

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENFERMAGEM  
MESTRADO PROFISSIONAL**

**Suzana Grings de Oliveira da Silva**

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE PROCEDIMENTO OPERACIONAL  
PADRÃO (POP) PARA TRATAMENTO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA  
POR QUIMIOTERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO**

**Porto Alegre**

**2022**

**Suzana Grings de Oliveira da Silva**

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE PROCEDIMENTO OPERACIONAL  
PADRÃO (POP) PARA TRATAMENTO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA  
POR QUIMIOTERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO**

Relatório Técnico apresentado ao Programa de Pós-Graduação de Mestrado Profissional em Enfermagem da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para obtenção de título de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Goldberg Rabin.

**Porto Alegre**

**2022**

## DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO-CIP

S586d Silva, Suzana Grings de Oliveira da

Desenvolvimento e validação de Procedimento Operacional Padrão (POP) para tratamento da Neuropatia periférica induzida por quimioterapia com Fotobiomodulação [recurso eletrônico] / Suzana Grings de Oliveira da Silva. – Porto Alegre: UFCSPA, 2022.

112 f. : il.

Orientadora: Eliane Goldberg Rabin.

Relatório Técnico apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, como requisito para obtenção de título de Mestre.

1. Neoplasias da mama. 2. Quimioterapia. 3. Fotobiomodulação. 4. Paclitaxel. 5. Terapia com luz de baixa intensidade. 6. Doenças do sistema nervoso periférico. I. Rabin, Eliane Goldberg, orient. II. Título.

CDU: 615.28  
NLM: WP870

Bibliotecária responsável: Jacira Gil Bernardes – CRB 10/463

Suzana Grings de Oliveira da Silva

**DESENVOLVIMENTO E VALIDAÇÃO DE PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO  
(POP) PARA TRATAMENTO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR  
QUIMIOTERAPIA POR FOTOBIMODULAÇÃO**

Trabalho final apresentado para obtenção do título de mestre no Programa de Pós-Graduação  
em Enfermagem da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.  
Área de concentração: Enfermagem.

Data da aprovação/defesa  
Porto Alegre, 11 de outubro de 2022



---

Dra. Graciele Fernanda da Costa Linch  
Universidade Federal de Ciências Saúde de Porto Alegre



---

Dra. Karina Alexandra Batista da Silva Freitas  
Universidade Estadual Paulista



---

Dra. Simone Travi Canabarro  
Universidade Federal de Ciências Saúde de Porto Alegre

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais. Minha mãe Cristina, que é uma guerreira, enfrenta as adversidades com garra, força e determinação, meu apoio, braço direito e esquerdo também. Cuida de mim e da minha família com o carinho que só uma mãe pode ter. Meu pai Lauri, que há 12 anos está na morada de Deus, mas que me proporcionou uma educação diferenciada, me ensinou o que é importante na vida, a me orgulhar de quem sou e principalmente me ensinou a ter caráter e trilhar o caminho correto, correr atrás dos meus sonhos e a respeitar as pessoas. Um especial à minha irmã Rosane, que se enche de orgulho da irmã mais nova

Ao meu esposo Henrique por toda a paciência, amor e carinho durante todo esse período da árdua tarefa acadêmica.

Às minhas filhas Laura e Lorena que mesmo fazendo “beicinho” entenderam que a mamãe precisava estudar (e ser exemplo à elas).

Aos amigos e colegas que me ajudaram durante todo esse processo e durante toda a vida! Me escutaram, me entenderam, me ajudaram de todas as formas possíveis, desde a inscrição para a seleção do mestrado até a defesa (com carinho à Juliana, Elisangela, Aline, Ana, Nicole e Mariana).

À querida Kim, que foi essencial para que este momento acontecesse, você me ajudou (e muito) nesta conquista. Conte sempre comigo.

À Eliane, minha orientadora, amiga, exemplo de mulher, enfermeira, professora e ser humano. Teus ensinamentos foram e irão além da academia e das aulas, me acompanharão na vida! Obrigada.

Aos colegas da banca de qualificação e defesa por todo o conhecimento fornecido durante suas criteriosas avaliações.

Aos meus pacientes, por todo o conhecimento que me proporcionam adquirir e que sem dúvida faz toda a diferença para minha formação como enfermeira e como pessoa.

