotobiomodulação", "Quimioterapia" e "neuropatia periférica" e seus sinônimos. A avaliação do estudo foi feita pelo JBI Levels of Evidence, Joanna Briggs Institute. Métodos de síntese foram realizados: conforme o diagrama de fluxo do PRISMA. **Resultados:** Foram encontrados 1.893 artigos, após a análise foram incluídos 4 artigos, sendo três ensaios clínicos randomizados e o último era um estudo piloto de coorte prospectivo, sem grupo de comparação. Compreendendo a análise de 163 participantes que tiveram o diagnóstico de cancro e foram tratados com quimioterapia. Foi observado um desfecho favorável à intervenção da FBM em todos os estudos analisados. Os protocolos de intervenção apresentaram grande variação dos parâmetros escolhidos, a frequência semanal de sessões variava entre dois a três atendimentos, com duração de 4 a 6 semanas, e quando realizado de forma preventiva, a duração era de 12 a 18 semanas, dependendo do regime de quimioterapia. Houve redução da dor neuropática e parestesia nas extremidades, melhoria da capacidade aeróbica, resistência e qualidade de vida dos participantes. Existe a possibilidade de acelerar a recuperação dos efeitos colaterais induzidos pela NPIQ em cancro de mama com o uso da FBM de forma preventiva. Os benefícios estendem-se entre 10 a 12 semanas após a intervenção. As evidências não apontaram melhor resultados do uso da FBM associada a fisioterapia. **Conclusão:** A FBM como opção terapêutica para as manifestações clínicas NPIQ tem demonstrado resultados positivos, tanto para a prevenção, como para o tratamento propriamente dito. Mais estudos com maior número de participantes, controle das variáveis e nível de evidência elevado são necessários para esclarecimentos sobre esses achados clínicos.

Palavras-chaves: Fototerapia; Neuropatia; Quimioterapia.

INTRODUÇÃO

Apesar dos elevados números de novos casos de cancro, cerca de 17 milhões em 2018, os avanços tecnológicos nas terapias contra o cancro têm permitido uma maior sobrevivência a esses doentes. Por outro lado, também se destacam os efeitos colaterais por esses tratamentos, sendo um dos mais comuns, a neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ), que pode gerar sintomas sensitivos (sensação de formigamento, parestesia, aumento da sensibilidade ao frio e ao toque e dor em queimação nas extremidades) ou sintomas motores (fraqueza muscular, quedas, alteração de equilíbrio), podendo ser um indicativo de uma maior vulnerabilidade dos neurônios com os axônios mais longos^{1, 2, 3, 4}.

Estudos mostram a incidência de NPIQ em 68% dos doentes no primeiro mês após a quimioterapia, 60% em 3 meses e 30% em 6 meses ou mais, contudo, o seu aparecimento pode estar associado ao agente antineoplásico utilizado, dose, duração da exposição e método de avaliação que foi aplicado. As medicações de quimioterapia que parecem estar mais associadas ao seu aparecimento são, antitubulinas como paclitaxel, docetaxel e vincristina, taxanos (docetaxel) e agentes de platina (cisplatina e carboplatina) e bortezomibe. Biopsias realizadas em roedores e doentes tratados com agentes antineoplásicos apresentaram perda de fibras nervosas intraepidérmicas^{5, 6, 7, 8}.

O manejo da NPIQ continua sendo um desafio para a prática clínica, isso inclui desde o seu diagnóstico impreciso até a realização de subtratamentos, abrangendo opções terapêuticas com poucas evidências científicas. Atualmente, os recursos utilizados para o tratamento da NPIQ compreendem as terapias farmacológicas e não-farmacológicas, como acupuntura, exercícios, fotobiomodulação, crioterapia, terapia compressiva, entre outros, entretanto, esses ainda necessitam de estudos com melhor qualidade metodológica para elucidação sobre a sua eficácia nessa condição clínica. Ademais, o aparecimento da NPIQ pode afetar o estado geral de saúde, levando a comprometimento das atividades diárias, sofrimento psicológico, risco de queda e má qualidade do sono, resultando em uma diminuição significativa na qualidade de vida desses doentes^{9, 10}.

Entre as terapias não-farmacológicas, o uso da fotobiomodulação (FBM) tem tido relevância como ferramenta terapêutica no tratamento de suporte para doentes que fazem uso de quimioterapia. Apesar de evidências limitadas, estudos recentes observaram que o uso do espectro vermelho ou infravermelho próximo, com uma densidade de energia de 1–6 J/cm² parece ser seguro e eficaz no tratamento de várias complicações da terapia

oncológica¹¹. O estudo de Zhang et al. (2018)¹² ao utilizarem FBM em doente com NPIQ observaram redução significativa na avaliação dos *scores* totais modificados de neuropatia em 4, 8 e 16 semanas após o início do tratamento, além disso, o uso da o uso da fotobiomodulação produziu uma redução significativa nos sintomas de neuropatia.

A fotobiomodulação parece ser uma terapêutica com grande potencial para o controle da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia. Assim, apesar de vários estudos já publicados, é necessário avaliar os resultados a partir de uma análise crítica da qualidade e do nível de evidencia científica, para a elaboração de protocolos clínicos com as melhores evidências. Nesse contexto, o objetivo desta revisão sistemática é analisar a influência da FBM na prevenção e tratamento de NPIQ.

MÉTODOS

Este estudo seguiu as diretrizes PRISMA¹³, sendo escolhida o modelo de revisão integrativa. Os autores dos estudos poderiam ser contatados em caso de falta de dados e/ou para dirimir dúvidas. A aprovação ética não foi necessária por se tratar de revisão de artigos científicos sem a coleta de dados de seres humanos.

Identificação dos estudos

Os estudos elegíveis foram identificados por meio de pesquisa nas seguintes bases de dados: PubMed, Web of Science, LILACS e Scopus. Os estudos foram identificados por uma pesquisa bibliográfica em bancos de dados seguindo os termos do título de assunto médico (MESH): "Photobiomodulation therapy", "Chemotherapy" e "Peripheral neuropathy", sendo usado também seus sinónimos. Além disso, foram examinadas referências em cada artigo elegível e outros artigos relevantes foram selecionados quando uma correspondência positiva foi observada.

