TANIA TONEZZER

**Uso da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) na
redução dos sintomas de neuropatia periférica induzida por
quimioterapia anti-neoplásica.**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Raquel Aparecida Casarotto

São Paulo

2016

TANIA TONEZZER

Uso da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) na redução dos sintomas de neuropatia periférica induzida por quimioterapia anti-neoplásica.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Raquel Aparecida Casarotto

Versão corrigida

Versão original encontra-se disponível na Biblioteca da FMUSP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP

São Paulo

2016

Dedicatória

*À memória de meu pai que me ensinou a caminhar segura
mesmo em mares bravios...*

À minha mãe, por me ensinar o amor incondicional.

Agradecimentos

Foram muitas as pessoas que direta ou indiretamente participaram e cooperaram na realização deste trabalho, para que eu possa agradecer a cada uma delas em particular. Mas fiquem todas certas da minha profunda gratidão. Vocês estão todos aqui.

Em primeiro lugar, agradeço especialmente a todas as pessoas que participaram desta pesquisa, que generosamente doaram aquilo que tem de mais precioso: o seu tempo.

Às minhas filhas Ana e Luisa por todo o amor e carinho e por aturarem bravamente as minhas angústias e ausências. Em especial ao meu marido Ronald, pelo apoio, colaboração e críticas construtivas, além da enorme paciência durante essa errância.

À minha orientadora Prof^a. Raquel Ap. Casarotto, pelas ideias, sugestões e experiência, além das muitas horas de dedicação na revisão este manuscrito, sempre pronta a renovar minha confiança diante das dificuldades desta pesquisa.

Estendo os meus agradecimentos a todos os funcionários que participaram de cada um dos centros envolvidos na pesquisa, por me fornecerem os meios e as condições para que este trabalho fosse realizado. Em especial à Profa. Patrícia Teixeira Costa, Profa. Katiuscia Scasni e aos alunos do curso de fisioterapia Universidade São Francisco.

Ao amigo e colega Almir Sarri, pela dedicação e empenho para superar as dificuldades.

À professora e amiga Anke Bergman, que não mediu esforços para que este trabalho fosse realizado.

Ao colega Leonardo Massabki, pela dedicação e companheirismo, que foram imprescindíveis durante a fase final do trabalho.

À minha amiga Satiko pelo ânimo e amizade que me acompanharam nestes três anos.

Aos muitos autores e professores que me inspiraram durante minha formação, em especial a Elisabeth Kubler-Ross.

Aos meus queridos pacientes e colegas da Associação Bragantina de Combate ao Câncer, pelo apoio e amizade.

Agradeço ainda a Dr^a. Christina M. Moran de Brito, Dr^a Rebeca B. Cecatto e às colegas do Centro de reabilitação do ICESP, em especial a Lilian Barbosa.

À Universidade de São Paulo, por ter me acolhido como aluna do Programa de Ciências e Reabilitação.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – Fapesp, pelo auxílio para a realização desta pesquisa.

Epígrafe

*"Conhece-te a ti mesmo", é toda a ciência. -
Apenas no final do conhecimento de todas as
coisas o homem terá conhecido a si mesmo.
Pois as coisas são apenas as fronteiras do
homem.*

Nietzsche
Aurora

*Como é por dentro outra pessoa
Quem é que o saberá sonhar?
A alma de outrem é outro universo
Com que não há comunicação possível,
Com que não há verdadeiro entendimento.*

*Nada sabemos da alma
Senão da nossa;
As dos outros são olhares,
São gestos, são palavras,
Com a suposição de qualquer semelhança
No fundo.*

Fernando Pessoa
Como é por dentro outra pessoa

Normatização adotada

Esta Dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F.Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviatura dos títulos e periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

	LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	
	LISTA DE TABELAS	
	LISTA DE FIGURAS	
	RESUMO	
	ABSTRACT	
1	INTRODUÇÃO.....	01
2	OBJETIVOS.....	04
2.1	Objetivo Geral.....	05
2.2	Objetivos específicos.....	05
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	06
3.1	Sintomas e Fisiopatologia da NPIQ.....	09
3.2	Avaliação em NPIQ.....	14
3.3	Fisioterapia na neuropatia periférica induzida por quimioterapia.....	18
3.4	Eletroestimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) e NPIQ....	19
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
4.1	Delineamento da pesquisa.....	31
4.2	Amostra.....	31
4.3	Critérios de inclusão.....	32
4.4	Critérios de exclusão.....	32
4.5	Aspectos éticos.....	33
4.6	Equipamentos e técnicas utilizadas.....	33
4.7	Avaliação.....	35
4.8	Intervenção.....	36
4.9	Garantia do Cegamento.....	38
4.10	Fluxograma.....	40
4.11	Análise estatística dos resultados.....	41
5	RESULTADOS.....	42
6	DISCUSSÃO.....	51
7	CONCLUSÕES.....	59
8	ANEXOS.....	61
9	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	87

AF-	Alta frequência
ASCO -	American Society of Clinical Oncology
AVD -	Atividades de vida diária
AVD'S -	Atividades de vida diárias
BF -	Baixa frequência
BDNF -	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CAPPesq -	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CONEP -	Comissão Nacional de Ética em pesquisa
CTC -	Common Toxicity Criteria
CTCAE -	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG -	Easter Cooperative Oncology Group
EORTC -	European Organization for Research and Treatment of Cancer
CINP -	Cisplatina Induced Peripheral Neurotoxicity
EVA -	Escala Visual Analógica
GE -	Grupo experimental
GC -	Grupo controle
ICESP -	Instituto do Câncer do Estado São Paulo
INCA -	Instituto Nacional do Câncer
MMSS -	Membros superiores
MMII -	Membros inferiores
NCCN -	National Comprehensive Cancer Network
NCI -	Instituto Nacional do Câncer nos Estados Unidos
CTAE -	Common Terminology Criteria for Adverse Events
NGF -	Fator de crescimento nervoso

NP -	Neuropatia Periférica
NPD -	Neuropatia Periférica Diabética
NPIQ -	Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia
PNQ -	Patient neurotoxicity Questionnaire
QNIA -	Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos
TENS -	Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea
TSQ -	Teste Sensorial Quantitativo
TNS -	Total Neuropathy Score
TCLE -	Termo de Consentimento Livre esclarecido
VAS -	Visual Analogue Scale
VF -	Variação de frequência

% - Porcentagem

g - Grama

Hz - Hertz

μs – microssegundos

Figura 1	Apresentação da NPIQ em meia e luva.....	11
Figura 2	Critérios para Terminologia Comum de Eventos Adversos – (CTCAE - Desordens do Sistema Nervoso –versão 4.02, 2009.)	15
Figura 3	Local de aplicação da TENS em membros inferiores.....	37
Figura 4	Local de aplicação da TENS em membros superiores.....	38

Tabela 1	Quimioterápicos relacionados à neuropatia periférica.....	09
Tabela 2	Classificação dos Quimioterápicos de acordo com a dosagem	12
Tabela 3	Características sócio- demográficas da amostra (N=24) estratificada segundo os grupos de tratamento.....	44
Tabela 4	Características da doença estratificada pelos grupos Experimental e Controle.....	46
Tabela 5	Distribuição dos tipos de tratamentos realizados pelos pacientes e a região corporal acometida pela NPIQ.....	47
Tabela 6	Comparação da média e desvio padrão da frequência dos sintomas (QNIAa) e a interferência dos sintomas nas atividades de vida diária dos pacientes (QNIAb) durante o tratamento com TENS nos grupos experimentais.....	49
Tabela 7	Comparação da EVA de dor e parestesia intra e intergrupos durante o tratamento com TENS nos grupos experimentais....	50

Tonezzer T. *Uso da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) na redução dos sintomas de neuropatia periférica induzida por quimioterapia antineoplásica* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇÃO: A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) está entre os efeitos colaterais mais comuns decorrentes da quimioterapia antineoplásica e uma das principais causas da redução da dose ou interrupção do tratamento. Os sintomas mais prevalentes são a dor e a parestesia, acarretando desconfortos crônicos e perda de habilidades funcionais, interferindo negativamente na qualidade de vida dos pacientes. Estudos recentes têm [avaliado o uso da](#) Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) nesta patologia, apresentando evidências positivas na redução da dor, porém seu efeito nos sintomas de parestesia e nas atividades de vida diária destes pacientes ainda não foram avaliados. **OBJETIVO:** Investigar os efeitos da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) nos sintomas de dor, parestesia e nas atividades de vida diária da NPIQ em indivíduos com diagnóstico de câncer de mama e colorretal, submetidos ao tratamento de quimioterapia. **MÉTODOS:** Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, controlado, randomizado e multicêntrico, com abordagem quantitativa, em pacientes submetidos ao tratamento de quimioterapia, contendo em seu protocolo os seguintes quimioterápicos: paclitaxel e oxaliplatina. Os sujeitos da pesquisa utilizaram o dispositivo terapêutico TENS com modulação de frequência entre 7 e 75 Hz na região distal dos membros, no local de maior desconforto, com intervenções diárias de 60 minutos, durante três ciclos de quimioterapia (45 dias). Os participantes foram divididos em dois grupos: grupo TENS ativa (GTA) e grupo TENS placebo (GTP). A avaliação dos efeitos da TENS foi medida através dos seguintes instrumentos: a Escala Visual Analógica (EVA) para avaliar os sintomas de dor e parestesia e Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Anti-neoplásicos (QNIA) para avaliação dos sintomas da NPIQ. **RESULTADOS:** Finalizaram a pesquisa 24 pacientes. Não se observou uma diferença significativa entre os 2 grupos no que se refere ao desfecho primário de redução dos sintomas de dor ($p = 0.666$), parestesia ($p = 0,673$) e impacto da TENS na frequência dos sintomas ($p = 0,5906$) e atividades de vida diária ($p = 0,8565$). **CONCLUSÃO:** Estes resultados sugerem que a TENS aplicada no modo de modulação de frequência não foi eficaz para melhorar os sintomas de neuropatia periférica induzida por quimioterapia, durante os ciclos de quimioterapia. Não houve, porém, agravamento dos sintomas em ciclos subsequentes ao início dos sintomas da doença.

Palavras Chave: doenças do sistema nervoso periférico; quimioterapia; oncologia; dor; parestesia; estimulação elétrica nervosa transcutânea; fisioterapia.

Abstract

Tonezzer T. *Use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in reducing the symptoms of chemotherapy induced peripheral neuropathy*. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

BACKGROUND: Peripheral neuropathy induced by chemotherapy (PNIC) is amongst the most common side effects derived from antineoplastic chemotherapy and one of the principal causes of dose reduction or treatment interruption. The most prevalent symptoms are pain and numbness, resulting from chronic discomfort to loss of functional abilities, negatively affecting quality of life and autonomy of patients. Recent studies have evaluated the use of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in this disease, pointing to evidence of pain reduction, but its effect on symptoms of paresthesia and in daily life activities have not yet been evaluated. **OBJECTIVE:** To investigate the effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) for reducing the symptoms of pain, paresthesia and the daily activities of PNIC in patients diagnosed with breast cancer and colorectal cancer undergoing chemotherapy treatment. **METHODS:** It is a double-blind, controlled, randomized, multicenter clinical trial with a quantitative approach in a sample of 24 patients undergoing chemotherapy treatment, containing in its protocol the following chemotherapeutic agents: paclitaxel and oxaliplatin. The research subjects used the TENS therapeutic device with frequency modulation between 7 and 75 Hz in the distal limb, on the location of greatest discomfort with daily interventions lasting 60 minutes for three chemotherapy cycles (45 days). Participants were divided into two groups: active TENS group (ATG) and placebo TENS group (PTG). The assessment of the effects of TENS was measured by the following instruments: The Visual Analogue Scale (VAS) to assess the symptoms of pain and numbness and Questionnaire for Neurotoxicity Induced by Anti-neoplastic (QNIA) to assess the symptoms of PNIC. **RESULTS:** A 24-patient study was completed. There was no significant difference between the two groups regarding the primary endpoint of reduced pain symptoms ($p = 0.666$) and paresthesia ($p = 0.673$), neither any measurable impact of TENS in the frequency of symptoms ($p = 0.5906$) or activities of daily living ($p = 0.8565$). **CONCLUSION:** These results suggest that TENS applied in frequency modulation mode is not effective for ameliorating the symptoms of peripheral neuropathy induced by chemotherapy during chemotherapy cycles. There was, however, no worsening of symptoms in subsequent cycles after the onset of symptoms.

Descriptors: peripheral nervous system diseases; drug chemotherapy; medical oncology; pain; paresthesia; transcutaneous electrical nerve stimulation; physical therapy specialty.

1. Introdução

A utilização de drogas quimioterápicas é hoje a base do tratamento sistêmico do câncer sendo frequentes efeitos adversos como: náusea, vômito, alopecia, fadiga, alterações tegumentares, intestinais e neurotoxicidade (Costa et al., 2015).

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é uma das formas de neurotoxicidade relacionada ao tratamento do câncer. Alguns quimioterápicos utilizados no tratamento de certos tipos tumores agem provocando danos e/ou disfunções de neurônios de nervos periféricos, gerando efeitos incômodos e limitantes para os pacientes, uma vez que os sintomas relacionados como a dor, as disestesias e parestesias podem reduzir a funcionalidade e a qualidade de vida destes pacientes. A incidência da NPIQ é alta em alguns protocolos contendo taxanos e análogos das platinas (Pachman et al., 2014a; De Afonseca et al., 2010).

As recomendações atuais da American Society of Clinical Oncology (ASCO) apontam que não se têm ainda disponíveis drogas fortemente recomendáveis para a prevenção da NPIQ, dada a escassez de pesquisas consistentes e de alta qualidade (Hershman et al., 2013).

Um número reduzido de estudos científicos tem investigado o uso da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) como recurso fisioterapêutico na dor e outros sintomas relacionados ao câncer, como por exemplo nas náusea e vômito. Entretanto, não existem ainda pesquisas consistentes do uso da TENS nos sintomas de dor e parestesia, relacionados à neuropatia periférica induzida pelo tratamento de quimioterapia (NPIQ). São

ainda relativamente escassas as evidências sobre a utilização da TENS em pacientes oncológicos, apenas estudos piloto.