À Deus, a quem agradeço sempre e todos os dias por tudo que tenho, por tudo que conquistei, por tudo que sou e como disse na formatura da graduação de enfermagem, pelo dom que me deu de ser enfermeira.

Aos que não citei, mas são muito importantes na minha vida e que sem eles não estaria onde estou. Muito obrigada por tudo.

## RESUMO

**Título:** Desenvolvimento e validação de Procedimento Operacional Padrão (POP) para tratamento da Neuropatia periférica induzida por quimioterapia com Fotobiomodulação.

**Introdução:** O câncer de mama apresenta um panorama de alta incidência em mulheres e com estimativas crescentes a cada ano. A doença é multifatorial e apresenta características próprias de crescimento, malignidade e extensão de danos para cada subtipo. Dentre os tipos de tratamentos, a quimioterapia com Paclitaxel é amplamente utilizada para a cura ou controle da doença e dentre as toxicidades provocadas pelo uso deste medicamento, a neuropatia periférica ocorre em aproximadamente 62% dos casos, afetando a qualidade de vida dos pacientes, implicando diretamente na funcionalidade devido à dor, perda da sensibilidade, fraqueza muscular e parestesias, trazendo sérias complicações para a realização das atividades da vida diária. A terapia com laser de baixa intensidade demonstra ser efetiva no controle analgésico da dor neuropática. Estudos apontam a ação positiva da fotobiomodulação para induzir efeitos trófico-regenerativos, anti-inflamatórios e analgésicos em tecidos. **Objetivo:** Elaborar um POP como base para a utilização de Fotobiomodulação (FBM) como tratamento da neuropatia periférica induzida por Paclitaxel no tratamento de mulheres com câncer de mama.

**Desenvolvimento:** Trata-se de um estudo metodológico, organizado em dois momentos: Revisão Integrativa (RI) e desenvolvimento arquitetural pedagógico para um POP baseado nas Normas para a construção de POP da Embrapa. Realizou-se a validação do conteúdo por meio da técnica Delphi. Os resultados encontrados na RI possibilitaram sintetizar o conhecimento existente na literatura sobre o tema e serviu de base para a construção do POP. **Implicações práticas:** O POP foi encaminhado por e-mail em documento de PDF aos peritos, juntamente a um link de formulário do Google Forms. Três das onze questões não obtiveram consenso superior a 80%, estas sofreram adequações e foram reencaminhadas para a segunda avaliação, onde todas as questões obtiveram consenso superior a 80%.

**Produto:** Produto Bibliográfico técnico/tecnológico.

Palavras-chave: Neoplasias da mama, Paclitaxel, Terapia com luz de baixa intensidade, Doenças do sistema nervoso periférico

## ABSTRACT

**Title:** Development and validation of a Standard Operating Procedure (SOP) for the treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) with Photobiomodulation.

**Introduction:** Breast cancer presents a panorama of high incidence in women and with increasing estimates every year. The disease is multifactorial and its own characteristics of growth, malignancy and extent of damage for each subtype. Among the types of treatments for this disease, chemotherapy with associated Paclitaxel is widely used to cure or control the disease. Among the toxicities caused by the use of this drug, peripheral neuropathy occurs in approximately 62% of cases, affecting the quality of life of patients, directly affecting functionality due to pain, loss of sensitivity, muscle weakness and paresthesia, which brings serious complications to the performance of activities of daily living. Low-level laser therapy has been shown to be effective in the analgesic control of neuropathic pain. Studies point to the positive action of photobiomodulation to induce trophic-regenerative, anti-inflammatory and analgesic effects in tissues. **Objective:** To elaborate a SOP as a basis for the use of Photobiomodulation (PBM) as a treatment for Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in the treatment of women with breast cancer. **Development:** This is a methodological study; the organizational path was chosen in two moments: Integrative Review (IR) in the search for scientific evidence to support the Product that was the pedagogical architectural development for a SOP, based on the Norms for the construction of Embrapa's SOPs. The document content was validated by experts using the Delphi technique. The results found through IR to synthesize the existing knowledge in the literature about the subject of the study and serving as a basis for the construction of the SOP. **Practical implications:** The SOP was emailed as a PDF document to the experts, along with a Google Forms form link. Three of the eleven questions did not reach a consensus of more than 80%, these underwent adjustments and were forwarded to the experts for the second assessment, where all questions obtained a consensus greater than 80%. **Product:** Technical/technological Bibliographic Product.