Seleção de estudo

Para a seleção dos artigos foram definidos os seguintes critérios de inclusão: artigos voltados para o uso de fotobiomodulação como opção terapêutica da neuropatia induzida pela quimioterapia; ensaios clínicos com ou sem randomização e ensaios clínicos cruzados; e estudos publicados em inglês e espanhol. Não foram definidas restrições

quanto ao ano de publicação. Foram excluídos estudos em que o artigo na íntegra não foi localizado; estudos duplicados e revisões; e que não apresentavam desfechos semelhantes aos dessa revisão. A seleção dos estudos foi realizada e encontra-se resumida em um fluxograma PRISMA (fig. 1).

Processo de coleta de dados

Na análise estatística desse estudo, foi realizada uma síntese qualitativa dos resultados. Um formulário padronizado de extração de dados foi desenvolvido e testado. Os dados de cada estudo incluído foram extraídos e constituíram-se dos sobrenomes dos primeiros autores, ano de publicação, localização do estudo (país), desenho do estudo, objetivo primário, nível de evidência, características dos participantes (por exemplo, idade média, sexo), sinais e sintomas, desfecho do doente, tratamento e grupo placebo. Qualquer informação adicional foi registrada. Todas as entradas de dados foram verificadas duas vezes. Outras características e resultados foram resumidos nas tabelas do estudo.

Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada usando os Níveis de Evidência do New Joanna Briggs Institute (JBI), desenvolvidos pelo Grupo de Trabalho de Níveis de Evidência e Graus de Recomendação do JBI (outubro de 2013), contudo, os graus de Recomendação do JBI não foram aplicados¹⁴.

RESULTADOS

Seleção de estudos relevantes

As buscas virtuais utilizando a estratégia de busca elaborada para essa revisão recuperaram um total de 1.893 estudos (1.852 da PubMed, 5 da Web of Science, 0 da LILACS e 36 da Scopus). Inicialmente foram realizadas a exclusão das duplicatas (6), e logo em seguida 1.887 artigos foram selecionados. A primeira etapa da análise dos artigos consistiu na avaliação do título e resumo, após esse processo 1.872 resumos foram excluídos por não atenderem ao objetivo principal do estudo, resultando em 15 artigos para a próxima etapa da análise. A segunda etapa consistiu na avaliação do texto completo, dos 15 estudos que foram analisados, apenas 2 preencheram os critérios de elegibilidade para

este estudo ao atenderem os questionamentos levantados pela revisão. Na busca por citações, foram encontrados 5 artigos, mas apenas 2 foram incluídos na revisão. A esquematização desse processo está descrita na figura 1.

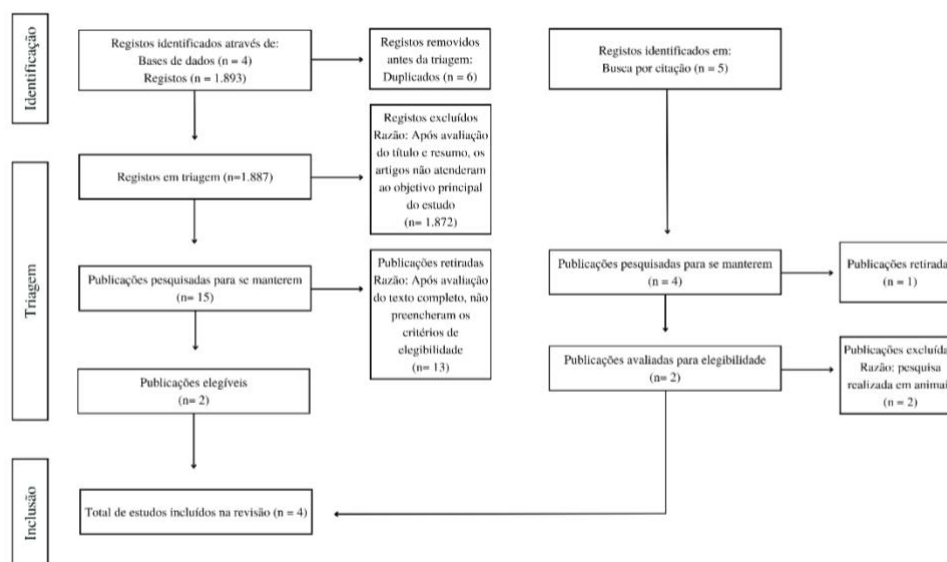


Figura 1. Fluxograma PRISMA.

Delineamento do estudo

Foram analisados os níveis de evidência do JBI, dentre eles três artigos eram ensaios clínicos randomizados (nível de evidência 1.c)^{15, 16, 17} e o último era um estudo piloto de coorte prospectivo, sem grupo de comparação (nível de evidência 3.e)¹⁸. Assim, os estudos incluídos nesta revisão possuem alto a moderado nível de evidência de acordo com a classificação.

No total, foram incluídos 163 participantes que tiveram o diagnóstico de cancro e foram tratados com quimioterapia, dos quais 105 eram mulheres e 9 eram homens. Um artigo não forneceu a frequência entre os sexos dos participantes¹⁷. Entre as topografias tumorais, o cancro de mama foi o mais prevalente (n=57), seguido de cancro ginecológico (n=47), cancro colorretal (n=40), outros não especificados (n=12), hematológico (n=4) e cancro gástrico (n=3). A quimioterapia utilizada nos estudos foram Platina e Taxano (43%), Oxaliplatina (23%), Docetaxel (9%), Paclitaxel (14%), Paclitaxel e Carboplatina (3%), outros (8%).

Manifestações clínicas

As manifestações clínicas NPIQ podem ser caracterizadas pelo tempo de aparecimento dos sintomas, sendo categorizada em “neuropatia adquirida recentemente” quando ocorrida menos 3 meses após a conclusão da terapia¹⁵ ou se dentro de 6 meses após sua última administração de quimioterapia, e também em “neuropatia crônica” se o surgimento dos sintomas forem ≥ 7 meses da sua exposição¹⁶.

Os participantes dos estudos apresentavam dormência nas mãos e nos pés, desconforto nos pés, problemas para sentir a forma de pequenos objetos, dificuldade em distinguir entre superfícies ásperas e lisas e quente versus frio, além de uma pior qualidade de vida e conseqüentemente, com impactos negativos nas atividades diárias^{17, 18}.

Durante a avaliação da qualidade da dor (PQAS questionnaire) foi relatado que as sensações de dor apresentavam características como aguda, maçante, fria, dormente, elétrica, formigamento, câibras, pesadas e desagradáveis. Os participantes também apresentavam alterações nos limiares de detecção de toque nas pontas dos dedos bilaterais e dos pés, e alguns possuíam alodinia ao frio¹⁸.