Investigar os possíveis efeitos terapêuticos do recurso da TENS na NPIQ, pode afirmar-se como uma alternativa não farmacológica para a redução e/ou controle destes sintomas e melhora na qualidade de vida, uma vez que a NPIQ está entre os efeitos colaterais do tratamento sistêmico do câncer que impacta negativamente e limita a vida dos pacientes oncológicos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo Geral

Avaliar os efeitos da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) para sobre os sintomas de dor e parestesia, frequência dos sintomas e impacto nas atividades de vida diária da NPIQ em indivíduos com diagnóstico de neoplasia de mama e câncer colorretal, submetidos ao tratamento de quimioterapia.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a resposta terapêutica da TENS com variação de frequência (VF) nos sintomas de dor neuropática.
- Avaliar a resposta terapêutica da TENS com variação de frequência (VF) nos sintomas de parestesia.
- Avaliar a resposta terapêutica da TENS com variação de frequência (VF) frequência de sintomas e impacto nas atividades de vida diária dos pacientes.

3. Revisão da Literatura

A neuropatia periférica é uma condição clínica comumente definida como disfunção ou degeneração dos nervos periféricos podendo comprometer todo o trajeto, da medula espinhal até a periferia, sendo caracterizada por alterações tanto sensitivas quanto motoras e/ou autonômicas. (De Afonseca et al., 2010).

A ação de agentes quimioterápicos pode prejudicar ou inativar os componentes necessários à atividade de nervos periféricos. Algumas classes de drogas destacam-se pelo seu elevado potencial neurotóxico: os análogos da platina (oxaliplatina, carboplatina, cisplatina), os taxanos (paclitaxel, docetaxel), os alcalóides da vinca (vinorelbina), os antimetabólitos (capecitabina) e o ixabepilone, sendo estes amplamente utilizados nos protocolos tratamento vários tipos de cânceres, em particular nas neoplasias de mama, ovário, pulmão e intestino (Velasco e Bruna, 2010).

Embora a incidência e prevalência da neuropatia periférica (NP) na população em geral seja relativamente baixa (1% e 12%), a incidência de NPIQ é ainda relativamente desconhecida e frequentemente subestimada, dada a dificuldade em se descrever suas características e pela insuficiência de mecanismos padronizados de medição e avaliação (Paice, 2003). Estima-se que aproximadamente 1,3 milhões de indivíduos com câncer recebendo agentes quimioterápicos neurotóxicos podem desenvolver NPIQ (Bakitas, 2007). A literatura refere que a incidência de NPIQ grave (Dieleman et al., 2008) esteja ao redor de 3% a 7% em pacientes tratados com um único agente quimioterápico e de 38% naqueles tratados com múltiplos agentes (Velasco, 2010). Todavia, alguns autores apontam que esta poderia chegar a acometer

60% dos pacientes (Wolf et al., 2008a; Martin e Silva, 2011). Um estudo metanalítico (Serentny et al., 2004) incluindo 31 estudos com dados de 4.179 pacientes, reportou uma elevada prevalência de sintomas de NPIQ: 68,1% no primeiro mês após a quimioterapia, 60% em 3 meses e de 30% após 6 meses. Acredita-se que um terço dos indivíduos submetidos à quimioterapia neurotóxica podem desenvolver NPIQ de forma crônica, persistindo por meses ou anos, com importante impacto na sua qualidade de vida (Smith, 2013b).

Os dados do National Comprehensive Cancer Network (NCCN) baseados em estudos com sobreviventes de câncer de mama, mostraram que entre a classe de drogas denominadas taxanos, a incidência de NPIQ é bastante elevada: paclitaxel (em 57% - 83% da amostra, sendo 2% - 33% grave), docetaxel (em 11% - 64% da amostra, sendo 3% -14% grave). A incidência de NPIQ entre indivíduos tratados com alcalóides da vinca está entre 30% a 47%, enquanto que em pacientes tratados com cisplatina de 28% a 100% (De Afonseca, 2010). Além de comprometer a capacidade funcional do indivíduo, a NPIQ pode levar à redução de doses das drogas, sua descontinuidade e até mesmo interrupção do tratamento, acarretando desta forma um impacto negativo, não somente na qualidade de vida, mas na própria efetividade do tratamento (Tabela 1). Apesar da importância do tema, há uma escassez de dados na literatura quanto a abordagem da neuropatia periférica no doente oncológico (Stubblefield, 2009a).

Tabela 1 – Quimioterápicos relacionados à neuropatia periférica

Droga	Incidência	Dose	Recuperação
Cisplatina ³⁵	28%-85%	300 mg/m ²	Parcial, os sintomas podem surgir ou progredir por meses após descontinuação
Carboplatina ³⁵	13%-16%	800-1.600 mg/m ²	Similar cisplatina
Oxaliplatina aguda ⁵	76%-96%	85 mg/m ²	Resolução dentro de uma semana
Oxaliplatina crônica ⁵	10%-20%	750-850 mg/m ²	Resolução em 3 meses em 3/4 dos pacientes
Vincristina, vimblastina, vinorelbina, vindesina ³⁴	25% a 60%	4-10 mg/m ²	Resolução usualmente em 3 meses, pode persistir
Paclitaxel ³⁴	42%-70% Grau 3/4: 7%	100-300 mg/m ²	Resolução usualmente em 3 meses, pode persistir
Abraxane (paclitaxel ligado albumina) ³⁴	71% G 3/4:10%	Incerto	Resolução usualmente em 3 semanas
Docetaxel ³⁴	20%-58%	75-100 mg/m ²	Resolução usualmente em 3 meses, pode persistir
Bortezomib ³⁴	36%-55% Grau 3/4: 7-11%	1,3 mg/m ²	Resolução usualmente em 3 meses, pode persistir
Ixabepilone ³⁴	75% Grau 3/4: 14%	40-120 mg/m ²	Resolução 4-6 semanas
Thalidomida ³⁴	22%-54% G3/4: 28%	20 g	Parcialmente reversível, pode persistir por mais de um ano

FONTE: Afonseca SO, Silva MAC, Giglio, A (2010; p.22)

3.1 Sintomas e Fisiopatologia da NPIQ

A neuropatia periférica (NP) é uma condição clínica que atinge os neurônios que formam as raízes nervosas ou nervos periféricos e acarreta sintomas tanto sensitivos quanto motores e autonômicos, comprometendo o desempenho e a autonomia funcional dos indivíduos acometidos. Em geral as

causas da NP podem estar associadas a processos inflamatórios ou infecciosos, síndromes metabólicas e/ou hereditária.

As NPIQ enquadram-se nas neuropatias relacionadas a distúrbios metabólicos levando a inúmeros comprometimentos que podem variar de parestesia distal periférica leve até sintomas (Martin et al. 2011) cuja severidade e intensidade podem limitar muito suas funções, como por exemplo de apreensão de objetos, da marcha, aumento de quedas, resultando em limitações nas atividades de vida diárias e restrição ao leito (Stubblefield et al. 2009a)

Em geral a NPIQ apresenta-se de duas formas: toxicidade neurosensorial aguda, na qual os sintomas aparecem durante a infusão da droga quimioterápica, podendo perdurar por poucos dias, agravadas ou não pelo frio; ou de forma crônica, dose-cumulativa dependente, que pode durar de 4 a 8 meses após a interrupção do tratamento (Simão, 2011a).

O quadro clínico da NPIQ pode apresentar diversos aspectos: distúrbios motores como a diminuição da força muscular, câimbras, alterações da marcha e do equilíbrio, e dificuldades na coordenação motora fina. Já os sintomas sensoriais podem manifestar-se na forma de disestesias, dor, hiperalgia, alodínia, parestesia, hipoestesia e hiperestesia, paresia, entorpecimento, sensibilidade ao frio, ataxia sensitiva, hiporreflexia ou arreflexia, além de redução ou ausência de propriocepção, da sensibilidade vibratória e tátil, diminuição ou ausência de discriminação entre um estímulo com objeto rombo ou pontiagudo (Verstappen, 2003). Podem surgir ainda sintomas autonômicos, tais como: alterações da pressão arterial, hipotensão

ortostática, retenção urinária, constipação e disfunções sexuais (Schestatsky et al., 2009). Em especial os sinais e sintomas associados ao limiar anormal de sensibilidade como a parestesia e ausência de reflexos osteotendíneos e as disestesias, podem acarretar impedimento da função, interferindo muito na qualidade de vida (Ocean e Vahdal, 2004).

Usualmente a NPIQ se apresenta de maneira simétrica e progressiva (Figura 1), sendo a sua distribuição em forma de bota e luva (Stubblefield et al., 2009), onde as extremidades corporais são acometidas primeiramente com progressão no sentido proximal ao tronco (Thomas et al., 2009).

FONTE: Oaklander, AL. Chronic Pain. ACP. Medicine. 2011:1-19 (22).

Figura 1 – Apresentação da NPIQ em meia e luva

A fisiopatologia da NPIQ está intimamente relacionada a cada classe de droga quimioterápica, sendo seus os principais sintomas: a perda de sensibilidade e de reflexos, disestesias e a fraqueza muscular distal em mãos e pés), dependerão do tipo de quimioterápico, protocolo e da dose utilizada (Tabela 2) (Hausheer et al., 2006; Lavoier et al., 2011). O início da NPIQ surge

na maioria dos casos de maneira gradual e progressiva, mas em certos indivíduos tem início rápido após a administração das drogas neurotóxicas (Reyes-Gibby, et al., 2009).

Os quimioterápicos mais comumente associados à NPIQ (Tabela 2) são os taxanos (paclitaxel, docetaxel), asplatina (cisplatina, oxaliplatina, carboplatina), alcalóides da vinca (vinblastina, vincristina, vindestine, vinorelbina), talidomida, e bortezomib (Thomas e col., 2009; Hausheer et al., 2006; Lavoie et al., 2011; Serentny, 2014).

Tabela 2 - Classificação dos Quimioterápicos de acordo com a dosagem

Agent	Cumulative Dose (mg/m ²)			Dose Per M ² (mg/m ²)		
	Low	Moderate	High	Low	Moderate	High
Carboplatin ^a (Markman et al., 2001)	-	0	-	< 5	5 or 6	> 6
Cisplatin (Gregg et al., 1992; Hilkens & van den Bent, 1997)	< 300	300-600	> 600	< 50	50-80	> 80
Docetaxel (Hilkens et al., 1996)	< 300	300-600	> 600	< 100	100	> 100
Paclitaxel (Chaudhry et al., 1994; Hagiwara & Sunada, 2004)	< 600	600-1,200	> 1,200	< 135	135-200	> 200

FONTE: Lavoie et al., 2011.

A cisplatina, o paclitaxel e a vincristina causam comumente algum grau de neuropatia periférica na maioria dos pacientes, e sendo esta decorrente de processos cumulativos e dose-dependente, os sintomas tenderão desaparecer com a descontinuidade dos quimioterápicos, mas podem eventualmente

persistir por mais tempo ou mesmo se tornarem lesões permanentes (Martin e col.,2011; Schestatsky e et al.,2009; Vestappen et al., 2003; Reyes-Gibby et al., 2009).

Os mecanismos fisiopatológicos para o desenvolvimento de NPIQ não foram ainda totalmente esclarecidos, mas na grande maioria das vezes estão relacionados às axonopatias, afetando primeiramente as fibras sensitivas que são menos mielinizadas, onde ocorre um aumento do período de latência e uma queda na amplitude do potencial de ação. Alguns mecanismos relacionados ao desenvolvimento da NPIQ, sobre as formas de degeneração envolvidas neste processo podem ser: nos nervos periféricos afetados ocorre uma diminuição do número de microtúbulos ocasionando o comprometimento do transporte axonal, a interrupção do fluxo axonioplasmático e consequente degeneração da célula nervosa (vincristina e taxanos) (De Afonseca et al., 2010). Outras drogas como os derivados da platina podem diminuir o transporte axonal e levar a apoptose de neurônios de gânglios sensitivos da raiz dorsal ao se ligarem às cadeias do DNA alterando a sua estrutura terciária (cisplatina). Outros estudos como o de Velasco e col., 2010, demonstram que a toxicidade de nervos periféricos pode ter ainda um componente de origem vascular, já que algumas drogas citotóxicas podem induzir a apoptose de células endoteliais da vasa vasorum, levando a uma isquemia de fibras nervosas. De acordo com Velasco et al. 2010 e Simão, 2011, o estresse oxidativo também tem sido relacionado à ativação de mecanismos de apoptose neuronal: o oxalato liberado pela oxaloplatina leva a quelação do cálcio extracelular inibindo a entrada de sódio, promovendo uma disfunção transitória

dos canais de sódio dependentes de voltagem e interferindo assim na sua despolarização.

A NPIQ tem um alto grau de semelhança quanto ao padrão de manifestações clínicas provocadas pelos diferentes agentes quimioterapêuticos a exemplo dos alcaloides de vinca, os agentes da platina, talidomida, bortezomib, e os taxanos (Hausheer et al., 2006).

3.2 Avaliação em NPIQ

Em oncologia, a graduação dos sintomas colaterais relacionados ao tratamento clínico do câncer foram estabelecidos e uniformizados em 1983 pelos Grupos em Oncologia da América do Norte e o Canadá - *National Cancer Institute* (NCI), sendo denominado Critérios Comuns de Toxicidade (*Common Toxicity Criteria*, CTC) e posteriormente em versão ampliada de 2003 pelo NCI como *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), contemplando integralmente as desordens do sistema nervoso periférico e as neurotoxicidade periféricas mais comumente encontradas (CTCAE versão 4.02, 2009) (Figura 2). O Instituto Nacional do Câncer (INCA; 2009), por sua vez, classifica e resume as neurotoxicidades sensoriais em sintomas que afetam o Sistema Nervoso Periférico Sensorial da seguinte forma: Grau 1- Parestesias discretas/ redução dos reflexos; Grau 2- Parestesias Moderadas, redução de sensibilidade; Grau 3- Parestesia intolerável, redução acentuada da sensibilidade; Grau 4- Ausência de reflexos e sensibilidade (Simão, 2011a).