**Keywords:** Breast neoplasms, Paclitaxel, Low-intensity light therapy, Peripheral nervous system diseases.

## **APRESENTAÇÃO DOS PRODUTOS PARA A COMUNIDADE**

### **POP de Utilização de Fotobiomodulação para tratamento da Neuropatia periférica induzida por Paclitaxel**

O Procedimento Operacional Padrão (POP) é um documento amplamente utilizado em instituições de saúde, que visa promover um padrão de atendimento na realização de uma ação em saúde, tornando a prática mais segura e sem desvios na sua realização.

A Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) é uma lesão que ocorre nos nervos periféricos (mãos e pés), decorrente do estresse oxidativo, morte celular programada (apoptose) e a perturbação da morfologia do axônio, causadas por um agente quimioterápico, sendo o Paclitaxel, a principal quimioterapia causadora deste efeito. A NPIQ afeta a qualidade de vida dos pacientes, implica diretamente na funcionalidade devido à dor, perda da sensibilidade, fraqueza muscular e parestesias.

A Fotobiomodulação caracteriza-se pelo uso de laser de baixa potência em tecidos, em que é possível produzir campos eletromagnéticos intensos de infravermelho, este uma vez absorvido pelo tecido, sua atuação se dará em nível molecular. A terapia com laser de baixa intensidade tem demonstrado ser efetiva no controle analgésico da dor neuropática, apresentando ação positiva da fotobiomodulação para induzir efeitos trófico-regenerativos, anti-inflamatórios e analgésicos em tecidos. Especificamente em uso na NPIQ, cerca de 90% dos pacientes têm uma resposta clínica significativa de melhora dos sintomas com o seu uso. A aplicabilidade do laser de baixa intensidade tem demonstrado efeitos positivos em lesões do nervo periférico e reparo neuromuscular induzida por luz vermelha ou infravermelha.

O enfermeiro, capacitado para uso de FBM com aparelho de laser de baixa intensidade, conforme regulamenta o parecer técnico do Conselho Federal de Enfermagem é o responsável pela aplicação da terapia. Os materiais utilizados, bem como a descrição da atividade, passo a passo, estão presentes neste documento, no qual o enfermeiro encontra embasamento técnico-científico para aplicação da Fotobiomodulação, realizando o procedimento descrito em todos seus passos com segurança e qualidade.

Para a aplicação de Fotobiomodulação, duas técnicas podem ser empregadas, a primeira delas a aplicação pontual, que consiste em utilizar o feixe de luz do aparelho de laser diretamente na região afetada pela NPIQ, com distanciamento de 1,5cm a cada ponto de aplicação. Já a aplicação de irradiação sanguínea sistêmica (ILIB), consiste na aplicação do feixe de luz do aparelho de laser, através de uma pulseira própria do produto, na região da artéria radial pelo tempo mínimo de 30 minutos

Ambas técnicas de aplicação estão descritas no documento, bem como a indicação do uso da Escala de LANNS, que avalia a dor e ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação dos estímulos dolorosos estão funcionando. Optou-se por desenvolver como produto do mestrado profissional em enfermagem, um POP para uso seguro e efetivo da fotobiomodulação em pacientes oncológicos que apresentam neuropatia periférica por tratamento quimioterápico com o propósito de melhorar esse efeito adverso limitador das atividades da vida diária.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

Tabela 1 – Respostas da questão 1 da primeira seção	34
Tabela 2 – Respostas da questão 2 da primeira seção	35
Tabela 3 – Respostas da questão 3 da primeira seção	36
Tabela 4 – Cronograma de Execução	49
Quadro 1 – Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa	53

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNS	Conselho Nacional de Saúde
Embrapa	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
FBM	Fotobiomodulação
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
NPIQ	Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia
POP	Procedimento Operacional Padrão
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFCSPA	Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

## SUMÁRIO

<b>1 APRESENTAÇÃO</b>	<b>11</b>
<b>2 INTRODUÇÃO</b>	<b>13</b>
<b>3 OBJETIVOS</b>	<b>15</b>
3.1 OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
<b>4 MÉTODOS</b>	<b>16</b>
4.1 TIPO DE ESTUDO	16
4.1.1 Primeira fase - Construção da Revisão Integrativa	16
4.1.2 Segunda fase: definição do Procedimento Operacional Padrão (POP)	17
4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	18
<b>5 CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO</b>	<b>20</b>
<b>6 APLICABILIDADE</b>	<b>33</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>36</b>
<b>APÊNDICE A – CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO</b>	<b>45</b>
<b>ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)</b>	<b>46</b>
ANEXO B – QUADRO DE RESULTADOS DA REVISÃO INTEGRATIVA	49
ANEXO C – POP (PRIMEIRA VERSÃO)	63
ANEXO D – POP (SEGUNDA VERSÃO)	67
ARTIGO	73