Método de avaliação

Foram coletados os dados iniciais por meio de questionários e prontuários médicos, que apresentavam informações como características pessoais, relacionadas à doença e ao tratamento, entre elas a idade, raça, índice de massa corporal, tipo e estágio da doença, comorbidades, uso de medicamentos e exposições anteriores à quimioterapia.

Tabela 1. Características dos estudos.

Autor/Ano	Tipo de estudo	Nº de doentes	Métodos de avaliação
TENG et al., 2023 ¹⁵	randomizado de Ensaio clínico fase II, não comparativo, controlado por	44 doentes	As avaliações foram realizadas no início, no final da intervenção (6 semanas) e 6 semanas após a intervenção (12

	simulação, simples-cego		semanas). Os participantes preencheram questionários de neuropatia, qualidade de vida e função e uma avaliação neurológica clínica. O desfecho primário foi a proporção de participantes com resposta CIPN, definida como resolução dos sintomas ou redução da diferença minimamente importante clinicamente.
ARGENTA et al., 2017 ¹⁶	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por simulação	70 doentes	A neuropatia foi avaliada usando o <i>score</i> de neuropatia total modificado (mTNS) no início e 4, 8 e 16 semanas após o início do tratamento.
JOY et al., 2022 ¹⁷	Ensaio clínico piloto prospectivo, randomizado e controlado por placebo (NEUROLASER)	32 doentes	A gravidade da NPIQ e a qualidade de vida (QV) dos doentes foram avaliados pelo <i>score</i> total de neuropatia modificado (mTNS), Six-Minute Walk Test (6MWT),

			<p>Numeric Rating Scale (NRS) e Functional Assessment of Cancer Therapy-Taxane (FACT/GOG-Taxane). As medidas de desfecho foram coletadas na primeira sessão de quimioterapia, 6 semanas após o início da quimioterapia, na sessão final de quimioterapia e 3 semanas após o término da quimioterapia (follow-up).</p>
<p>HSIEH et al., 2016¹⁸</p>	<p>Estudo piloto de coorte prospectivo, sem grupo de comparação – single arm</p>	<p>17 doentes</p>	<p>A Pain Quality Assessment Scale (PQAS), o Chemotherapy-induced neurotoxicity questionnaire (CINQ), a Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale (OSNS), o limiar quantitativo de detecção de toque (usando filamentos de von Frey) e a latência de retirada da dor desencadeada pelo frio (usando a água</p>

			fria teste de imersão) foram medidos antes e após a conclusão das 12 sessões de tratamento.
--	--	--	---

Foram ainda usados os seguintes instrumentos para avaliação dos desfechos, para avaliação das escalas para neuropatia/ neurotoxicidade foram usadas *Score* de neuropatia total modificado (mTNS)^{16, 17}; *Total Neuropathy Score* (TNSc)¹⁵; *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy 20-item scale* (EORTC QLQ-CIPN 20)¹⁵; *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)¹⁵; a *Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale* (OSNS)¹⁸ e *Chemotherapy-induced neurotoxicity questionnaire* (CINQ)¹⁸.

Para avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde foram utilizadas a *Functional Assessment of Cancer Therapy – Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 13* (FACT/GOG-Ntx 13)^{15, 17} e *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT-G)¹⁵.

Para avaliação da dor foi aplicada a *Pain Quality Assessment Scale* de 20 itens (PQAS) com a escala NRS de 0 a 10^{17, 18}. Avaliação funcional foi analisada pelo *Status de desempenho de Karnofsky*¹⁵ e *Capacidade aeróbica e a resistência - teste de caminhada de seis minutos* (TC6)¹⁷. Por fim, a sensibilidade foi avaliada pela detecção de toque usando monofilamentos de von Frey, com pesos de 0,008 g a 300 g nas bases dos lados plantar e palmar de cada dedo do pé e ambos os lados da ponta dos dedos¹⁸ e avaliação da alodinia ao frio - teste de imersão das mãos em banho-maria mantido a 10°C, seguido de um teste de detecção de toque¹⁸.

Tratamento

Os protocolos de atendimento se apresentaram de forma variada nos estudos analisados e foram descritos na tabela 2. Os autores reforçaram que os participantes usaram óculos opacos de proteção contra laser antes e durante o tratamento para segurança. Dos artigos avaliados, apenas um não fez uso de grupo placebo.

Tabela 2. Tratamento

	Tempo	Localização	Parâmetros		Placebo
TENG et al., 2023 ¹⁵	2 vezes por semana, durante 6 semanas consecutivas, com total de 12 tratamentos.	Aplicado nos espaços interdigitais das mãos e dos pés (16 pontos) e nos pontos cutâneos correspondentes às raízes nervosas C6-T1 e L5-S1 bilateralmente (10 pontos).	A dose inicial de tratamento foi de 1 Joule/ponto com escalonamento para 2 Joule/ponto nas sessões subsequentes, conforme tolerado.		A terapia simulada consistiu nos mesmos procedimentos da intervenção a laser, mas com a abertura do laser ocluída por uma tampa de alumínio opaco.
ARGENT A et al., 2017 ¹⁶	30 minutos, 3 vezes por semana, durante 6 semanas.	Membros inferiores e coluna (36 pontos).	No grupo PBM, a potência variou de 6,75 a 12 W por zona específica, formas de onda pulsadas a 20.000 Hz ou contínuas, com comprimentos de onda de 800–970 nm.	O grupo PT/PBM receberam uma combinação de PBM e fisioterapia.	Os participantes foram expostos a uma sonda térmica de cerâmica. As áreas de tratamento e os tempos de permanência foram idênticos ao outro grupo.