Desordens do sistema nervoso					
	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4	Grau 5
Parestesia	Leve alteração sensorial	Moderada alteração sensorial com limitações das atividades de vida diária (AVD)	Severa alteração sensorial com limitação do autocuidado e das AVD		
Definição: “desordem caracterizada por distúrbios funcionais dos neurônios sensoriais, resultando em sensações cutâneas anormais tais como: formigamento, dormência, pressão, sensação de frio e calor vivenciadas ainda que não haja qualquer estímulo”					
Neuropatia motora periférica	Assintomática; há raras observações clínicas e não são indicadas intervenções	Sintomas moderados com limitação das AVD	Sintomas graves auto-limitação das AVD e do autocuidado	Risco de vida intervenção urgente	Morte
Definição: “desordem caracterizada por inflamação ou degeneração dos nervos motores periféricos					
Neuropatia sensorial periférica	Assintomática, perda de reflexos tendinosos profundos ou parestesia	Sintomas moderados limitação instrumental das AVD	Sintomas severos, auto-limitação das AVD e do autocuidado.	Risco de vida: necessita intervenção urgente	Morte
Definição: “desordem caracterizada por inflamação ou degeneração dos nervos periféricos sensoriais					
Disestesia	Leve alteração sensorial	Moderada alteração sensorial com limitação das AVD.	Severa alteração sensorial com limitação do autocuidado e das AVD.		
Definição: “desordem caracterizada pela distorção da percepção sensorial, resultando em uma sensação anormal e desagradável”					
Disestesia Pseudolaringofaríngea	Assintomática; há raras observações clínicas e não são indicadas intervenções	Sintomas moderados com leve ansiedade, sem dispnéia de curta duração, limitação instrumental das AVD, há indicação de ansiolíticos	Sintomas severos: dispnéia, dificuldade de deglutição, autolimitação das AVD e do autocuidado	Risco de vida: necessita intervenção urgente	Morte
Definição: “uma desordem caracterizada por uma sensação de desconforto persistente na área do nervo laringofaríngeo”					
Desordem do Sistema Músculo esquelético					
Efeitos adversos	1	2	3	4	5
Dor em extremidades	Dor Leve	Dor moderada; Limitações nas Atividades de vida diária (AVDs)	Dor severa; Limitação no autocuidado (AVDs)	-	-
Definição: Transtorno caracterizado por sensação de desconforto marcado nas extremidades superior e inferior.					

FONTE: Instituto Nacional do câncer (EUA 2009), CTCAE 4.02- setembro de 2009: Desordens do Sistema Nervoso. Disponível em http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15%20QuickReference%205x7.pdf

Figura 2 – Critérios para Terminologia Comum de Eventos Adversos – (CTCAE - Desordens do Sistema Nervoso –versão 4.02, 2009.)

Por não se ter até o momento um método padrão-ouro para a avaliação da NPIQ, a maioria dos ensaios clínicos utiliza uma mistura de exames clínicos, questionários de pacientes, o teste sensorial quantitativo (TSQ), exames eletroneuromiográficos, ou as escalas oncológicas e as escalas de graduação da neuropatia, sendo a CTCAE a mais frequentemente utilizada. A avaliação clínica dos CIPN é centrada em informações subjetivas, como a localização e distribuição dos sintomas, das características e gravidade dos sintomas tanto sensoriais quanto motores, especialmente para aqueles que interferem nas atividades da vida diária, e por fim da relação temporal dos sintomas com o início da quimioterapia (Simão, 2011a).

Da mesma forma não há também um consenso quanto à melhor forma de avaliar a gravidade e a evolução da NPIC (Verstappen et al., 2003). Existem vários questionários para este fim, como a NCI-CTAE, a ECOG, o Escore Total de Neuropatia (TNS), ainda não validado em português, entre outras. O Patient neurotoxicity Questionnaire (PNQ), Questionário de Neurotoxicidade do Paciente (QNIA), foi testado por Leonard e col. (2005) em pacientes portadores de câncer colorretal metastático tratados com oxaliplatina e encontra-se traduzido e validado para o português (Simão, 2011a). De acordo com Simão, (2011a), o QNIA é um instrumento de boa confiabilidade, podendo ser usado para se detectar a NPIQ com a vantagem adicional: a facilidade de sua aplicação e ser possível verificar o impacto desses sintomas nas atividades de vida diárias (AVD's) dos pacientes. Todavia não é suficientemente sensível na

captação dos sinais subclínicos iniciais de NPIQ (Leonard e t al. 2013, Simão, 2011a).

No que se refere ao diagnóstico da NPIQ, este é geralmente realizado mediante as queixas do paciente, e sua percepção do impacto na funcionalidade (como por exemplo: colocar brincos, abotoar uma camisa), uma vez que outros exames quantitativos como os Estudos de condução nervosa e Eletroneuromiografia, são métodos quantitativos de difícil acesso, pouco convenientes tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde e serem procedimentos invasivos, demorados e de alto custo. (Thomas e col., 2009; Hausheer et al. (2006). Por outro lado, de acordo com Simão (2011), os testes de limiar quantitativo sensorial, como por exemplo o Estesiometro (monofilamentos de Semmes-Weinstein) podem ser importantes na avaliação da NPIQ (Leonard e t al., 2013; Simão, 2011a; Ocean e col., 2004; Postma e col., 2010).

O tratamento farmacológico da NPIQ apresenta ainda muitos pontos controversos e baixa eficácia, baseando-se fortemente nas evidências do tratamento de outras formas de neuropática periférica como a pós-herpética e a neuropatia diabética. As duas formas mais comuns a considerar o tratamento são preventivas e sintomáticas, para tentar reduzir a incidência e a gravidade da NP. Diversos agentes são utilizados como a gabapentina, morfina, opióides, venlafaxina, pregabalin, duloxetina, antidepressivos tricíclicos cíclicos entre outros, além de vitaminas como a vitamina E e minerais como cálcio e magnésio, e alguns fitoterápicos (De Afonseca et al., 2010; Thomas e col., 2009).

De acordo com Hershman (2014), as recomendações mais atuais da American Society of Clinical Oncology (ASCO), não se têm ainda disponíveis drogas fortemente recomendáveis para a prevenção da NPIQ, dada a escassez de pesquisas consistentes e de alta qualidade. A única exceção refere-se ao uso da droga duloxetina (recomendação moderada), tendo demonstrado eficácia em uma pesquisa clínica randomizada, controlada de fase III, reduzindo a dor em 59% dos pacientes (Smith et al, 2013). Embora os ensaios NPIQ sejam inconclusivos sobre antidepressivos tricíclicos, como por exemplo a nortriptilina, gabapentina e certos agentes de uso tópico contendo baclofen, podem ser utilizados com base em outros tipos de dor neuropática, porém são necessárias mais pesquisas.

3.3 Fisioterapia na neuropatia periférica induzida por quimioterapia

O tratamento fisioterapêutico da neuropatia periférica é frequentemente abordado nos estudos das neuropatias decorrentes de diversas etiologias: a neuropatia diabética, em decorrência da AIDS, neuropatia Senil e a Alcoólica. Já os estudos envolvendo intervenções fisioterapêuticas exclusivamente na NPIQ são escassos (Pignataro e col., 2013). A fisioterapia tem suas ações comumente voltadas para dois objetivos principais: 1) controle e redução dos quadros de dor e 2) redução e controle dos distúrbios sensitivos, que são os principais sintomas da NPIQ (Wickham, 2007).

Uma vez que os sintomas de dor, disestesias e parestesias relacionadas à NPIQ podem reduzir a função e da qualidade de vida dos pacientes

oncológicos, a abordagem fisioterapêutica se coloca como um método alternativo não farmacológico, e portanto, sem comprometer o organismo desses pacientes já sobrecarregados pelos efeitos da quimioterapia.

O manejo da NPIQ inclui uma avaliação detalhada, atenta à possíveis riscos e comorbidades (diabetes, plexopatias, radiculopatias, síndrome do túnel do carpo, dentre outras, bem como orientações e medidas educacionais, técnicas e exercícios específicos para melhora dos distúrbios sensoriais e motores, distúrbios da marcha, do equilíbrio, déficits de força e de amplitude de movimento, alongamentos e exercícios aeróbicos e ainda de medidas físicas como o Laser a Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS), acupuntura para redução e controle da dor neuropática. (Visovsky et al., 2007; Stubblefield et al., 2012b; Harris et al., 2012; Chu et al., 2015).

3.4 Eletroestimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) e NPIQ

A Estimulação Elétrica Transcutânea (TENS) é definida como a utilização de estimulação elétrica na pele através de eletrodos de superfície, cujo objetivo fisiológico é produzir excitação de nervos periféricos com fins terapêuticos. Essa estimulação ocorre no nível sensorial, sendo acima ou no limiar sensorial e abaixo do limiar motor, com ajustes na amplitude da corrente (Snyder-Mackler, 2011). A duração do tratamento pode ser dias ou até meses (Dubinsky e Miyasak, 2010). A TENS é indicada no controle da dor de diversas etiologias: neuropática, muscular, visceral, pós-cirúrgica, pós-fratura, podendo ainda ser utilizado no controle de náusea e vômito em pacientes em

quimioterapia. (Stubblefield et al., 2012b; Low e Reed, 2011; Hurlow et al., 2012).

Existem diversos modos de aplicação da TENS, os de baixa frequência (frequência de estimulação < 10Hz) e alta frequência (frequência de estimulação > 50Hz). Os parâmetros mais comuns de frequência e amplitude, padrão e duração do pulso são: o modo convencional (alta frequência 50 a 100 Hz, baixa intensidade, parestesia não dolorosa, e largura de pulso 50 a 200 us) e o modo acupuntura (baixa frequência 2 a 4Hz e intensidade mais elevada, ou limiar de tolerância e largura de pulso alta 100 a 400 us). A TENS pode ser utilizada ainda no modo variação de frequência (VF) em que é possível uma variação automática da frequência de repetição de pulso: crescente de 7 Hz à 65 Hz por um tempo aproximado de 12,5 segundos e decrescente de 65 HZ à 7 Hz em ciclos repetitivos (Low e Reed, 2001).

Os estudos que tratam da modulação da dor pela TENS são baseados na teoria das comportas proposta por Melzack e Wall (1965), cujos principais mecanismos de ação se daria através da inibição pré-sináptica do corno dorsal na medula espinal, e pelo bloqueio da transmissão do estímulo nociceptivo por meio de um estímulo não doloroso, ou ainda, pela liberação endógena de endorfinas, encefalinas e dinorfinas, inibindo desta forma a transmissão dos impulsos para os centros superiores na medula espinal.

Segundo revisão de literatura realizada por Ferreira et al. (2010) o dispositivo da TENS tem sido ainda hoje pouco empregado no manejo de dor crônica e aguda em pacientes oncológicos, não havendo entre os

pesquisadores um consenso sobre formas e parâmetros de aplicação (Pena e Barbosa, 2007).

Hurlow et al. (2012) realizaram revisão sistemática sobre a eficácia da TENS na dor relacionada ao câncer em adultos. Foram identificados três ensaios clínicos randomizados (88 participantes) porém bastante heterogêneos quanto ao desenho do estudo, no que se refere a população e tamanho da amostra, duração do tratamento, método de medidas de gestão e desfecho clínico. Segundo o autor existe uma baixa qualidade metodológica da maioria desses estudos, com deficiência de dados estatísticos e resultados, além de inconsistência em relação aos parâmetros de utilização da TENS.

Dois estudos randomizados e controlados de Robb et al. (2007) e Bennett e col. (2011) avaliam os benefícios da TENS na dor relacionada ao câncer, ambos demonstrando resultados inconclusivos. De acordo com levantamento de Visovsky et al. (2007) e Stubblefield et al. (2012b), o manejo da NPIQ deve incluir técnicas e exercícios terapêuticos específicos para a melhora dos distúrbios sensoriais e motores, alterações da marcha e do equilíbrio, déficits de força, diminuição da amplitude de movimento, além de alongamentos e exercícios aeróbicos. Devem ser incluídos ainda, medidas físicas como o Laser e Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) e acupuntura para redução e controle da dor neuropática, além de orientações e medidas educativas.

TONEZZER et al. (2010) utilizaram a TENS no ponto de acupuntura PC6 (*Neiguan*) em pacientes de câncer de mama (N=78) para o controle de náusea e vômito, consequentes à quimioterapia, com resultados significativos

na redução da intensidade e número de episódios desses sintomas, encorajando o seu uso.

Os estudos de SLUKA et al. (1999a), Liebano (2011) e Santos et al. (2013) demonstraram que, tanto a alta frequência (AF) quanto à baixa frequência (BF) as TENS são capazes de produzir hipoalgesia através da liberação de opióides endógenos no sistema nervoso central, produzindo efeito analgésico tanto supra espinhal, quanto periféricos (frequências inferiores a 10Hz ativariam receptores μ -opiáceos e acima de 50Hz os receptores δ -opióide (Sluka et al. 1999a; Liebano, 2011). De maneira similar ao que ocorre com o uso constante da morfina, o uso contínuo da TENS pode provocar a longo prazo uma gradual diminuição de seu efeito analgésico, pelo simples fato de poder ativar de maneira análoga os mesmos receptores opióides (Sluka et al., 1999; Chandran e Sluka, 2003; Liebano, 2011)

O uso da TENS nos parâmetros tanto de baixa quanto de alta frequência poderiam reduzir a dor e a hiperalgesia, entretanto o seu uso diário poderia levar ao desenvolvimento de tolerância analgésica, de acordo com os trabalhos de Sato et al. (2012) e Sluka et al. (2000). Ainda segundo os autores, o aumento crescente da intensidade de ambas as modalidades da TENS seria uma das formas de se impedir tal tolerância. Em estudo placebo-controlado, Moran et al. (2011) demonstraram que as formas de aplicação da TENS de maior intensidade produziram hipoalgesia maior do que as de menor intensidade ou placebo. Da mesma forma, o grau de hipoalgesia produzida pela TENS estaria diretamente relacionada com a amplitude da corrente, portanto que deveria ser usada na maior intensidade tolerável para paciente

(Pantaleão, 2011). A pesquisa com animais realizada por De Santana et al. (2008), demonstrou que a aplicação da TENS modulada com aplicações diárias alternadas de baixa e alta frequência pode retardar o desenvolvimento de tolerância analgésica.

Sinatra et al. (1979), De Vries et al. (2007) e Cavalcante et al. (2012a) sustentam em seus estudos que o fenômeno da tolerância farmacológica relacionada ao efeito analgésico da TENS está igualmente associado a certas formas de inibição da restauração de nervos periféricos após lesão.

Por outro lado, o uso da TENS tem demonstrado poder aumentar o fluxo sanguíneo e consequentemente beneficiar o processo de regeneração nervosa (Cavalcante et al., 2012a). Cavalcante et al. (2014c) investigaram os efeitos da TENS de baixa (4Hz) e alta frequência (100Hz) em ratos com lesão do nervo ciático por esmagamento. A aplicação da TENS imediatamente após a lesão do nervo, promoveu regeneração do nervo periférico demonstrada através de avaliação histológica. Duas horas após a aplicação da TENS o grupo de animais que recebeu a TENS de AF e o grupo controle (sem intervenção), apresentaram sinais de degeneração nervosa e diminuição, tanto da densidade de fibras gama como do diâmetro e área mielinizada. Já os animais que receberam a BF apresentaram um aumento da regeneração nervosa, sugerindo que a TENS de AF poderia ser prejudicial a esse processo, enquanto que a TENS de BF poderia aumentar a capacidade regenerativa do nervo. Este estudo mostra que a aplicação de frequências baixa e alta não produzem os mesmos efeitos regenerativos no nervo.