## 1 APRESENTAÇÃO

Em dez anos de atendimento a pacientes com câncer de mama em uso de quimioterapia a base de paclitaxel, muitos são os relatos que recebo sobre a inabilidade adquirida na motricidade fina devido a neuropatia periférica. Desde relatos de dor em dedos das mãos e pés, perda da sensibilidade, falas do tipo “fiquei mais estabanada” ou “as coisas caem da minha mão” ou ainda, “não consigo ter a real sensação de determinados objetos nas minhas mãos”, bem como a dificuldade na deambulação, marcha prejudicada e errante devido a sensibilidade alterada nos pés.

Muitas destas pacientes principalmente devido a dor, utilizam medicamentos para tentar minimizar as alterações causadas pela neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ), e a utilização de determinadas medicações como a Gabapentina por exemplo, que acarretam mais efeitos adversos a serem enfrentados por estas pacientes, que com o uso prolongado, não raro, relatam sentir “diminuição da efetividade do medicamento após determinado tempo de uso” e também a dificuldade de continuar o seu uso em função do custo.

Como enfermeira especialista em onco-hematologia e atuando desde sempre na área de quimioterapia, a queixa destas pacientes sempre foi algo inquietante e, inaceitável de que nada poderia ser feito e que deveria ter paciência para que os efeitos adversos tardios da neuropatia periférica passassem ou se tornassem algo costumeiro na vida delas. Sempre é possível pensar estratégias para minimizar o sofrimento e melhorar a qualidade de vida no cuidado dessas mulheres.

Passei a estudar mais sobre NPIQ, as práticas baseadas em evidências que a literatura apresenta e as novas tecnologias para o cuidado em oncologia. Já era uma entusiasta da utilização do laser em mucosite, que me foi apresentado pela odontologia, e que visivelmente atribuía efeitos terapêuticos fantásticos. Com o parecer favorável do Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo, acerca do uso de laserterapia pelo enfermeiro, realizei um curso de habilitação em laserterapia em oncologia para enfermeiros, que expandiu consideravelmente meu conhecimento

e começou a responder às minhas inquietações relacionadas ao tratamento com fotobiomodulação (FBM) para NPIQ.

Com ajuda de especialistas tive acesso a mais conteúdos da literatura a respeito do tema, e um artigo específico sobre uso de FBM em NPIQ me fez pensar neste projeto de Mestrado, buscando criar um produto de enfermagem no formato de Procedimento Operacional Padrão (POP).

A relevância desta pesquisa está no fato de analisar a evidência científica do uso de FBM como fator de prevenção e tratamento da NPIQ por meio de revisão integrativa como base de desenvolvimento de um POP para utilização desta prática pelo enfermeiro, na instituição em que trabalho, destinado às pacientes em tratamento para o câncer de mama.

## 2 INTRODUÇÃO

O câncer de mama, no Brasil e no mundo, apresenta um panorama de alta incidência em mulheres, com estimativas crescentes a cada ano. A doença é multifatorial e apresenta características próprias de crescimento, malignidade e extensão de danos para cada subtipo. A detecção precoce e a adoção de hábitos de vida saudáveis são reconhecidamente estratégias importantes para o combate e cura da doença <sup>1,2</sup>.

A detecção precoce impacta diretamente nas chances de cura da doença, bem como possibilita uma abordagem cirúrgica menor e tratamentos menos agressivos, como por exemplo a mastectomia <sup>3</sup>.

Dentre as estratégias de combate à doença, estão a utilização de tratamentos locais como a cirurgia e a radioterapia, a primeira com a finalidade de ressecção tumoral e a segunda com a eliminação de células malignas em margens cirúrgicas, através do uso de radiação. Tratamentos sistêmicos como quimioterapia, imunoterapia ou hormonioterapia, são indicados conforme o tipo histológico do tumor e as condições clínicas da paciente <sup>4</sup>.