JOY et al., 2022 ¹⁷	2 vezes por semana durante o tratamento com taxano (12 a 18 semanas, dependendo do regime de quimioterapia).	bilateralmente nos membros superiores (nervo medial, ulnar e radial), dorso (L4-S1) e membros inferiores (nervo ciático, plantar e superfície dorsal dos pés).	Foi utilizada uma densidade de potência de 0,168 W/cm ² e uma fonte de 4 J/cm ² . O tamanho do ponto do feixe varia de 3 a 19,625 cm ² , dependendo da zona de tratamento.	Durante os tratamentos com placebo, o dispositivo PBM não emitia luz.
HSIEH et al., 2016 ¹⁸	12 sessões durante 4 semanas.	Nos pontos de acupuntura PC6, PC7, PC8, PC9 e LU11 nas extremidades superiores, e SP6, KI3, BL60, KI1 e KI2 nas extremidades inferiores.	A estimulação a laser de baixa intensidade (laser de diodo GaAlAs), comprimento de onda de 780 nm a 100 Hz (modo pulsado, 10% de duração de saída). O tamanho do ponto era de aproximadamente 0,2 cm ² e a potência de saída da irradiação do laser era de 80 mW por sessão. A densidade de energia foi de 48 J/cm ² por sessão.	Não utilizou grupo placebo.

Efeitos laterais da fotobiomodulação

No estudo de TENG et al.¹⁵, foram observados “efeitos colaterais” de baixo grau para os dois grupos (tratado e controle), sendo relatado principalmente no grupo de intervenção, onde a maioria era de grau 1, considerado brando e não necessitava de tratamento. Os principais achados foram dor, fadiga, formigueiro, dormência, alteração de temperatura, dor de cabeça, disúria, cólicas, diarreia, queda, linfedema, náuseas e erupção

cutânea. Enquanto que o tratamento conduzido pelo estudo de ARGENTA et al.¹⁶, não foram observadas complicações entre os pacientes tratados com FBM.

Desfecho

A análise do desfecho dos estudos teve por objetivo entender se houve resolução dos sintomas ou redução da diferença clínica minimamente importante. No estudo de TENG et al.¹⁵, as taxas de resposta da NPIQ foram 48% em 6 semanas e 45% em 12 semanas. Em comparação com a linha de base, a NPIQ relatada pelo participante melhorou nos grupos laser e controle após a intervenção e em 12 semanas, a melhora foi sustentada no grupo laser e aproximando-se da linha de base no grupo controle. Os sinais clínicos, a qualidade de vida e a função permaneceram estáveis em ambos os grupos. “Efeitos colaterais” de baixo grau foram observados para os dois grupos.

Para ARGENTA et al.¹⁶, grandes melhorias foram observadas nas medidas subjetivas e objetivas de sensação, representando a maioria da resposta global do escore de neuropatia total modificado (mTNS). Entretanto, mudanças insignificantes foram observadas nos reflexos ou sintomas motores, porém, melhorias modestas e simétricas foram identificadas na subescala motora/força, sugerindo que, embora o comprometimento motor esteja presente na linha de base, ele pode estar abaixo de um limiar de comprometimento da função.

Também utilizando a avaliação pelo mTNS, o estudo de JOY et al.¹⁷, evidenciou um aumento significativo no escore ao longo do tempo em ambos os grupos (tratado e controle). Embora não significativa, uma análise visual mostrou uma tendência em que o grupo controle parece ter um mTNS mais alto no final da quimioterapia e acompanhamento do que o grupo tratado. Na evolução da qualidade de vida (FACT/GOGTaxane), o grupo tratado apresentou uma pontuação significativamente maior durante a quimioterapia em comparação com o grupo controle. Ademais, questões relacionadas aos sintomas de neuropatia periférica sensorial demonstraram um aumento significativo da gravidade ao longo do tempo no grupo controle. No acompanhamento, uma diferença significativa (limítrofe) foi observada entre os dois grupos para o 6MWT e o nível de dor dos participantes, em benefício do grupo tratado.

HSIEH et al.¹⁸ utilizou a metodologia da acupuntura a laser e observou melhora significativa nos sintomas de neurotoxicidade em doentes com cancro que desenvolveram

neuropatia periférica induzida por oxaliplatina, tanto para os scores da Pain Quality Assessment Scale (PQAS), do Chemotherapy-induced neurotoxicity questionnaire (CINQ) e da Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale (OSNS), quanto para o limiar quantitativo de detecção de toque e a latência de retirada da dor desencadeada pelo frio. Dessa forma, houve alívio da alodinia mecânica e o frio, além de diminuir a incidência e a gravidade dos sintomas de neurotoxicidade nas extremidades superiores e inferiores dos participantes e o impacto em suas atividades diárias.

DISCUSSÃO

Os estudos analisados apontam a melhora dos sintomas da neuropatia por diferentes mecanismos, entre eles a prevenção da apoptose neural. Dessa forma, a energia do laser é captada pelas proteínas transmembranas mitocondriais, que levam ao aumento da ativação de vias sensíveis a oxidação, protegendo as células dos sinais promotores de apoptose, incluindo o fator de necrose tumoral- α , trazendo grande implicações clínicas para os doentes¹⁶.

Os tempos de avaliação das respostas a utilização do FBM foi variável para cada estudo, basicamente eram divididas em Pré-tratamento e Pós-tratamento¹⁸, com variação de 4, 6, 8 e 16 semanas após o início do tratamento^{15, 16, 17}, ao final do tratamento¹⁷, e voltadas mais para o acompanhamento pós intervenção, foram sugeridas avaliações de 3 a 6 semanas após a finalização do protocolo, de forma a observar a manutenção do tratamento realizado^{15, 17}.

Em relação aos protocolos de intervenção, cada estudo apresentou os parâmetros utilizados, havendo grande variação entre eles, conforme discutido anteriormente. A frequência semanal de sessões variava entre duas a três atendimentos, com duração de 4 a 6 semanas^{15,16,18}, e de 12 a 18 semanas, dependendo do regime de quimioterapia, para o tratamento preventivo¹⁷. Destaca-se que o estudo de ARGENTA et al.¹⁶, utilizaram um algoritmo para os parâmetros, que apresentavam mudanças de acordo com os sintomas e sinais apresentados pelo participante a cada três visitas.

Embora recente, o estudo de JOY et al.¹⁷ trouxe a possibilidade da utilização de FBM ainda durante a quimioterapia, direcionando um potencial de prevenção ao desenvolvimento de NPIQ em doentes com cancro de mama. Sintomas de neuropatia periférica sensorial, como dormência nas mãos e pés pioraram no grupo controle, enquanto

permaneceram constantes no grupo tratado com FBM. Além disso, foi observada uma melhor capacidade aeróbica, resistência e qualidade de vida dos participantes tratados. Dessa forma, existe a possibilidade de que o uso da FBM possa acelerar a recuperação dos efeitos colaterais induzidos pela NPIQ em cancro de mama.