Saggi et al., (2012) em revisão sistemática, aponta que diversos mecanismos podem estar envolvidos na patogênese da NPIQ. Alguns agentes quimioterápicos ativariam de maneira atípica na membrana plasmática canais de íons - incluindo sódio, cálcio, potássio, e o neurotransmissor glutamato (aminoácido excitatório). Também ativariam subtipos de receptores glutamato/NMDA localizados nos gânglios do corno da raiz dorsal dos neurônios, alterações do cálcio intracelular e intramitocondrial, desencadeando a dor neuropática. Outros fatores envolvidos seriam: a) abertura de poros na mPTP mitocôndria induzindo a liberação de cálcio intracelular e ativação da proteína quinase C; b) geração de óxido nítrico e radicais livres para induzir citotoxicidade de axônios e corpos celulares neuronais. Além disso, o processo inflamatório iniciado em células gliais e macrófagos podem provocar alterações nos neurônios sensoriais e nociceptivo (Cavalcante et al., 2014c).

As hipóteses que sustentam a utilização da TENS em regeneração nervosa seriam: 1) acelerar a regeneração do axônio e reinervação do tecido alvo (Gordon et al., 2007); aumentar a densidade e o diâmetro das fibras do nervosas (Haastert-Talini et al., 2011), aumentar a mielinização e a angiogênese (Lu et al., 2008); aumentar a síntese do fator de crescimento nervoso (NGF) (Huang et al., 2010), da expressão e liberação do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (Cobianchi et al., 2013). A pesquisa de Lu, et al., 2008 demonstrou que estimulação elétrica percutânea obteve um efeito positivo na regeneração nervosa, apresentando tanto um maior número de fibras mielinizadas, maior densidade de axônio, quanto uma maior proporção de vaso

sanguíneo para a área total do nervo em comparação com os controles. Os resultados de Assis et al. 2014, mostraram que a aplicação da TENS em animais com lesões nervosas periféricas, a densidade, o diâmetro da fibra e o grau de mielinização também se apresentaram semelhante aos animais que não sofreram lesão (Assis et al., 2014).

Por outro lado, outros autores como Robb et al. (2008) e Johnson e Bjordal (2011b), afirmam serem poucos ainda os ensaios clínicos randomizados sobre o uso da TENS na dor neuropática e seus possíveis benefícios. As experiências clínicas sugerem que a TENS seja benéfica quando administrada numa intensidade suficientemente forte, próxima do local do quadro algíco.

Stubblefield et al. (2009a) observou que, embora as pesquisas envolvendo NPIQ estejam embasados fortemente nos estudos da neuropatia periférica diabética (NPD) - pela semelhança no que se refere a natureza, a localização dos sintomas e os tipos de fibras nervosas afetadas - as recomendações da literatura atual são inconclusivas quanto aos benefícios da neuroestimulação no tratamento da NPIQ, sendo necessários estudos mais rigorosos.

Em estudo de metanálise conduzido por Jin et al. (2010), realizados com três ensaios clínicos randomizados com uma amostra de 78 pacientes com neuropatia periférica diabética, demonstraram reduções significativas nos níveis de dor após o tratamento com TENS ativa do que com a TENS placebo. Em ensaio clínico randomizado, Forst et al. (2004) utilizaram a TENS ativa

versus TENS placebo em 19 participantes com neuropatia periférica diabética e seus resultados demonstraram melhorias nos sintomas de dor, dormência, anodinia e formigamento em 70% dos participantes no grupo TENS ativo, em comparação com 29% do grupo de controle.

Johnson (2007a) referiu benefícios positivos da aplicação da TENS tipo acupuntura em pacientes portadores de dor neuropática refratários à aplicação da TENS convencional, quando não é possível posicionar os eletrodos no local da dor por causa de alterações sensitivas na pele.

Outra pesquisa de pequeno porte não randomizada realizada por Thomas (2010) relatou benefícios da eletroestimulação para o tratamento de dor pós-herpética e na distrofia simpático-reflexa e dor neuropática crônica. Já Meyler et al. (1994) e Hurlow et al. (2010), afirmam que ainda há poucas evidências científicas que suportam o uso a TENS como uma opção viável para tratar os distúrbios sensitivos e nos sintomas dolorosos envolvidos na NPIQ.

Wong e Sagar (2006) realizaram um estudo piloto de série de casos, com 5 pacientes tratados com eletroacupuntura cujo objetivo visou melhorar os sintomas de NPIQ com melhora da dor e sintomas de dormência e formigamento. Os autores afirmam não ser possível ainda esclarecer quais os mecanismos fisiológicos envolvidos no tratamento de acupuntura para a NPIQ: possivelmente o aumento na produção de endorfina induzida pela estimulação e a aceleração do processo de regeneração nervosa estariam envolvidos no processo. A possibilidade de um efeito de placebo, também não deve ser excluída.

Smith et al. (2010a) realizaram estudo piloto sobre os efeitos da TENS em NPIQ utilizou estimulação elétrica com o dispositivo MC%-A Calmare, dispositivo com 16 canais, indutor de modulação da dor através da transmissão de estimulação de baixa frequência para os nervos do paciente, posicionando os dos eletrodos de superfície nas áreas de dor. O objetivo primário foi a redução de pelo menos 20% na pontuação numérica de dor (EVA), em uma amostra de 16 pacientes oncológicos com sintomas de dor. Foram obtidos resultados benéficos na redução dos escores de dor em 59% da amostra após 10 dias de tratamento, não sendo observados efeitos colaterais.

COYNE et al. (2013) realizou um ensaio clínico não controlado, com o dispositivo de eletroterapia *Scrambler Terapia* em 39 sujeitos com NPIQ. Os pacientes receberam a *eletroterapia* diariamente durante um período de duas semanas. O desfecho primário foi a alteração na escala EVA de dor em 30 dias; os desfechos secundários foram mudanças no Inventário Reduzido da Dor (Brief Pain Inventory) e no questionário EORTC CINV-20 no período do estudo. Os resultados demonstraram uma redução da dor neuropática crônica associada a NPIQ, tanto aguda quanto crônica (6,6 para 4,5 antes do tratamento em 14 dias, 4.6, 4.8 e 4.6 em 1, 2 e 3 meses, $p < 0,001$) e melhora nos indicadores de qualidade de vida, não sendo observados efeitos adversos.

Em estudo caso controle, Smith et al. (2010a) avaliaram o efeito da TENS na dor neuropática periférica induzida por quimioterapia em pacientes com diferentes tipos de câncer, apontando efeitos benéficos na diminuição da dor durante aplicação da TENS, sem gerar efeitos colaterais Silva et al. (2014) estudou o efeito da TENS no tratamento de dor intercostobrachial desenvolvida

após cirurgia para retirada de câncer de mama mostrou que além da melhora da dor, a TENS produziu mudanças na organização somatotópica no córtex parietal após sua aplicação, provocando um aumento da atenção aos processos dolorosos. Este aumento de atenção provocaria uma inibição na transmissão do impulso doloroso.

Outros sintomas decorrentes da NPIQ, como parestesias e diminuição da qualidade de vida destes pacientes ainda não foram avaliados de forma controlada.

Apesar de existirem estudos científicos que encorajem a utilização da TENS como recurso fisioterapêutico na dor e outros sintomas relacionados ao câncer, não existem até o presente momento estudos clínicos que abordem satisfatoriamente o uso da TENS na neuropatia periférica decorrente do tratamento de quimioterapia (NPIQ), principalmente nos aspectos relacionados à parestesia e qualidade de vida. Ainda são relativamente escassas as evidências cientificamente que suportam a utilização da TENS em pacientes oncológicos.

Atualmente não há tratamento disponível nos centros oncológicos participantes da pesquisa para este efeito colateral. De acordo com a Resolução CNS 466/2012 (itens III.3.b e IV.4.b), o uso do placebo pode ser realizado em estudo onde não existam métodos provados de tratamento deste tipo de efeito colateral.

Desta maneira, o estudo proposto poderá contribuir para desenvolvimento de novas abordagens preventivas e reabilitadoras da

fisioterapia em oncologia baseadas em evidências, melhorando a qualidade de vida desses pacientes.

Assim, objetivo deste estudo é avaliar os efeitos da TENS nos sintomas de parestesia e nas atividades de vida diária dos pacientes com NPIQ.

4. Materiais e Métodos

4.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um ensaio clínico duplo-cego, controlado, randomizado e multicêntrico, com abordagem quantitativa.

4.2 Amostra

Foram convidados a participar da pesquisa inicialmente 54 indivíduos, que se enquadraram nos critérios de inclusão, entretanto apenas 24 pacientes foram efetivamente selecionados e concluíram o estudo. Os participantes foram randomizados e divididos em dois grupos: grupo experimental (GTA) (N=11), que recebeu a aplicação do dispositivo de TENS ativa e o grupo controle (GTP) (N=13), que recebeu o dispositivo TENS placebo.

O recrutamento foi realizado em 3 centros oncológicos: Centro de Oncologia do Hospital Universitário São Francisco- Bragança Paulista – SP; Instituto do Câncer do Estado São Paulo (ICESP) - SP, Hospital de Câncer de Barretos – Barretos. Inicialmente o recrutamento do estudo seria realizado em 5 centros de tratamento oncológico, entretanto o Instituto Nacional de Câncer (INCA) - RJ não conseguiu recrutar pacientes que se enquadrassem nos critérios da pesquisa. Instituto OncoVida foi excluído do estudo devido ao desligamento do pesquisador responsável deste centro de coleta.

4.3 Critérios de inclusão:

Fizeram parte da amostra as pacientes que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes submetidos ao tratamento quimioterápico com drogas ou associação de drogas de alto e moderado grau neurotóxicos e que apresentem dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica grau I e II na escala CTCAE
- Pacientes com sintomas de neuropatia periférica após os primeiros ciclos de quimioterapia, com 2 pontos na escala visual analógica de parestesia e/ou dor.
- Idade entre 18 e 70 anos;
- Pacientes com Performance Status ECOG ≤ 2 (Karnofsky $\geq 50\%$).
- Pacientes sem lesões de pele no local e próximo ao local da aplicação dos eletrodos;
- Pacientes que concordaram em participar da pesquisa, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (Anexo A).

4.4 Critérios de exclusão:

- Pacientes portadores de marca-passo cardíaco;
- Pacientes portadores de Diabetes Melitus antes e durante o tratamento de quimioterapia;
- Pacientes com dificuldades cognitivas e de compreensão;

- Pacientes com alterações de sensibilidade antes do tratamento de quimioterapia;
- Pacientes previamente submetidos a tratamento quimioterápico contendo drogas ou associação de drogas neurotóxicas e/ou que tenham apresentado dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica.
- Pacientes que realizaram anteriormente o recurso da acupuntura para tratamento de dor neuropática e/ou neuropatia sensorial periférica.

4.5 Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas, nº341/13 e da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Comissão Nacional de Ética em pesquisa - CONEP além do comitê de ética e pesquisa dos locais onde foi realizada a pesquisa. O ensaio clínico foi registrado no www.clinicaltrials.gov/PRS Protocol Registration System. NCT02107417.

4.6 Equipamentos e técnicas utilizadas

O equipamento de TENS utilizado na pesquisa foi o modelo NEURODYN portable® TENS/FES, com 2 canais independentes, com controle independente de intensidade, frequência, largura de pulso.

Utilizou-se os seguintes instrumentos para coleta de dados:

- Formulário com dados sociodemográfico e clínicos para caracterização do perfil da amostra (Anexo B);
- Critérios para Terminologia Comum de Eventos Adversos – (CTCAE versão 4.02 de 2009 para avaliação e detecção dos sintomas de NPIQ quanto a sua intensidade em escala tipo analógica numérica sendo Grau I: sintomas leves Grau II: sintomas moderados com limitação nas AVD's, Grau III: sintomas severos e Grau IV: risco de vida.
- Escala Visual Analógica para avaliação da dor e parestesia (EVA) (Anexos C e D);
- Escala de Performance ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) para avaliação da capacidade funcional com os seguintes escores e níveis de atividade: 0 - Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição. (Karnofsky 90-100%); 1 - Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária. (Karnofsky 70-80%); 2 - Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 60-50%); 3 - Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 30-40%); 4 - Completamente incapaz de realizar autocuidado, totalmente confinado ao leito, (Karnofsky 10-20%), (INCA, 2016) (Anexo E).
- Formulário diário para os dados referentes a aplicação domiciliar da

TENS (Anexo F).

- Questionário de Neurotoxicidade Induzida por Antineoplásicos – QNIA, para a avaliação dos sintomas de dor e disestesia e parestesia de membros superiores e inferiores (16 itens). O QNIA é um instrumento contendo 28 itens para avaliar os 20 sintomas divididos em 3 categorias: - Sintomas de neuropatia aguda e crônica em extremidades inferiores (9 itens); - Sintomas de neuropatia aguda e crônica em extremidades superiores, (9 itens); - Sintomas orofaciais de neuropatia aguda e crônica (10 itens). Entretanto neste estudo não se avaliou os sintomas orofaciais (Anexo G).

4.7 Avaliação

O estudo foi duplo-cego: paciente e avaliador. Os instrumentos foram aplicados por dois pesquisadores distintos: pesquisador avaliador e pesquisador responsável pela aplicação da TENS. Os pacientes foram também submetidos à cegamento, recebendo equipamentos idênticos quanto ao seu aspecto externo. Os dois braços do estudo foram submetidos aos mesmos instrumentos de avaliação, sendo estes sempre realizados no ambulatório de quimioterapia durante os procedimentos de infusão das drogas quimioterápicas. Foram esclarecidos quanto aos objetivos, procedimentos, riscos e particularidades da pesquisa. Após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, foram aplicados os questionários (1ª avaliação - AV1), e em seguida realizado o tratamento com a TENS. As demais

avaliações (AV2, AV3 e AV4), foram feitas em intervalos quinzenais ou após vinte e um dias conforme os protocolos de tratamento, sempre previamente à aplicação da TENS. A presença e a classificação dos sintomas foram medidas pelas escalas, ECOG, CTCAE, e a intensidade e frequência dos sintomas pelos instrumentos EVA de dor, EVA de parestesia e do QNIA. Os pacientes preencheram diretamente o instrumento EVA, já o instrumento QNIA foi preenchido pelo fisioterapeuta avaliador, através de entrevista, coletando os dados relacionados aos sintomas de neurotoxicidade descritos pelo paciente. Este questionário foi utilizado para avaliar a frequência dos sintomas (QNIAa) e o impacto destes nas atividades de vida diária dos pacientes (QNIAb), numa escala graduada de 1 a 5 pontos.

4.8 Intervenção

Os parâmetros de estimulação da TENS foram: frequência variável entre 7 Hz até 65 Hz (largura de pulso de 200 μ s, intensidade a mais alta tolerável, porém confortável para o paciente e tempo de aplicação de 60 minutos). A estimulação foi realizada com eletrodos auto-adesivos individuais com 5 cm de área.

Todas as sessões de tratamento foram iniciadas com aplicação dos formulários de sintomas QNIA e EVA para avaliação da dor neuropática e parestesia. Após responder os instrumentos, foram posicionados os eletrodos autoadesivos da seguinte maneira: próximos aos sítios de queixa de maior intensidade (Figuras 3 e 4). A intensidade foi ajustada e aumentada durante a

aplicação para produzir melhor efeito analgésico (MORAN e col, 2011). Em seguida os participantes foram orientados a realizar diariamente a aplicação da TENS em regime domiciliar nos dias subsequentes a quimioterapia até o ciclo sucessivo, com o mesmo dispositivo fornecido pelo pesquisador.

Os participantes do grupo TENS ativa (GTA) foram informados sobre a sensação de formigamento que sentiriam durante a aplicação e a intensidade da corrente aumentada lentamente até nível máximo tolerável abaixo do limiar de dor e ajustada a cada 10 minutos para permanecer o mesmo nível de intensidade anterior, evitando o efeito acomodação (Sato, 2012). Os pacientes também receberam um diário contendo escalas visuais analógicas para medidas de parestesia e dor para preenchimento diário antes da utilização da TENS. Receberam ainda um material explicativo sobre o posicionamento dos eletrodos e todas as informações necessária à utilização da TENS com as orientações específicas de cada grupo, ativo e placebo (Anexo H).

Figura 3 - Local de aplicação da TENS em membros inferiores

Figura 4 - Local de aplicação da TENS em membros superiores

4.9 Garantia do Cegamento

Os participantes do grupo TENS placebo (GTP) tiveram a avaliação e seus dados coletados de maneira idêntica ao outro grupo. Foi utilizado o equipamento TENS-Placebo, pré-programado para emitir corrente por apenas 45 segundos e depois interrompido automaticamente o estímulo. Os participantes deste grupo foram devidamente orientados em casa a ligar e posicionar o aparelho, e ao ser observado um leve formigamento local, aumentar a intensidade para forte, porém confortável e deixar funcionando por 60 minutos. Informou-se que o aparelho realizaria automaticamente os outros ajustes, não sendo mais possível a partir deste momento sentir mais o formigamento. Estas orientações garantiram o cegamento do grupo controle.

Não houve interrupção de nenhum tratamento farmacológico vigente, e todas as intervenções farmacológicas que pudessem influenciar a resposta terapêutica da TENS foram controladas durante todo o período da intervenção

e avaliadas na análise estatística.

Todos os dados coletados foram utilizados pela pesquisadora respeitando os preceitos éticos e de acordo com o termo de compromisso do pesquisador.

4.10 Fluxograma

4.11 Análise estatística dos resultados

Os dados foram apresentados com o uso de medidas de tendência central (média e mediana) e de dispersão (desvio padrão) para as variáveis quantitativas e porcentagens relativas para as variáveis categóricas. O teste Qui-quadrado de Pearson foi utilizado para verificar a associação entre as categorias do estudo e quando necessário recorreu-se ao teste exato de Fisher. O teste Q-Cochran foi utilizado para verificar diferenças de respostas do QNIA ao longo do segmento avaliação 1(AV1), avaliação 2 (AV2), avaliação 3 (AV3) e avaliação 4 (AV4). As comparações do escore da EVA entre os grupos foram realizadas com a estatística não paramétrica de Mann-Whitney U e as comparações da EVA ao longo do segmento pela ANOVA de Friedman. A comparação das somas dos escores das 19 questões ao longo do segmento foi realizada com o uso de modelos lineares hierárquicos ajustados pela Máxima Verossimilhança Restrita. Considerou-se significativas as diferenças com $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas no programa R versão 3.1.1 para Windows.

5. Resultados

Os resultados estatísticos apresentados a seguir tiveram como base a amostra de 24 indivíduos que concluíram ao estudo, subdivididos em dois grupos distintos: um Grupo Experimental (GTA) composto por onze pacientes (N=11) submetidos ao tratamento da TENS ativa e um Grupo Controle (GTP) com treze indivíduos (N=13) que receberam o tratamento da TENS placebo. A amostra total inicial foi de cinquenta e quatro sujeitos (N=54), destes vinte e seis (N=26) foram excluídos pela dificuldade destes indivíduos em compreender corretamente os procedimentos do estudo, dois indivíduos interromperam a pesquisa em decorrência dos efeitos colaterais gerais do tratamento quimioterápico e outros dois desistiram de participar antes do termino da pesquisa.

As características da amostra estão sumarizadas na Tabela 3. Os grupos experimentais não apresentaram diferenças significativas com relação ao sexo, estado civil, raça, escolaridade e atividade de trabalho. A média de idade do grupo TENS ativo (GTE) foi de 54,7 +- 9 e do Grupo controle (GTP) 46,3 +- 3,7 ($p > 0,05\%$).

Com relação ao status funcional dos pacientes, no grupo TENS Ativo (GTE) dez pacientes tiveram escore na escala ECOG 0 e 1, com nenhuma ou alguma limitação funcional, enquanto apenas um apresentou limitação mais acentuada relacionada a incapacidade de trabalhar. No grupo TENS placebo, oito pacientes apresentaram ECOG 0-1 e cinco ECOG 2.

Tabela 3 - Características sócio- demográficas da amostra (N=24) estratificada segundo os grupos de tratamento.

	TENS Placebo (n=13)		TENS Ativo (n=11)		Total (n=24)		
	N	%	N	%	N	%	P-valor
Sexo							
Masculino	2	15,4	3	27,3	5	20,8	0,630*
Feminino	11	84,6	8	72,7	19	79,2	
Estado Civil							
Solteiro (a)	4	30,8	0	0,0	4	16,7	0,130*
Casado (a)	8	61,5	10	90,9	18	75,0	
Divorciado (a)	1	7,7	1	9,1	2	8,3	
Separado (a)	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Raça							
Branca	6	46,2	9	81,8	15	62,5	0,127*
Amarela	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Negra	3	23,1	0	0,0	3	12,5	
Parda	4	30,7	2	18,2	6	25,0	
Escolaridade							
Fundamental	4	30,8	8	72,7	12	50,0	0,164*
Médio	6	46,2	1	9,1	7	29,2	
Universitário	2	15,4	1	9,1	3	12,5	
Pós-graduação	1	7,6	1	9,1	2	8,3	
Trabalha							
Sim	3	23,1	5	45,5	8	33,3	0,390*
Não	10	76,9	6	54,5	16	66,7	

Tabela 3 - Características sócio- demográficas da amostra (N=24) estratificada segundo os grupos de tratamento. (Continuação)

Deixou o							
trabalho							
Sim	9	69,2	6	54,5	15	62,5	0,675*
Não	4	30,8	5	45,5	9	37,5	

FONTE: Dados coletados no estudo.

* Teste Exato de Fisher

A tabela 4. Apresenta as características da doença da amostra referentes ao tipo de câncer e o estadiamento da doença. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nestas características. ($P>0,05$).

Quanto ao tipo de neoplasia houve diferenças entre os grupos, sendo mais prevalente o câncer colorretal no grupo GTA (63,6% N=7), e inversamente no grupo GTP o câncer de mama foi mais prevalente correspondendo a 69,2% (N=9) significando uma média na amostra total de 54,2% (N=13) para câncer de mama e 45,8% (N=11) câncer colorretal.

Tabela 4 - Características da doença estratificada pelos grupos Experimental e Controle

	TENS Placebo (n=13)		TENS Ativo (n=11)		Total (n=24)		P-valor
	N	%	N	%	N	%	
Tipo de Câncer							0,107
Mama	9	69,2	4	36,4	13	54,2	
Colo retal	4	30,8	7	63,6	11	45,8	
T							0,402
T1	0	0,0	1	9,1	1	4,2	
T2	6	46,2	2	18,2	8	33,3	
T3	6	46,2	7	63,6	13	54,2	
T4	1	7,6	1	9,1	2	8,3	
N							0,594
N0	4	30,8	5	45,5	9	37,5	
N1	6	46,2	5	45,5	11	45,8	
N2	3	23,0	1	9,0	4	16,7	
N3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
M							0,154
M0	6	46,2	9	81,8	15	62,5	
M1	5	38,5	2	18,2	7	29,2	
M3	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Mx	2	15,3	0	0,0	2	8,3	

FONTE: Dados coletados no estudo.

P-value referente ao teste Qui-quadrado de Pearson

Os dados relacionados aos tratamentos do câncer, o tipo de droga quimioterápica realizadas pelos pacientes e a região onde os sujeitos apresentaram os sintomas mais intensamente estão apresentados na tabela 5. Também neste caso, não foram observadas diferenças significativas na distribuição das características entre os grupos em nenhuma das variáveis descritas acima ($p>0,05$).

Tabela 5 - Distribuição dos tipos de tratamentos realizados pelos pacientes e a região corporal acometida pela NPIQ.

	TENS Placebo (n=13)		TENS Ativo (n=11)		Total		
	N	%	N	%	N	%	P-valor
Quimioterapia							0,36
Adjuvante	10	76,9	7	63,6	17	70,8	
Neoadjuvante	2	15,4	4	36,4	6	25,0	
Paliativa	1	7,7	0	0,0	1	4,2	
Cirurgia							0,357*
Sim	11	84,6	7	63,6	18	75,0	
Não	2	15,4	4	36,4	6	25,0	
Radioterapia							1,000*
Sim	2	15,4	2	18,2	4	16,7	
Não	11	84,6	9	81,8	20	83,3	

Tabela 5 - Distribuição dos tipos de tratamentos realizados pelos pacientes e a região corporal acometida pela NPIQ. (Continuação)

Hormonioterapia							1,000*
Sim	2	15,4	2	18,2	4	16,7	
Não	11	84,6	9	81,8	20	83,3	
Imunoterapia							
Sim	0	0,0	0	0,0	0	0,0	
Não	13	100,0	11	100,0	24	100,0	
Acupuntura							1,000*
Sim	1	7,7	0	0,0	1	4,2	
Não	12	92,3	11	100,0	23	95,8	
Medicações:							0,697*
excluindo para NPI							
Sim	7	53,8	7	63,6	14	58,3	
Não	6	46,2	4	36,4	10	41,7	
Acometimento							1,000*
MMSS	9	69,2	7	63,6	16	66,7	
MMII	4	30,8	4	36,4	8	33,3	

FONTE: Dados coletados no estudo.

* Teste Exato de Fisher

A tabela 6. mostra o comportamento dos escores do QNIA ao longo da aplicação da TENS durante os 45 dias de tratamento para ambos os grupos, indicando que a aplicação da TENS ativa não apresentou efeito significativo comparada ao placebo durante o tratamento realizado em nenhuma das

avaliações realizadas, tanto na frequência dos sintomas ($p= 0,5906$), quanto nas atividades de vida diária ($0,8565$).

Tabela 6 - Comparação da média e desvio padrão da frequência dos sintomas (QNIAa) e a interferência dos sintomas nas atividades de vida diária dos pacientes (QNIAb) durante o tratamento com TENS nos grupos experimentais.

		Grupo TENS	Grupo TENS	Tempo X
		Placebo	Ativo	Grupo (p)
QNIAa	AV 1	13,53 (9,29)	12,18 (8,28)	0,5906
	AV 2	11,06 (5,02)	8,80 (4,87)	
	AV 3	9,63 (8,46)	8,67 (4,33)	
	AV 4	6,87 (6,40)	7,00 (4,31)	
QNIAb	AV 1	9,61 (7,73)	11,27 (8,66)	0,8565
	AV 2	8,18 (6,61)	7,59 (4,67)	
	AV 3	8,46 (8,28)	6,43 (4,19)	
	AV 4	5,50 (5,93)	7,00 (4,58)	

FONTE: Dados coletados no estudo.

P-valor referente ao uso de modelos lineares hierárquicos de efeitos mistos.

Tabela 7 - Comparação da EVA de dor e parestesia intra e intergrupos durante o tratamento com TENS nos grupos experimentais.

	TENS -Placebo	TENS Ativo	P-valor
	Median (IQR)	Median (IQR)	
EVA DOR AV1	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-5,0)	0,494
EVA DOR AV2	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,654
EVA DOR AV3	0,0 (0,0-0,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,71
EVA DOR AV4	0,0 (0,0-2,0)	0,0 (0,0-1,0)	0,666
P-valor	0,69	0,632	
EVA PARESTESIA AV1	2,0 (2,0-6,5)	4,0 (1,0-7,0)	0,955
EVA PARESTESIA AV2	5,0 (0,0-8,0)	1,0 (1,0-3,0)	0,387
EVA PARESTESIA AV3	1,0 (0,0-5,0)	5,0 (1,0-7,0)	0,08
EVA PARESTESIA AV4	1,5 (0,0 -3,8)	2,0 (1,0-2,0)	0,673
P-valor	0,246	0,019	

FONTE: Dados coletados no estudo.

IQR interquartile range (25th, 75th percentile); p values from Mann-Whitney U test for comparison between assessment; p values from Friedman test for comparison between groups

6. Discussão

Adotou-se como critério de relevância para a amostra da pesquisa indivíduos com neoplasias de mama e colorretal, pela alta prevalência destes tipos de tumores. Os dados estatísticos globais e nacionais apontam que o câncer de mama continua sendo o de maior prevalência entre as mulheres, sendo estimados 57.120 casos novos no Brasil, com um risco esperado de 56 casos a cada 100 mil mulheres. O mesmo ocorre nos casos de câncer de cólon, ocupando o terceiro lugar nas estatísticas de câncer em todo o mundo. (INCA, 2014; Fascina, 2014).

Entre os resultados evidenciou-se que média da idade da amostra (46 anos no GTP e 54 anos no GTA) não se enquadrrou na população de maior incidência de NPIQ. Em geral indivíduos mais idosos tendem a ser menos tolerantes ao tratamento de quimioterapia, com maiores chances de desenvolverem NPIQ, já que com o avançar da idade pode ocorrer uma redução da velocidade de condução nervosa sensitiva nos nervos periféricos. A pesquisa de ARGYRIOU et al., 2006 refere que em indivíduos com idade superior a 65 anos a incidência de NPIQ é relativamente maior.