Em uma outra perspectiva surge o modelo de terapias combinadas para a melhora dos sintomas da NPIQ, como a combinação de FBM e fisioterapia em participantes com cancro ginecológico. A fisioterapia consistiu na mobilização manual dos tecidos moles por 15 min, seguida de instruções para alongamentos dos dedos, tornozelos e pés, a serem realizados duas vezes ao dia. Os benefícios estiveram presente de forma semelhante em participantes com sintomas de neuropatia de duração e intensidade variáveis, bem como em participantes com exposições variáveis à quimioterapia (a média do mTSN com 8 semanas foi de -6,8 pontos para os participantes que fizeram uso de PBM). Contudo, os resultados não encontraram benefício na associação da fisioterapia ao protocolo, uma vez que a pontuação do mTSN foi semelhante ao grupo que recebeu apenas a FBM¹⁶.

O efeito do tratamento com FBM pode perdurar muito além do período ativo da terapia, mas diminui com o passar do tempo. A manutenção dos resultados obtidos foi variável, estando presente entre 10 a 12 semanas após a intervenção^{15,16}, confirmando o aparecimento de ganhos mais tardios ao período de intervenção. Em alguns estudos os benefícios do tratamento também se estenderam ao grupo controle, podendo esse resultado estar relacionado ao efeito placebo do tratamento, como também refletir a história natural da NPIQ, em que alguns doentes apresentam resolução dos sintomas sem intervenção¹⁵, porém, destaca-se que os benefícios não estiveram presentes pelo mesmo período do grupo que recebeu a FBM.

A maioria dos estudos não relataram reações adversas ou complicações durante o tratamento^{16, 17, 18}, apenas o estudo de TENG et al.¹⁵, relatou um evento adverso leve para 19 e 8 participantes nos grupos de intervenção e controle, respectivamente, contudo, sem necessidade de qualquer tipo de tratamento, apresentando rápida resolução. Nesse mesmo estudo, a dor foi relatada por 28% dos participantes tratados com laser, ademais, ambos os grupos relataram sensações de formigamento e mudança de temperatura (quente ou fria) durante o período que receberam as sessões.

As literaturas recentes sugerem que a FBM pode ser escolhida como uma terapia para uso no tratamento de suporte do cancro. O estudo de JOY et al.¹⁷ propõe que a segurança do FBM e das células tumorais precisa ser monitorada, especialmente devido à

natureza proliferativa dessa terapia, além disso, a sua aplicação durante a quimioterapia pode irradiar potenciais células cancerígenas circulantes, sendo esse um critério de segurança que necessita de maiores investigações.

Como limitações mais frequentes encontradas, os estudos apontam o pequeno tamanho da amostra^{15, 17, 18}, o recrutamento em um único centro de oncologia, limitando o sexo dos participantes¹⁶, curto período de intervenção¹⁵ e a não análise de possíveis impactos de terapias concomitantes, como acupuntura ou outros agentes farmacológicos¹⁶. Também houveram limitações sobre o cegamento¹⁵ e controle¹⁸.

CONCLUSÃO

A influência da FBM como opção terapêutica para as manifestações clínicas NPIQ tem demonstrado resultados positivos, tanto para a prevenção, como para o tratamento propriamente dito. Tendo em vista a redução dor neuropática e parestesia nas extremidades, melhora da capacidade aeróbica, resistência e qualidade de vida dos participantes. Os benefícios se estendem entre 10 a 12 semanas após a intervenção. As evidências não apontaram ampliação dos resultados do uso da FBM associada a fisioterapia.

As limitações dessa revisão sistemática foram a baixa quantidade de artigos disponíveis sobre a temática analisada, além de grande heterogeneidade entre os artigos de pesquisa disponíveis. Estudos futuros devem se concentrar ensaios clínicos randomizados com número de participantes para definir e refinar os parâmetros ideais de FBM, controle das variáveis e medidas de resultados NPIQ para implementar esta técnica dentro de um ambiente clínico padrão, identificando o comprimento de onda apropriado e características de dosagem necessárias.

Referências

1. Cancer Research UK. Worldwide cancer incidence statistics. Available at: <https://www.cancerresearchuk.org/healthprofessional/cancer-statistics/worldwide-cancer>. (Last accessed November 25, 2022).
2. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology*. 2012 Jan 27;291(1-3):1-9.

3. Rivera E, Cianfrocca M. Overview of neuropathy associated with taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015;75:659–670.
4. Tofthagen C, Visovsky CM, Hopgood R. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2013 Apr 1;17(2).
5. Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 2014;155:2461–2470.
6. Cavaletti G, Alberti P, Argyriou AA, Lustberg M, Staff NP, Tamburin S, Toxic Neuropathy Consortium of the Peripheral Nerve Society. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a multifaceted, still unsolved issue. *Journal of the Peripheral Nervous System*. 2019 Oct;24:S6-12.
7. Bennett GJ. Pathophysiology and animal models of cancer related painful peripheral neuropathy. *Oncologist* 2010; 15(Suppl. 2):9–12.
8. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat Rev Neurol* 2010;6:657–666.
9. Li Y, Lustberg MB, Hu S. Emerging pharmacological and non-pharmacological therapeutics for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancers*. 2021 Feb 12;13(4):766.
10. Hong JS, Tian J, Wu LH. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. *Curr Oncol* 2014;21:174–180.
11. Bensadoun RJ, Epstein JB. Photobiomodulation safety in cancer patients: In vivo data. *Supportive Care in Cancer*. 2020 Jul;28(7):3003-6.
12. Zhang X, Li H, Li Q, Li Y, Li C, Zhu M, Zhao B, Li G. Application of red light phototherapy in the treatment of radioactive dermatitis in patients with head and neck cancer. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018 Dec;16(1):1-8.
13. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group*. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009 Aug 18;151(4):264-9.