Por outro lado, o mesmo fator idade mais avançada associado a dificuldade de cognição (entendimento correto dos procedimentos da pesquisa, descrição clara dos sintomas) implicou na exclusão de uma parte significativa de pacientes ainda que estes se enquadrassem inicialmente nos critérios de inclusão. Outro fator a ser considerado foi a prevalência de indivíduos com baixo nível de escolaridade, o que nos fez intensificar os cuidados nas orientações e explicações dos procedimentos para a aplicação da TENS no

domicílio.

Com base nos resultados da pesquisa, evidenciou-se que a aplicação da TENS com variação de frequência (VF) entre 7 Hz até 65 Hz não apresentou diferença significativa nos sintomas de dor e de parestesia dos indivíduos pertencentes aos dois grupos que receberam aplicação da TENS ativa e placebo. A sintomatologia dolorosa não foi prevalente em nossa pesquisa. Estes dados corroboram com o estudo de Wolf et al. (2011b) e Pachman et al. (2016b) que apontam a dormência e o formigamento, com os sintomas mais frequentes da NPIQ e não os sintomas álgicos. De acordo com os trabalhos de Pachman et al. (2016b), o envolvimento sensorial na sua forma aguda e crônica estão presentes na utilização da oxaliplatina e do paclitaxel nos esquemas terapêuticos de quimioterapia, já as manifestações de neurotoxicidade crônica são mais semelhantes entre os dois fármacos do que na sua forma aguda.

Entretanto, os sintomas de parestesia e o impacto do sintoma da qualidade de vida não pioraram durante os três ciclos quimioterapia subsequentes ao aparecimento dos sintomas neuropatia, o que poderia significar uma resposta benéfica do uso da TENS, uma vez que o esperado seria a piora dos sintomas e da qualidade de vida com o acúmulo de ciclos sucessivos de quimioterapia.

Com relação ao local dos sintomas, as mãos foram mais acometidas pelos sintomas da neuropatia do que os pés, dado este semelhante ao encontrado no estudo de Zanville et al. (2016). Os pesquisadores Pachman et al. (2016) e Ewetrz et al. (2015) em artigo de revisão, também encontraram

uma prevalência maior dos sintomas da NPIQ em mãos. Uma das hipóteses segundo os autores para o desenvolvimento da NPIQ nas extremidades, mãos e pés, estaria relacionada ao fato de que estes neurônios possuem longos axônios e serem altamente dependentes do transporte de proteínas e outros nutrientes para o seu correto funcionamento. Os taxanos podem levar à ruptura dos microtúbulos e mitocôndrias, levando a um déficit na nutrição destes neurônios e consequente morte celular. As platinas também podem contribuir para a morte celular inibindo a síntese de DNA. Os sintomas que acometem as mãos tendem a melhorar mais rapidamente, após a interrupção do tratamento ambas as drogas. Já a neuropatia que ocorre nas extremidades inferiores é mais persistente a longo prazo com os dois medicamentos, porém o agravamento dos sintomas após o final do tratamento é mais proeminente com o uso da oxaliplatina (Argyriou, 2008).

De acordo com os achados de Argyriou et al. (2012), os possíveis mecanismos fisiopatológicos das formas crônicas decorrentes da neurotoxicidade comuns às duas drogas estudadas da nossa pesquisa incluem: inflamação, o estresse oxidativo, interrupção do transporte axonal, lesão neuronal e danos mitocondrial. Nesta mesma direção Pachman et al. (2016) citou estes mesmos mecanismos como responsáveis pela indução de neuropatias sensoriais, ao invés de motoras ou autonômica, causando mais sintomas com dormência e formigamento do que os de queimação e/ou dor.

Os efeitos da TENS sobre a regeneração nervosa em ratos mostram um efeito positivo da TENS de baixa frequência neste processo, apresentando densidade, diâmetro da fibra e grau de mielinização semelhante ao do grupo de

controle de ratos não lesados nos resultados da pesquisa de Assis et al. (2014). As hipóteses para este resultado relacionam-se ao efeito da TENS na modulação dos níveis de Ca^{2+} e à atividade dos neurônios lesionados por meio de canais voltagem-dependentes após a lesão nervosa, fatores que contribuiriam para diminuir a frequência de disparo destes neurônios e estimular a produção de fatores neurotróficos (BDNF, o NGF, e VEGF) e outros fatores de transcrição (Gordon et al., 2016).

Não houve diferença significativa no estudo entre os grupos de TENS Ativo e TENS Placebo nas variáveis estudadas. O fato dos sintomas de parestesia e dor não terem piorado durante os ciclos de quimioterapia, pode ser em parte explicado pela expectativa positiva dos pacientes em receber tratamento para os sintomas da neuropatia decorrentes da quimioterapia. Este efeito placebo foi observado na pesquisa de Rakel et al. (2014), para dor pós-operatória de artroplastia total de joelho. Como foi mencionado anteriormente, a piora dos sintomas de neuropatia seria esperada, uma vez que o desenvolvimento dos sintomas ocorre geralmente após o primeiro ciclo de quimioterapia e apresenta piora com a realização de ciclos subsequente, mesmo após o final do tratamento ou seja pelo seu efeito cumulativo (Simão et al., 2015b).

O fato dos pacientes deste estudo não terem apresentado piora da sintomatologia no decorrer dos ciclos pode significar o efeito placebo da TENS na NPIQ. Estes resultados corroboraram com outros estudos que demonstraram que a TENS modo placebo pode ser efetiva na modulação da dor (Vance, 2012; Rakel, 2014).

O uso da TENS realizada no modo placebo, mimetizando desta forma a aplicação da TENS ativa pode ter contribuído para este efeito placebo. A aplicação do TENS placebo realizada desta forma foi importante, uma vez que muitos pacientes já têm previamente a informação que a TENS produz uma sensação de um pequeno choque elétrico e que a intensidade diminui com o tempo de aplicação. Alguns estudos que realizam apenas a eletroestimulação com o aparelho desligado, mostram diferença significativa com o grupo da TENS ativa nos parâmetros estudados a favor da TENS ativa (Eidy et al., 2016; Öncü e Zincir, 2016).

Pachman (2015a), (2016b) aponta que o desenvolvimento da neuropatia após o primeiro ciclo de tratamento com oxaloplatina é um fator preditivo para a piora destes sintomas nos ciclos subsequentes. Os pacientes tratados com paclitaxel também apresentam piora dos sintomas de neuropatia como decorrer dos ciclos de quimioterapia (Goldestein et al., 2016).

Os resultados apresentados por Pachman et al. (2016d) fornecem informações importantes em relação aos efeitos colaterais neurotóxicos do paclitaxel e oxaliplatina. Segundo este autor, aqueles pacientes que tiveram sintomas de neuropatia agudas brandos nos primeiros ciclos, podem esperar um grau semelhante de desconforto nos ciclos subsequentes. Por outro lado, se esses sintomas forem mais graves, então haverá um risco aumentado para neuropatia crônica grave. Esta evidência suporta a necessidade de mais pesquisas que avaliem medidas e tratamentos preventivos para diminuir a gravidade dos sintomas nesses indivíduos, que provavelmente experimentarão sintomas crescentes ao longo do tempo e ciclo dependente.

Outra hipótese para a não ocorrência da severidade dos sintomas de NPIQ pode ser explicada em razão dos protocolos atuais fracionarem os ciclos em aplicações semanais com doses reduzidas dos quimioterápicos, como é o caso do paclitaxel. Os estudos de Seidman et al., 1998, já mostraram que a neurotoxicidade foi de fato limitante quando a dose semanal foi superior a 100 mg /m², mas raramente significativa em doses menores que 100 mg / m² redução da dose para 80 mg / m² permitindo a continuidade do tratamento nos indivíduos que evoluíram com disestesias sensoriais importantes. Os dados reportados no trabalho de Breier et al. (1997) demonstraram a ausência de toxicidade neurológica significativa com a dose semanal de paclitaxel a 80 mg / m² através de infusão em 1 hora. De maneira similar, a pesquisa de Pachman et al. (2016) envolvendo protocolo quimioterápico adjuvante para câncer de mama com administração de paclitaxel semanal versus vinte e um dias demonstrou que, os pacientes com doses semanais de paclitaxel tiveram sintomas menos severos de NPIQ em comparação com aqueles que receberam doses maiores de paclitaxel a cada 3 semanas.

No presente estudo, o tipo de acesso vascular para infusão das drogas quimioterápicas também demonstrou ser um fator importante, uma vez que os pacientes receberam a infusão por meio de acesso periférico ao invés de um central, do tipo cateter totalmente implantado (Port-A-Cath). As drogas quimioterápicas envolvidas no estudo causaram eventualmente sintomas de parestesia, como queimação ou hipotermia ao longo do trajeto do vaso no membro durante a sua infusão apenas, o que acabou por dificultar algumas vezes a aplicação da TENS. Nestes casos, nos indivíduos que apresentaram

esta queixa no momento do procedimento (N=2), optou-se pela aplicação da TENS em um único membro para se garantir uma administração confortável e segura da estimulação, na aplicação da TENS ambulatorial durante a infusão. Apesar disso o protocolo estudo não apresentou problemas em relação a sua aplicabilidade e reprodutibilidade nos centros de coleta da pesquisa.

Com base nas análises dos resultados do QNIA, em relação ao impacto desses sintomas na qualidade de vida dos pacientes, onde não ocorreram diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de tratamento, podemos ainda levantar a seguinte hipótese: sendo o QNIA um questionário baseado em respostas individuais, identificados de acordo com a avaliação do paciente, portanto de caráter eminentemente subjetivo, os pacientes podem eventualmente não ter percebido as perdas mínimas de sensibilidade relacionadas às AVD's. Contudo, o uso do QNIA permitiu identificar os principais sintomas presentes nos quadros de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (Simão, 2011a).

Estudos clínicos apontaram que houve uma melhora na qualidade de vida de pacientes com NPIQ tratados com formas de estimulação elétrica transcutânea (Coyne et al., 2013; Pachman et al., 2015d), porém estes estudos não foram placebo controlados, não possibilitando a análise do efeito placebo na qualidade devida. Nosso estudo, não encontrou melhora na qualidade de vida dos pacientes com NPIQ entre os grupos TENS Placebo e TENS Ativo, sugerindo que o efeito placebo também pode ter contribuído para que não houvesse piora da qualidade de vida com o decorrer dos ciclos de quimioterapia.

A presente pesquisa apresentou ainda algumas limitações, como por exemplo, o fato de os pacientes não terem sido acompanhados durante todos os ciclos de tratamento quimioterapêutico e não se avaliar o efeito da TENS em outros tipos de câncer e drogas neurotóxicas.

7. Conclusão

Concluiu-se que a aplicação da TENS com alternância de frequência entre 7 Hz até 65 Hz em pacientes com câncer de mama e colorretal com NPIQ não apresentou diferença significativa nos sintomas de parestesia e na qualidade de vida entre os grupos que receberam aplicação da TENS ativa ou placebo durante o tratamento de quimioterapia com oxaloplatina e paclitaxel. Não houve piora dos sintomas nos ciclos subsequentes ao início dos sintomas de NPIQ.

8. Anexos

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PASQUISA OU
RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M() F()

DATA DE NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:Nº.....

APTO:BAIRRO:.....CIDADE:.....

.....CEP:

TELEFONE: DDD (.....).....CEL:.(.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:SEXO: M() F()

DATA DE NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO:Nº.....

BAIRRO:

CIDADE:CEP:

TELEFONE: DDD(.....).....CEL:.(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: USO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA TRANSCUTÂNEA (TENS) PARA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DE NEUROPATIA PERIFÉRICA ASSOCIADOS À QUIMIOTERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA

PESQUISADORA: Dra. Prof^a Dra. Raquel A Casarotto

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado

INSCRIÇÃO NO CONSELHO REGIONAL N^o

UNIDADE DO HCFMUSP: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Caro participante: Gostaríamos de convidá-lo a participar como voluntário da pesquisa intitulada **“Uso da Estimulação Elétrica Transcutânea (TENS) para redução dos sintomas de neuropatia periférica associados à quimioterapia anti-neoplásica”**, que se refere ao Trabalho de Mestrado junto ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-HCFMUSP. O objetivo deste estudo é verificar os possíveis benefícios do uso da Estimulação elétrica nervosa transcutânea (TENS) para o alívio dos sintomas de dor e parestesia relacionados à neuropatia periférica induzida pelo tratamento de quimioterapia bem como avaliar o impacto desses sintomas nas atividades de vida diária.

Sua forma de participação no estudo consiste em responder aos formulários e da pesquisa, avaliação dos sintomas de neuropatia periférica, dor e parestesia, e aceitar a colocação da TENS com os eletrodos posicionados próximos ao local de maior queixa dos sintomas de dor e/ou parestesia. Os participantes também receberão o mesmo aparelho da TENS para sua aplicação por um período de 60 minutos, em regime domiciliar uma vez por dia, por 9 semanas e serão devidamente orientados e treinados para a sua correta utilização.

Não será cobrado nada e não haverá gastos nem riscos na sua participação neste estudo, portanto não estão previstos ressarcimentos ou indenizações. Poderá haver benefícios como a diminuição de possíveis sintomas de dor e parestesia e os resultados contribuirão para a análise dos dados e futuras pesquisas.

Seu nome não será utilizado em qualquer fase da pesquisa, o que garante seu anonimato.

Em qualquer etapa da presente pesquisa, você terá acesso aos profissionais responsáveis do estudo para os esclarecimentos de possíveis dúvidas.

Desde já agradecemos sua atenção e participação, e gostaríamos de deixar claro que sua participação é voluntária e que poderá recusar-se a participar ou retirar seu consentimento ou ainda descontinuar sua participação, se assim o preferir, sem qualquer penalidade ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

A Responsável pela presente pesquisa é a Proa. Dra. **Raquel A. Casarotto** que pode ser encontrada no seguinte endereço: Rua Cipotânea, 51 – Cidade Universitária Telefone: 11 3091-7451. Pesquisadora: Tânia Tonezzer – Rua dos Tamanás, 586 – Vila Madalena- São Paulo SP Telefone: 11 97101-0062.

Caso você tenha alguma dúvida ou consideração a fazer sobre questões éticas da pesquisa você pode entrar em contato com Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de campos, - 5º andar – Tel.: 3069-6442 225 ramais 26, ou pelo e-mail: Cappesq@hcnet.usp.br

Eu confirmo que me foram explicados pela Dra. Raquel A. Casarotto os objetivos desta pesquisa, bem como a forma de participação. As alternativas para minha participação também foram discutidas. Eu li e compreendi este termo de consentimento. Portanto, eu concordo em dar meu consentimento para participar como voluntário desta pesquisa.

____/____/____
(data)

(Assinatura do participante)

____/____/____
(data)

(Assinatura da testemunha)

Nos casos onde o paciente for menor de 18 anos, analfabeto, semianalfabeto ou portador de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do Projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntaria o Consentimento Livre esclarecido deste Paciente ou de seu representante legal para a participação neste estudo.