14. Jordan Z, Lockwood C, Munn Z, Aromataris E. The updated Joanna Briggs Institute model of evidence-based healthcare. *JBI Evidence Implementation*. 2019 Mar 1;17(1):58-71.
15. Teng C, Egger S, Blinman PL, Vardy JL. Evaluating laser photobiomodulation for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomised phase II trial. *Supportive Care in Cancer*. 2023 Jan;31(1):52.
16. Argenta PA, Ballman KV, Geller MA, Carson LF, Ghebre R, Mullany SA, Teoh DG, Winterhoff BJ, Rivard CL, Erickson BK. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial. *Gynecologic oncology*. 2017 Jan 1;144(1):159-66.
17. Joy L, Jolien R, Marithé C, Stijn E, Hilde L, Sandra B, Wendy N, Ruth H, Liesbeth R, Sylvana S, Sylvia H. The use of photobiomodulation therapy for the prevention of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, placebo-controlled pilot trial (NEUROLASER trial). *Supportive Care in Cancer*. 2022 Jun;30(6):5509-17.
18. Hsieh YL, Chou LW, Hong SF, Chang FC, Tseng SW, Huang CC, Yang CH, Yang CC, Chiu WF. Laser acupuncture attenuates oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with gastrointestinal cancer: a pilot prospective cohort study. *Acupuncture in Medicine*. 2016 Oct;34(5):398-405.

Apêndice 2 – Questionários utilizados nos estudos

PQAS questionnaire

FIGURA 2 – VERSÃO FINAL EM PORTUGUÊS DA PQAS

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DA DOR © (EAQD ©)

Instruções: Há diferentes aspectos e tipos de dor que os pacientes experimentam e que estamos interessados em medir. A dor pode vir como pontadas, quente, fria, dormência ou de modo indefinido. Algumas dores podem ser referidas como muito superficiais (ao nível da pele), ou podem ser referidas de maneira mais profunda. A dor pode ser descrita como desagradável e pode também ter qualidades em tempos distintos. A Escala de Avaliação da Qualidade da Dor ajuda-nos a medir estes e outros aspectos diferentes da sua dor. Para um paciente, a dor pode ser extremamente quente e ardente, mas nem sempre de maneira indefinida, enquanto outros pacientes podem não sentir qualquer dor em queimação. Portanto, esperamos que você possa classificá-la em muito elevada em algumas das escalas abaixo e muito baixa em outras.

Por favor, use as 20 escalas de avaliação abaixo para avaliar a qualidade de cada tipo diferente de dor que você pode ou não pode ter sentido **DURANTE A ÚLTIMA SEMANA, EM MÉDIA**

Coloque um "X" através do número que melhor descreve sua dor. Por exemplo:

...0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | ~~9~~ | 10...

1. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quão intensa sua dor tem sido ao longo da semana passada, em média.	
Sem dor	A mais intensa dor que você já teve
...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	
2. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quanto em pontada foi a dor sentida durante a semana passada. Palavras usadas para descrever dores agudas incluem "como uma faca", "como uma agulha", ou "perfurante".	
Nenhuma dor em pontada	A maior sensação de dor em pontada já sentida (como uma faca.
...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	
3. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quão quente a sua dor se mostrou durante a última semana. As palavras utilizadas para descrever a dor muito quente, incluem " <u>em queimação</u> ", " <u>queimando</u> " e " <u>pegando fogo</u> ".	

Sem queimação	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior dor em queimação já sentida
4. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quão mal localizada foi a sua dor durante a semana passada		
Nenhuma dor mal localizada	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A dor mais mal localizada imaginável
5. Utilize a escala abaixo para nos dizer quão fria sua dor tem se mostrado na última semana. As palavras utilizadas para descrever a dor muito fria, incluem " <u>como gelo</u> " e " <u>congelando</u> ".		
Sem sensação de frio	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	Sensação mais fria imaginável ("congelando")
6. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quanto sua pele tem se mostrado sensível ao toque ou ao esfregar roupas contra ela durante a semana passada. Palavras usadas para descrever a pele sensível incluem " <u>como a pele queimada pelo sol</u> " ou " <u>em carne-viva</u> ".		
Não sensível	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	Do modo mais sensível possível ("em carne-viva")
7. Utilize a escala abaixo para nos dizer como sua dor se apresenta quando tem algo pressionado contra ela, durante a última semana. Outra palavra usada para descrever a dor é " <u>como uma ferida</u> ."		
Não sensível	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	Do modo mais sensível possível ("como uma ferida")
8. Utilize a escala abaixo para nos dizer a intensidade da coceira que sentiu durante a semana passada. As palavras utilizadas para descrever coceira incluem "pinicando" e "como uma picada de mosquito".		
Nenhuma coceira	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior sensação de coceira imaginável (como uma picada de mosquito).
9. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quão em fígada é a dor sentida na semana passada.		
Nenhuma dor em fígada	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior dor em fígada já sentida
10. Utilize a escala abaixo para nos dizer como sua dor se mostrou dormente na semana passada. Uma frase que pode ser usado para descrever a dor insensível, "como se estivesse <u>dormindo</u> ."		
Sem dormência	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior sensação de dormência imaginável
11. Utilize a escala abaixo para nos dizer quanto foi a sensação de choque provocada por sua dor durante a semana passada. As palavras utilizadas para descrever a dor em choques incluem " <u>choques</u> ", " <u>relâmpago</u> ", e " <u>faixas</u> ".		

Sem choques	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior sensação de choques imaginável
12. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quanto de formigamento foi sentido durante a semana passada.		
Nenhum formigamento	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior sensação de formigamento imaginável.
13. Utilize a escala abaixo para quantificar a sensação de cólica produzida pela sua dor durante a semana passada. Palavras usadas para descrever a dor em cólica incluem "espremer" e "aperto"		
Sem sensação de cólica	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior sensação de cólica imaginável
14. Utilize a escala abaixo para quantificar a irradiação de sua dor durante a semana passada. Palavras usadas para descrever a dor que irradia é "espalhar" "propagar".		
Sem irradiação	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior irradiação da dor imaginável (se espalhou)
15. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quão latejante foi a dor sentida durante a semana passada. Outra palavra usada para descrever a dor latejante é "batendo".		
Nenhuma dor latejante	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior sensação de dor latejante imaginável.
16 Utilize a escala abaixo para nos dizer o quão dolorida esteve sua dor durante a semana passada. Outra expressão usada para descrever a dor é "como uma dor de dente. "		
Sem dolorimento	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	Maior sensação de dolorimento imaginável
17. Utilize a escala abaixo para nos dizer o quão em peso foi a dor sentida durante a semana passada. Outras palavras usadas para descrever a dor pesada são "pressão" e "ponderada para baixo "		
Nenhuma dor em peso	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A maior sensação de dor em peso (bastante forte).
18. Agora que você nos contou os diferentes tipos de sensações da dor que você sentiu, queremos que nos diga de forma geral o quão desagradável a sua dor tem sido para você na semana passada. As palavras utilizadas para descrever a dor muito desagradável incluem "chata", "incômoda", "insuportável" e "intolerável". Lembre-se, a dor pode ser fraca, mas ainda assim pode ser extremamente desagradável, e outros tipos de dor podem ser fortes, porém ainda tolerável. Com esta escala, por favor nos diga o quão desagradável tem sido sua dor.		
Não incomoda	...0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10..	A sensação mais desagradável de dor imaginável (intolerável)
19. Nós queremos que você nos dê uma estimativa da gravidade de sua dor profunda e da sua dor superficial, durante a semana passada. Nós queremos que você avalie		

cada local de dor separadamente. Sabemos que pode ser difícil fazer essas estimativas, mas por favor nos dê a sua melhor estimativa..