____/____/____
(data)

(Assinatura do responsável pelo estudo)

ANEXO B**FORMULÁRIO SÓCIO DEMOGRÁFICO**

DATA: ____/____/____ **Nº**____ **CASO** () **Controle** ()

1. Dados do Paciente:

Idade: _____ ANOS

Profissão: _____ Sexo F() M()

Natural de : _____ Estado civil: _____

Numero de filhos: _____

Raça: BR() AM () Negra () Parda ()

Grau de escolaridade:

Você estudou: sim () não ()

() ensino fundamental () completo () incompleto

() ensino médio () completo () incompleto

() ensino fundamental () completo () incompleto

() Universitário () completo () incompleto

() Pós-Graduação () completo () incompleto

Situação do trabalho no momento:

() trabalha - nº de horas/dia: _____ () não trabalha () aposentado

Você deixou de trabalhar após a sua doença sim () não ()

Formulário de dados clínicos

DATA: ____/____/____ Nº ____ CASO () Controle ()

2. Dados clínicos

Tipo de câncer: _____ Local do Tumor : _____

TNM: _____

Quimioterapia: adjuvante () neo-adjuvante () paliativa ()

Protocolo de quimioterapia (drogas): _____

Ciclo: nº _____ Tipo de acesso: central () periférico ()

Tratamentos anteriores:

Cirurgia: sim () não ()

RxT: sim () não () tipo: _____ nº sessões ()

Quimioterapia: sim () não ()

Hormonioterapia: sim () não ()

Imunoterapia: sim () não ()

Acupuntura: sim () não ()

Patologias associadas:

() cardiopatias

() HAS

() diabetes

() labirintopatias

() alt. TGI

() outros: _____

Medicações: sim () não ()

quais: _____

Medicações para tratamento de neuropatia periférica: sim () não ()

quais: _____

Acupuntura para tratamento de neuropatia periférica: sim () não ()

Membro acometido pela NPIQ:

MSD () MSE () MMSS ()

MID () MIE () MMII ()

ECOG: grau - 0 () 1 () 2 () 3 () 4 ()

Queixa principal:

DOR: (DISESTESIAS) () tipo: _____ GRAU: 1() 2() 3() 4()

PARESTESIA: () tipo _____ GRAU: 1() 2() 3() 4()

ANEXO C

Registro da Dor (EVA)

DATA: __/__/__ Nº ____ CASO () Controle ()

Data de nascimento: __/__/__

Fase da pesquisa:

☐ 1ª aplicação ☐ 2ª aplicação (3ª semana) ☐ 3ª aplicação (6ª semana)

☐ 4ª aplicação (9ª semana)

Marque na linha abaixo a quantidade de dor que você está sentindo neste momento nos: pés () nas mãos ()

SEM DOR

MÁXIMA DOR

O sujeito será orientado a classificar a intensidade de sua dor de 0 a 10 sendo que, 0 é a ausência de dor e 10 a dor máxima sentida.

ANEXO D

Registro da Parestesia (EVA)

DATA: __/__/__ Nº ____ CASO () Controle ()

Data de nascimento: __/__/__

Fase da pesquisa:

- ☐ 1ª aplicação ☐ 2ª aplicação (3a semana) ☐ 3ª aplicação (6a semana)
☐ 4ª aplicação (9a semana)

Marque na linha abaixo a quantidade de desconforto (sensações como dormência, formigamento) que você está sentindo neste momento nos: pés () nas mãos ()

SEM DESCONFORTO

MÁXIMO DESCONFORTO

O sujeito será orientado a classificar a intensidade de sua Parestesia de 0 a 10 sendo que, 0 é a ausência de Parestesia e 10 a Parestesia máxima sentida.

ANEXO E**Performance Status (Escala de capacidade funcional) ECOG:**

GRAU	NIVEL DE ATIVIDADE
0	Completamente ativo; capaz de realizar todas as suas atividades sem restrição. (Karnofsky 90-100%)
1	Restrição a atividades físicas rigorosas; é capaz de trabalhos leves e de natureza sedentária. (Karnofsky 70-80%)
2	Capaz de realizar todos os autocuidados, mas incapaz de realizar qualquer atividade de trabalho; em pé aproximadamente 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 60-50%)
3	Capaz de realizar somente autocuidados limitados, confinado ao leito ou cadeira mais de 50% das horas em que o paciente está acordado. (Karnofsky 30-40%)
4	Completamente incapaz de realizar autocuidado, totalmente confinado ao leito. (Karnofsky 10-20%)

FONTE: INCA: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes_cap6.pdf

ANEXO F – FORMULÁRIO DIÁRIO DE SINTOMAS

DIA	SIM	NÃO	SINTOMA	EVA
1			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)(F)</div> <div>máxima (D) (F)</div> </div>
2			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>
3			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>
4			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>
5			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>

DIA	SIM	NÃO	SINTOMA	EVA
6			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>
7			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>
8			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>
9			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>
10			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div>Sem dor</div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div>Sem (D)</div> <div>(máxima (D) (F)</div> </div>

DIA	SIM	NÃO	SINTOMA	EVA
11			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>
12			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>
13			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>
14			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>
15			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>

DIA	SIM	NÃO	SINTOMA	EVA
16			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>
17			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>
18			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>
19			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>
20			Dor (D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div> <div></div> <div>Sem dor</div> <div></div> <div>dor insuportável</div> </div> <div> <div></div> <div>Sem (D)</div> <div></div> <div>(máxima (D) (F))</div> </div>

DIA	SIM	NÃO	SINTOMA	EVA
21			Dor	<div><div></div><div>Sem dor</div><div>dor insuportável</div></div>
			(D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div><div></div><div>Sem (D)</div><div>(máxima (D) (F)</div></div>
22			Dor	<div><div></div><div>Sem dor</div><div>dor insuportável</div></div>
			(D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div><div></div><div>Sem (D)</div><div>(máxima (D) (F)</div></div>
23			Dor	<div><div></div><div>Sem dor</div><div>dor insuportável</div></div>
			(D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div><div></div><div>Sem (D)</div><div>(máxima (D) (F)</div></div>
24			Dor	<div><div></div><div>Sem dor</div><div>dor insuportável</div></div>
			(D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div><div></div><div>Sem (D)</div><div>(máxima (D) (F)</div></div>
25			Dor	<div><div></div><div>Sem dor</div><div>dor insuportável</div></div>
			(D) DORMÊNCIA / (F) FORMIGAMENTO	<div><div></div><div>Sem (D)</div><div>(máxima (D) (F)</div></div>

ANEXO G

Iniciais: _____ Data: _____ Código do participante: _____

1) - Sintomas de neuropatia aguda e crônica em extremidades inferiores

Sintomas em extremidades inferiores

Se você apresentou os seguintes sintomas durante o último ciclo, responda:

			Com qual frequência Você apresentou cada um Dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram suas Atividades diárias?				
Você sente			Quase nada ----→ Bastante					Quase não incomodou → Incomodou demais				
Formigamento (alfinetes e agulhas)?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dormência?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em perceber a diferença entre uma superfície áspera ou lisa?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas quentes?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas frias?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sensação exagerada ao toque (maior do que a normal)? (Por exemplo: desconforto com meias)	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto sem o frio?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto com o frio?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sente as pernas pesadas?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

Leonard e cols. BMC Cancer. 2005; 5: 116.

ANEXO G

2. Sintomas de neuropatia aguda e crônica, em extremidades superiores

Sintomas em extremidades superiores			Se você apresentou os seguintes sintomas durante o último ciclo, responda:									
			Com qual frequência Você apresentou cada um Dos sintomas abaixo:					Estes sintomas afetaram suas Atividades diárias?				
Você sente			Quase nada ----> Bastante					Quase não ----> Incomodou demais				
Formigamento (alfinetes e agulhas)?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dormência?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em perceber a diferença entre uma superfície áspera ou lisa?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas quentes?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dificuldade em sentir coisas frias?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Sensação exagerada ao toque (maior do que a normal)? (Por exemplo: ao calçar luvas)	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto sem o frio?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Dor em queimação ou desconforto com o frio?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

ANEXO G

Dificuldade em identificar objetos em suas mãos (por exemplo: uma moeda)	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Você tem movimentos involuntários nas mãos?	Sim	Não	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5

ANEXO H

Rio de Janeiro, 26 de Abril de 2013

Declaração

Declaro que o Instituto Nacional de Câncer (INCA) será um dos centros de pesquisa do Projeto intitulado ***"Uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea (tens) para redução dos sintomas de neuropatia periférica induzida por quimioterapia anti-neoplásica"***. O projeto será realizado no ambulatório de quimioterapia do Instituto Nacional de Câncer. A coordenação do projeto neste centro ficará sob a responsabilidade da Dra. Ana Cristina Machado Leão.

Dra. Ana Cristina Machado Leão

São Paulo, 26 de Abril de 2013

Declaração

Declaramos que a Universidade São Francisco será um dos centros de pesquisa do Projeto intitulado "***Uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea (tens) para redução dos sintomas de neuropatia periférica induzida por quimioterapia anti-neoplásica***". O projeto será realizado no ambulatório de quimioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Universitário São Francisco. A coordenação do projeto neste centro ficará sob a responsabilidade do Prof. Dr. Darwin Pinheiro Machado Zacarias e da Profa. Ms. Katiuscia Rosette Scasni.

Prof. Dr. Darwin Pinheiro Machado Zacarias

Profa. Ms. Katiuscia Rosette Scasni

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - FMUSP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DA ESTIMULAÇÃO ELÉTRICA NERVOUSA TRANSCUTÂNEA - TENS PARA REDUÇÃO DOS SINTOMAS DE NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA ANTI-NEOPLÁSICA.

Pesquisador: Raquel Aparecida Casarollo

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 19236813.4.1001.0065

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 376.435

Data da Relatório: 28/08/2013

Apresentação do Projeto:

segundo a pesquisadora a neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) resulta de dano ou disfunção dos nervos periféricos, sendo um dos efeitos colaterais mais comuns de correntes da quimioterapia antineoplásicas que utilizam drogas neurotóxicas. Dor e parestesia são sintomas prevalentes, acarretando desconfortos crônicos e a perda de habilidades funcionais, interferindo negativamente na qualidade de vida e na autonomia dos pacientes. Em estudo piloto com pacientes portadores de NPIQ, houve evidência que a Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea melhorou os sintomas dolorosos dos pacientes com NPIQ. Este estudo tem como objetivo investigar os efeitos da TENS na redução dos sintomas de dor e parestesia e melhorar nas atividades de vida diária de pacientes oncológicos que apresentem NPIQ.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos da TENS na redução dos sintomas relacionados à neuropatia periférica decorrentes do tratamento quimioterápico de alto e moderado potencial neurotóxico em pacientes de câncer.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar os efeitos da TENS com variação de frequência (VF) nos sintomas de dor neuropática. 2.

Indicação: DOUORARNAUO 455
 Nome: PACHECO
 UF: SP Município: SÃO PAULO
 Telefone: (11) 2081-3004 E-mail: cep.fm@usp.br

FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO - FMUSP

Contribuição Pacien: 176.416

Avaliar os efeitos da TENS com variação de frequência (VF) nos sintomas de parestesia.3. Avaliar os efeitos da TENS com variação de frequência (VF) nas atividades de vida diária dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

segundo a pesquisadora: O presente estudo não apresenta potenciais riscos para os sujeitos da pesquisa.

Comentário e Consideração sobre a Pesquisa:

O Projeto está bem fundamentado e o termo de consentimento encontra-se bem elaborado.

Consideração sobre o Termo de apresentação obrigatória:

adequados

Recomendação:

não há

Conclusão ou Pendência e Lista de inadequações:

aprovado

Divulgação da Pesquisa:

aprovado

Necessária Apreciação da COFEP:

Não

Consideração Final e orientação da CEP:

aprovado

SÃO PAULO, 29 de Agosto de 2013

Assinado por:

Roger Chammas
(Coordenador)

Endereço: DOUGLAS RUA DO AÇAÍ
Bairro: PACAEMBU
UF: SP Município: SÃO PAULO
Telefone: (11) 3081-3004 E-mail: cep.fm@usp.br

Brasília, 30 de Abril de 2013

Declaração

Declaramos que o Instituto Onco-Vida – Brasília - será um dos centros de pesquisa do Projeto intitulado ***"Uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea (tens) para redução dos sintomas de neuropatia periférica induzida por quimioterapia anti-neoplásica"***. O projeto será realizado no ambulatório do CESPO - Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas. A coordenação do projeto neste centro ficará sob a responsabilidade da fisioterapeuta Ellen Protzner Morbeck.

 Igor A. Protzner Morbeck
 Cirurgião
 CRM-DF 13068
 Dr. Igor Alexandre Protzner Morbeck
 Diretor Presidente - CESPO

 FT. Ellen Protzner Morbeck.

 Ellen Protzner Morbeck
 Fisioterapeuta
 CRM-DF 13068

Barretos, 24 de Abril de 2013

Declaração

Declaramos que a Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos será um dos centros de pesquisa do Projeto intitulado ***“Uso da estimulação elétrica nervosa transcutânea (tens) para redução dos sintomas de neuropatia periférica induzida por quimioterapia anti-neoplásica”***. O projeto será realizado no ambulatório de quimioterapia do Hospital de Câncer de Barretos, após a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos. A coordenação do projeto neste centro ficará sob a responsabilidade do Ft. MCs. Almir José Sarri.

Ft. MCs. Almir José Sarri

www.hcancerbarretos.com.br
FONE/FAX - (17) 3321-6500
END: RUA ANTENOR DUARTE VILELLA, 1331
CEP - 14784-400 BARRETOS - SÃO PAULO - BRASIL
CNPJ - 49.190.352/0002-01
INSCR. EST. ISENTA

9. Referências Bibliográficas

Areti, A., Ganesh, V, Naidu, VGM, and Kumar, A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biology*. 2014; 2; 289–295.

Argyriou, A.A.; Polychronopoulos, P.; Koustra, A.; Iconomou, G.; Gourzis, P.; Assimakopoulos, K.; *et al.* Is advanced age associated with increased incidence and severity of chemotherapy- induced peripheral neuropathy? *Supportive Care in Cancer*. 2006; n.14p. 223–229.

Bakitas MA. Background noise: the experience of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Nurs Res*. 2007; 56:323-31.

Bennett MI, Hughes N, Johnson MI. Methodological quality in randomised controlled trials of transcutaneous electric nerve stimulation for pain: Low fidelity may explain negative findings. *Pain*; 2011; 159: 1226–1232.

Breier S, Lebedinsku C, Pelayes L, et al: Phase I/II weekly paclitaxel at 80 mg/m² in pretreated patients with breast and ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 16:163a, 1997.

Cavalcante DC, Martins EL, Martinez AMB, Baptista AF, Vannier-Santos MA. Há espaço para a Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea (TENS) como meio de incentivo a regeneração nervosa periférica? Um ensaio teórico. *Revista Pesquisa em Fisioterapia*. 2012a; 2: 166-176.

Cavalcante DC, Martins Lima Ê, Teixeira Goes B, Zugaib Cavalcanti J, Barbosa Paixão A, Vannier-Santos MA, Martinez AM, Baptista AF. The parameters of transcutaneous electrical nerve stimulation are critical to its regenerative effects when applied just after a sciatic crush lesion in mice. *Biomed Res Int*. 2014b;572949.

Cavalcante DC, Lima ÊM, Goes BT et al. The parameters of transcutaneous electrical nerve stimulation are critical to its regenerative effects when applied just after a sciatic crush lesion in mice. *Biomed Res Int*. 2014c, 2014:572949.

Chandran P, Sluka KA. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain* 2003; 102(1–2): 195–201

Chu SH, Lee YJ, Lee ES, Geng Y, Wang XS, Cleeland CS. Current use of drugs affecting the central nervous system for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2015 Feb;23(2):513-24.

Cobianchi S, Casals-Diaz L, Jaramillo J, Navarro X. "Differential effects of activity dependent treatments on axonal neuropathic pain after nerve," *Experimental Neurology*, vol. 240, pp. 157–167, 2013.

Costa, Talita Cassanta, et al. "Chemotherapy-induced peripheral neuropathies: an integrative review of the literature." *Revista da Escola de Enfermagem da USP* 49.2 (2015): 0335-0345.

Coyne Pj, Wan W, Dodson P, et al. a trial of Scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013;27(4):359-364.

De Afonseca SO, Silva da Costa MA, Del Giglio, A. Abordagem da neuropatia periférica induzida por quimioterapia. *RBM rev. bras. Med.*; 67(supl.10): 20-5, 2010.

DeSantana JM, Santana-Filho VJ, Sluka KA. Modulation Between High- and Low-Frequency Transcutaneous Electric Nerve Stimulation Delays the Development of Analgesic Tolerance in Arthritic Rats. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008; April 89; 754.

De Vries J, Anthonio RL, Dejongste MJ, Jessurun GA, Tan ES, De Smet BJ et al. The effect of electrical neurostimulation on collateral perfusion during acute coronary occlusion. *BMC Cardiovasc Disord*. 2007; 27: 7-18.

Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, Bouma PA, Sturkenboom MC. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 2008;137: 681–88.

Eidy M, Fazel MR, Janzamani M et al. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) on Postoperative Pain: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iran Red Crescent Med J*. 2016;18:e35050.

Ewertz M, Qvortrup C, Eckhoff L. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with taxanes and platinum derivatives. *Acta Oncol*. 2015, 54:587-91.

Facina, T. "Estimativa 2014–Incidência de Câncer no Brasil." (2014): 63.

Ferreira LL, Cavenaghi S, Marino LHC. Recursos eletroterapêuticos no tratamento da dor oncológica. *Rev Dor*. 2010;11(4):339-42.

Forst, T., Nguyen, M, Forst, S, Disselhoff, B., Pohlmann, T, Pfutzner, A. Impact of low frequency transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic neuropathy using the new Salutaris device. *Diabetes, Nutrition and Metabolism*; 2004; 17, 163–168.

Goldstein D, Von Hoff DD, Moore M et al. .Development of peripheral neuropathy and its association with survival during treatment with nab-paclitaxel plus gemcitabine for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas: A subset analysis from a randomised phase III trial (MPACT). *Eur J Cancer*. 2016, 52:85-91

Gordon T, Amirjani N, Edwards D. C, Chan K. M.“Brief post-surgical electrical stimulation accelerates axon regeneration and muscle reinnervation without affecting the functional measures in carpal tunnel syndrome patients,” *Experimental Neurology*, vol. 223, no. 1, pp. 192–202, 2010.

Haastert-Talini K, R. Schmitte, N. Korte, D. Klode, A. Ratzka, and C. Grothe, “Electrical stimulation accelerates axonal and functional peripheral nerve regeneration across long gaps,” *Journal of Neurotrauma*, vol. 28, no. 4, pp. 661–674, 2011.

Hausheer F, Schilsky R, Bain S, Berghorn E, Lieberman F. Diagnosis management, and evaluation of chemotherapyinduced peripheral neuropathy. *Semin Oncol*. 2006; 33(1): 15-49.

Hershman, Dawn L., et al. "Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline." *Journal of Clinical Oncology* (2014): JCO-2013.

Huang J, Ye L, Hu X, Lu L, Luo Z. “Electrical stimulation induces calcium-dependent release of NGF from cultured Schwann cells,” *Glia*, vol. 58, no. 5, pp. 622–631, 2010.

Hurlow A, Bennett MI, Robb KA, Johnson MI, Simpson KH, Oxberry SG. Transcutaneous electric nerve stimulation (TENS) for cancer pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No: CD006276. DOI: 10.1002/14651858.CD006276.pub3.

Instituto Nacional do câncer - INCA, CTCAE 4.02- setembro de 2009: Desordens do Sistema Nervoso. Disponível em http://www.acrin.org/Portals/0/Administration/Regulatory/CTCAE_4.02_2009-09-15%20QuickReference%205x7.pdf

Instituto Nacional de Câncer -INCA.
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/acoes_cap6.pdf 9 (Acessed May 13, 2014).

Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy. *Toxicology* 2012; 291:1–9.

Jin D, Xu Y, Geng DF, Yan TB. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on symptomatic diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010; 89: 10–15.

Johnson MI. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation: Mechanisms, Clinical Application and Evidence. *Rev Pain.* 2007a Aug; 1(1): 7–11. doi: 10.1177/204946370700100103

Johnson MI, Bjordal JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of painful conditions: focus on neuropathic pain. *Rev. Neurother.* 2011b; 11(5): 735–753.

Lavoie EMS, Choen JA, Pett MA, Bech SL. The Validity of neuropathy and Neurophatic Pain Measures in Patient Wth Cancer Receving Taxanes and Platinums. *Oncology Nursing Forum.* 2011; 38(2): 133-42.

Liebano An Investigation of the Development of Analgesic Tolerance to Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) in Humans. *Pain.* 2011; 152(2): 335–342.

Low, J, Reed ,A. Estimulação elétrica de nervo e músculo. In: LOW, J.; REED, A. Eletroterapia explicada: princípios e prática. 3 ed., Barueri, *Manole*, 2001. pp.472.

Lu MC, Ho CY, Hsu S. et al. “Effects of electrical stimulation at different frequencies on regeneration of transected peripheral nerve,” *Neurorehabilitation and Neural Repair.* 2008; vol. 22, no. 4, pp. 367–373.

Marineo G. Untreatable pain resulting from abdominal cancer: new hope from biophysics? *JOP.* 2003; 4:1–10.

Martin LGR, Silva MDP. Neuropatia periférica induzida por quimioterapia: uma revisão de literatura. *Einstein.* 2011; 9(4): 538-44.

Melzack R, Wall P. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150. 1965: 971–979.

Meyler W, Jongste M, Rolf C. Clinical evaluation of pain treatment with electrostimulation: a study on TENS in patients with different pain syndromes. *Clin J Pain.* 1994; 10(1): 22-7

Moran F, Leonard T, Hawthorne S, Hughes CM, McCrum-Gardner E, Johnson MI, Rakel BA, Sluka KA, Walsh DM. Hypoalgesia in Response to Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) Depends on Stimulation Intensity; *The Journal of Pain*, 2011; 12 (8): 929-935.

Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Candidate*. 2004; 12(9): 619-25.

Öncü E1, Zincir H2. The Effect of Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized Controlled Trial. *J. Clin Nurs*. 2016 Jun 21.

Pachman DR, Watson JC, Lustberg MB, Wagner-Johnston ND, Chan A, Broadfield L, Cheung YT, Steer C, Storey DJ, Chandwani KD, Paice J, Jean-Pierre P, Oh J, Kamath J, Fallon M, Strik H, Koeppen S, Loprinzi CL. Management options for established chemotherapy-induced peripheral neuropathy; *Support Care Cancer*. 2014a Aug; 22(8): 2281-95.

Pachman DR, Qin R, Seisler D et al. Comparison of oxaliplatin and paclitaxel-induced neuropathy (Alliance A151505). *Support Care Cancer*. 2016b. Aug 18.

Pachman DR, Qin R, Seisler DK et al. Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015c, 33:3416-22.

Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*. 2015d .23:943-51.

Paice J. Mechanisms and management of neuropathic pain in cancer. *J Support Oncol*. 2003; 1:107-20.

Pantaleão MA, Laurino MF, Galego NLG, Cabral, CMN, Rakel B, Vance C, Sluka KA, Walsh DM, Liebano RE. Adjusting Pulse Amplitude During Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) Application Produces Greater Hypoalgesia. *The Journal of Pain*, 2011; 12 (5): 581-590.

Pena R; Barbosa L. Estimulação elétrica transcutânea do nervo na dor oncológica. 2007. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_54/v02/pdf/revisao_7_pag_193a199.pdf.

Pignataro RM, Swisher A. Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy: Risk Factors, Pathophysiology, Assessment, and Potential Physical Therapy Interventions. *Rehabilitation Oncology Section on Oncology - APTA*. 2010. HighBeam Research. 6 May. 2013.

Rakel BA, Zimmerman MB, Geasland K, Embree J, Clark CR, Noiseux NO, Callaghan JJ, Herr K, Walsh D, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the control of pain during rehabilitation after total knee arthroplasty: A randomized, blinded, placebo-controlled trial. *Pain*. 2014 Dec;155(12):2599-611.

Reyes-Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A, Shete S. Chemotherapy induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with with paclitaxel. *J Pain*. 2009 Nov;10(11):1146-50.

Robb KA, Newham DJ, Williams JE. Transcutaneous electrical nerve stimulation vs. transcutaneous spinal electroanalgesia for chronic pain associated with breast cancer treatments. *J Pain Symptom Manage*. 2007; 33(4): 410–9.

Sato KI, Sanada LS, Rakel BA, Sluka KA. Increasing Intensity of TENS Prevents Analgesic Tolerance in Rats. *The Journal of Pain*. 2012; 13 (9): 884-890

Santos CM, Francischi JN, Lima-Paiva P, Sluka A Resende MA. Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. *Int J Neurosci*, 2013; march15: 1-9.

Sabato AF, Marineo G, Gatti A. Calmare therapy. *Minerva Anestesiol*, 2005; 71: 479–482.

Sato KI, Sanada LS, Rakel BA, Sluka KA. Increasing Intensity of TENS Prevents Analgesic Tolerance in Rats. *The Journal of Pain*, 2012; 13 (9): 884-890.

Schestatsky P, Zanonato A, Lladó-Carbó A. Polineuropatias. In: Chavez ML, Finkelsztejn A, Stefani MA. Rotinas em neurologia e neurocirurgia. Porto Alegre: *Artmed*; 2009. p. 223.

Seidman, A.D., et al. Dose-dense therapy with weekly 1- hour paclitaxel infusions in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*, 1998. 16(10): p. 3353-61.

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(12):2461-2470.

Silva, J.G., Santana, C.G., Inocêncio, K.R., Orsini, M., Machado, S.de, Bergmann, A. Electrocortical analysis of patients with intercostobrachial pain treated with TENS after breast cancer surgery. *Journal of Physical Therapy Science*. 2014; 26(3):349-353.

Simão, D.A.S. Avaliação dos Monofilamentos de Semmes-Weinstein e de um questionário de neurotoxicidade como instrumentos de detecção de neuropatia periférica induzida por quimioterapia. 2011.126f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - *Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2011a*.

Simão DAS, Murad M, Martins C. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: review for clinical practice. *Rev Dor*. 2015; 6:215-20.

Sinatra RS, Ford DH. The effects of acute and chronic morphine treatment on the process of facial nerve regeneration. *Brain Res*. 1979; 175(2): 315-25.

Sluka, K.A., et al., Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999a; 289(2): p. 840-46.

Sluka KA, Judge MA, McColley MM, Reveiz PM, Taylor BM. Low frequency TENS is less effective than high frequency TENS at reducing inflammation-induced hyperalgesia in morphine-tolerant rats. *Eur J Pain* 2000b; 4(2):185–193.

Sluka KA, Bjordal JM, Marchand S et al. What makes transcutaneous electrical nerve stimulation work? Making sense of the mixed results in the clinical literature. *Phys Ther*. 2013c, 93:1397-402.

Smith T J. Pilot Trial of a Patient-Specific Cutaneous Electrostimulation Device (MC5-A Calmare) for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy; *Journal of Pain and Symptom Management*. 2010; 40 (6): 883-891

Smith, EM, et al. "Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial." *Jama*. 2013; 309.13: 1359-1367.

Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009a ;7:(suppl 5) S1-S26

Stubblefield MD, McNeely, Alfano CM, Mayer DK. A Prospective Surveillance Model for Physical Rehabilitation of Women With Breast Cancer. *Cancer*, 2012b (4): 2250-59.

Thomas J. Kaley and Lisa M. DeAngelis. Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Br J of Haematol*. 2009; 145(1): 3–14.

Tonezzer T, Tagliaferro, Cocco M, Marx A. Uso da Estimulação Elétrica Nervosa Transcutânea Aplicado ao Ponto de Acupuntura PC6 para a Redução dos Sintomas de Náusea e Vômitos Associados à Quimioterapia Antineoplásica. *Rev bras Cancerol*; 2012; 58(1): 7-14.

Velasco R, Bruna J. Neuropatía inducida por quimioterapia: un problema no resuelto. *Neurología*. 2010; 25(2): 116-131.

Verstappen, CCP. *et al*. Neurotoxic Complications of Chemotherapy in Patients with Cancer: Clinical Signs and Optimal Management. *Drugs*. 2003; 15(63); 1549-63.

Visovsky C, Collins M, Abbot L, Aschenbrenner J, Hart C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2007; 11(6): 901-13.

Wolf S, Barton D, Kottschade L, Grothey A, Loprinzi C. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer*. 2008a; 44(11): 1507-15.

Wolf SL, Barton DL, Qin R *et al*. The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA. *Support Care Cancer*. 2011b, 20:625–632.

Wong R, Sagar S. Acupuncture treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a case series. *Acupunct Med*. 2006;24: 87 e 91.

Zanville NR, Nudelman KN, Smith DJ *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. *Support Care Cancer*. 2016 Jul 28.