QUAL É A INTENSIDADE SUA DOR MAIS PROFUNDA?

Nenhuma
dor profunda

...0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10..
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------

A dor mais profunda
imaginável.

QUÃO INTENSA É A SUA DOR NA SUPERFÍCIE DO SEU CORPO?

Nenhuma
dor na
superfície

...0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10..
------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	------

Grande dor na
superfície do corpo.

20. A dor também pode ter mudanças, variações. Para algumas pessoas, a dor vai e vem, assim têm alguns momentos que estão completamente sem dor, em outros momentos com dor forte. Isso é chamado de dor intermitente. Outros nunca estão livres de dor, mas seus tipos de dor e intensidade podem variar de um momento para o outro. Isso é chamado de dor variável. Para essas pessoas, os aumentos podem ser intensos, pois eles têm momentos de dor muito intensa (ápice da dor), e outras vezes também podem sentir menores níveis de dor (mínimo de dor). Ainda assim, eles nunca estão livres da dor. Outras pessoas têm dores que realmente não mudam tanto de um momento para outro. Isso é chamado dor estável. Qual das opções abaixo descreve melhor o padrão temporal de sua dor? (selecione apenas um):

- () Eu tenho dor intermitente (às vezes eu sinto dor, mas também não sinto dor em outros momentos).
- () Tenho dores variáveis (mínimo de dor todo tempo, porém com momentos de maior dor, ou até mesmo de dor súbita e grave ou tipos variados de intensidade da dor).
- () Tenho dores estáveis (dor constante que não muda muito de um momento para outro, e sem intervalos livres de dor).

Chemotherapy-induced neurotoxicity questionnaire (CINQ)

Upper Extremity Symptoms		If you had symptoms during the last cycle....									
		How much of the symptoms did you have?					Did the symptoms affect your daily activities?				
Do you have....		Hardly any → Very much					Hardly at all bothered → Extremely bothered				
Tingling (pins and needles)	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Numbness	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Difficulty telling the difference between rough and smooth surfaces	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Difficulty feeling hot things	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Difficulty feeling cold things	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
A greater than normal sense of touch (i.e. putting on gloves)	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Burning pain or discomfort without cold	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Burning pain or discomfort with cold	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Difficulty identifying objects in your hand (i.e. coin)	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Do you have involuntary hand movements	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Lower Extremity Symptoms		If you had symptoms during the last cycle....									
		How much of the symptoms did you have?					Did the symptoms affect your daily activities?				
Do you have....		Hardly any → Very much					Hardly at all bothered → Extremely bothered				
Tingling (pins and needles)	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Numbness	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Difficulty telling the difference between rough and smooth surfaces	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Difficulty feeling hot things	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Difficulty feeling cold things	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
A greater than normal sense of touch (i.e. discomfort with socks)	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Burning pain or discomfort without cold	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Burning pain or discomfort with cold	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Legs feel heavy	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Oral/Facial Symptoms		If you had symptoms during the last cycle....									
		How much of the symptoms did you have?					Did the symptoms affect your daily activities?				
Do you have....		Hardly any → Very much					Hardly at all bothered → Extremely bothered				
Jaw pain	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Eyelids drooping	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Throat discomfort	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Ear pain	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Tingling in mouth	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Difficulty with speech	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Burning or discomfort of your eyes	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Loss of any vision	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Feeling shock/pain down back	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Problems with breathing	Yes No	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Oxaliplatin Specific Neurotoxicity Scale (OSNS)

Grade 1	Dysesthesia or paresthesia that completely regresses before the next cycle of therapy;
Grade 2	Dysesthesia or paresthesia persisting between courses of therapy; and
Grade 3	Ddysesthesia or paresthesia causing functional impairment

Six-Minute Walk Test (6MWT)

TESTE 6 MINUTOS DE MARCHA		BASAL		APOS QT		APOS CIRURGIA	
		Data: __/__/__		Data: __/__/__		Data: __/__/__	
Nº de voltas completas							
Distância adicional (m)							
Distância total percorrida (m)							
Necessitou de auxiliar de marcha (ex: bengala)?		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
Necessitou parar?		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
• Se "SIM"	Quantas vezes?						
	Quanto tempo (total)?						
• Se parou antes dos 6 minutos, perguntar: "o que o/a impediu de continuar o teste?"							
Presença de sinais e sintomas ¹		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
• Dor, desconforto (ou outro equivalente anginoso) no peito, pescoço, mandíbula, membros superiores	Antes						
	Durante						
	Depois						
• Dispneia intolerável	Antes						
	Durante						
	Depois						
• Câibras nos membros inferiores	Antes						
	Durante						
	Depois						
• Marcha cambaleante	Antes						
	Durante						
	Depois						
• Diaforese e palidez ou aparência acinzentada	Antes						
	Durante						
• Tonturas	Depois						
	Outra						
Teve dor articular durante a locomoção?	Lombar						
	Coxo-femoral						
	Joelhos						
	Tornozelo-pé						
	Outra						
Recolha de parâmetros em REPOUSO ^{2,4}							
Pressão arterial (braço esquerdo)							
Frequência cardíaca de pulso (bpm)							
Saturação O2 (%)							
BORG (1 a 10)							
Recolha de parâmetros IMEDIATAMENTE APÓS O TESTE							
Pressão arterial (braço esquerdo)							
Frequência cardíaca de pulso (bpm)							
Saturação O2 (%)							
BORG (1 a 10)							
Recolha de parâmetros 1 MIN APÓS O TESTE							
Pressão arterial (braço esquerdo)							
Frequência cardíaca de pulso (bpm)							

Score de neuropatia total (TNS)

Total Neuropathy Score (TNS) Escore Total de Neuropatia

ESCORE					
Parâmetros	0	1	2	3	4
Sintomas Sensoriais	Nada	Sintomas limitados nos dedos dos pés	Sintomas estendidos para tornozelos e punhos	Sintomas estendidos para cotovelos e joelhos	Sintomas acima dos joelhos ou cotovelos, ou funcionalmente incapacitante
Sintomas Motor	Nada	Dificuldade Leve	Dificuldade moderada	Necessita de ajuda/assistência	Paralisia
Sintomas Autonômicos	0	1	2	3	4 ou 5
Pinos de Sensibilidades	Normal	Reduzido nos dedos dos pés	Reduzido até o punho e tornozelo	Reduzido até o cotovelo e joelho	Reduzido acima do cotovelo e joelho
Sensibilidade Vibratória	Normal	Reduzido nos dedos dos pés	Reduzido até os punhos e tornozelos	Reduzido até os cotovelos e joelho	Reduzido acima dos cotovelo e joelhos
Força	Normal	Fraqueza leve	Fraqueza moderada	Fraqueza Grave/intensa	Paralisia
Reflexos	Normal	Reflexos nos tornozelos reduzidos	Reflexos nos tornozelos ausentes	Reflexos nos tornozelos ausentes e outros reduzidos	Todos os reflexos ausentes
Sensações Vibratórias (QST)	Normal de 125% ULN	126% a 150% ULN	151% a 200% ULN	201 a 300% ULN	> 300% ULN
Amplitude Sural	Normal/reduzi do de < 5% LLN	76 a 95% de LLN	51 a 75% de LLN	26 a 50% de LLN	0 a 25% de LLN
Amplitude Peroneal	Normal/reduzi do de < 5% LLN	76 a 95% de LLN	51 a 75% de LLN	26 a 50% de LLN	0 a 25% de LLN

QST = Teste Quantitativo Sensorial
 ULN = Limite Superior de Normalidade
 LLN = Limite Inferior de Normalidade



EORTC QLQ – CIPN20

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

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

Please go on to the next page

During the past week :

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

Please answer the following question only if you drive a car

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

Please answer the following question only if you are a man

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

Neuropatia sensorial periférica classificada por meio de critérios terminológicos comuns de eventos adversos (CTCAE)

Grade 1 (Mild)	loss of deep tendon reflexes or paresthesia not interfering with function
Grade 2 (Moderate)	sensory alteration or paresthesia interfering with function but not activities of daily living
Grade 3 (Severe)	sensory alteration or paresthesia interfering with activities of daily living
Grade 4	disabling

Functional Assessment of Cancer Therapy – Gynecologic Oncology Group – Neurotoxicity 13 (FACT/GOG-Ntx 13)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. **Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.**

PHYSICAL WELL-BEING

Not at all A little bit Some-what Quite a bit Very much

GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

SOCIAL/FAMILY WELL-BEING

Not at all A little bit Some-what Quite a bit Very much

GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
-----	-------------------------------------	---	---	---	---	---

GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4
GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

EMOTIONAL WELL-BEING

Not at all A little bit Some-what Quite a bit Very much

GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4

GE3	I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous	0	1	2	3	4
GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some- what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

ADDITIONAL CONCERNS

Not at all A little bit Some-what Quite a bit Very much

NTX 1	I have numbness or tingling in my hands	0	1	2	3	4
NTX 2	I have numbness or tingling in my feet	0	1	2	3	4
NTX 3	I feel discomfort in my hands	0	1	2	3	4
NTX 4	I feel discomfort in my feet	0	1	2	3	4
NTX 5	I have joint pain or muscle cramps	0	1	2	3	4
HI12	I feel weak all over	0	1	2	3	4
NTX 6	I have trouble hearing	0	1	2	3	4
NTX 7	I get a ringing or buzzing in my ears	0	1	2	3	4
NTX 8	I have trouble buttoning buttons	0	1	2	3	4
NTX 9	I have trouble feeling the shape of small objects when they are in my hand	0	1	2	3	4

An6

I have trouble walking

0

1

2

3

4

.....

Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G)

Below is a list of statements that other people with your illness have said are important. Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

PHYSICAL WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GP1	I have a lack of energy	0	1	2	3	4
GP2	I have nausea	0	1	2	3	4
GP3	Because of my physical condition, I have trouble meeting the needs of my family	0	1	2	3	4
GP4	I have pain	0	1	2	3	4
GP5	I am bothered by side effects of treatment	0	1	2	3	4
GP6	I feel ill	0	1	2	3	4
GP7	I am forced to spend time in bed	0	1	2	3	4

SOCIAL/FAMILY WELL-BEING

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GS1	I feel close to my friends	0	1	2	3	4
GS2	I get emotional support from my family	0	1	2	3	4
GS3	I get support from my friends	0	1	2	3	4

GS4	My family has accepted my illness	0	1	2	3	4
GS5	I am satisfied with family communication about my illness	0	1	2	3	4
GS6	I feel close to my partner (or the person who is my main support)	0	1	2	3	4
Q1	<i>Regardless of your current level of sexual activity, please answer the following question. If you prefer not to answer it, please mark this box <input type="checkbox"/> and go to the next section.</i>					
GS7	I am satisfied with my sex life	0	1	2	3	4

Please circle or mark one number per line to indicate your response as it applies to the past 7 days.

EMOTIONAL WELL-BEING

Not at all A little bit Some-what Quite a bit Very much

GE1	I feel sad	0	1	2	3	4
GE2	I am satisfied with how I am coping with my illness	0	1	2	3	4
GE3	I am losing hope in the fight against my illness	0	1	2	3	4
GE4	I feel nervous	0	1	2	3	4

GE5	I worry about dying	0	1	2	3	4
GE6	I worry that my condition will get worse	0	1	2	3	4

FUNCTIONAL WELL-BEING

Not at all A little bit Some-what Quite a bit Very much

		Not at all	A little bit	Some-what	Quite a bit	Very much
GF1	I am able to work (include work at home)	0	1	2	3	4
GF2	My work (include work at home) is fulfilling	0	1	2	3	4
GF3	I am able to enjoy life	0	1	2	3	4
GF4	I have accepted my illness	0	1	2	3	4
GF5	I am sleeping well	0	1	2	3	4
GF6	I am enjoying the things I usually do for fun	0	1	2	3	4
GF7	I am content with the quality of my life right now	0	1	2	3	4