A quimioterapia é uma arma importante na luta contra o câncer de mama, tendo em vista que atualmente a detecção da doença ocorre em estágios por vezes avançados, quando a própria mulher palpa o nódulo pelo auto exame das mamas ou em exames de imagem da mama, quando acessíveis a essa população. O estadiamento clínico da doença se faz importante para a determinação da terapêutica apropriada para cada caso, e a literatura descreve 7 critérios para avaliação em câncer de mama, sendo eles: T N M (indica tamanho do tumor, disseminação da doença em linfonodos regionais e presença de metástases em outros órgãos, respectivamente), ER (receptor de estrogênio) PR (receptor de progesterona) HER2 (presença de proteína) e G (grau de semelhança entre as células tumorais e células normais) <sup>5</sup>.

O estadiamento clínico é importante fator de determinação de tratamento, e relacionado ao uso de medicamentos, a partir dele, a paciente será submetida a

quimioterapia, a imunoterapia, a hormonioterapia, ou a todos. Em específico para o tratamento com quimioterápicos, pode-se utilizar a nomenclatura de quimioterapia adjuvante (quando realizada após a cirurgia da mama), neoadjuvante (quando realizada antes da cirurgia, com objetivo de citorredução) e paliativa (em casos de metástase a distância) <sup>6,7</sup>.

A recomendação para o tratamento quimioterápico contra o câncer de mama inclui a utilização de taxanos (paclitaxel e docetaxel) para tratamento adjuvante, neoadjuvante ou paliativo. Devido a ação deste medicamento, as células tumorais perdem a capacidade de divisão levando a morte celular e recentemente descobriu-se o efeito de reativação da resposta imune inata do organismo (efeito modulador), o que combate a neoplasia da mama em duas frentes <sup>7,8</sup>.

A utilização de quimioterapia a base de taxano além dos benefícios frente a doença, também acarreta em vários efeitos adversos desagradáveis, e que requerem cuidados preventivos e também sintomáticos. Alguns dos efeitos adversos são: alopecia, fadiga, náuseas e vômitos, ressecamento da pele, descolamento das unhas, dores articulares, neuropatia periférica, entre outros, descritos em bula do medicamento e observados na prática clínica <sup>8</sup>.

Portanto, o tratamento do câncer de mama não é apenas estigmatizante em função da cirurgia que pode ser radical, mas também pelo fato de o tratamento vir repleto de efeitos que alteram a qualidade de vida da mulher, modificam sua percepção de imagem e podem restringir temporariamente ou permanentemente suas atividades de vida diária, de trabalho e até mesmo de autocuidado <sup>9</sup>.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Elaborar um POP como base para a utilização de FBM como tratamento da neuropatia periférica induzida por Paclitaxel no tratamento de mulheres com câncer de mama .

#### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar as evidências científicas da eficácia da utilização da FBM em pacientes com NPIQ;
- Construir e validar o conteúdo do POP por peritos;
- Descrever a utilização da FBM pelo enfermeiro no tratamento da NPIQ;
- Padronizar a técnica de realização da FBM pelo enfermeiro como tratamento da NPIQ em pacientes com câncer de mama em uso de paclitaxel;
- Disponibilizar o POP na plataforma digital do hospital onde trabalho, para consulta de enfermeiros habilitados em uso de FBM e que atuam na área de oncologia da instituição.

## 4 MÉTODOS

### 4.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo metodológico, no qual, para alcançar os objetivos propostos, elegeu-se o caminho organizacional em dois momentos:

1. Revisão Integrativa;
2. Produto: arquitetura pedagógica para POP.

A Revisão Integrativa da Literatura teve a finalidade de realizar uma imersão sobre a temática, explorando e identificando as evidências científicas disponíveis acerca da utilização de FBM em NPIQ <sup>10</sup>.

#### 4.1.1 Primeira fase - Construção da Revisão Integrativa

A questão norteadora da Revisão Integrativa foi “Quais as evidências disponíveis, na literatura, sobre a utilização da laserterapia (FBM) para a diminuição dos sintomas de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (Paclitaxel) em mulheres com câncer de mama?” Utilizou-se a estratégia PICO, acrônimo que descreve População (mulheres com câncer de mama em tratamento com Paclitaxel), Intervenção (Laserterapia/FBM), e *Outcome* (Neuropatia periférica Induzida por Quimioterapia), para elaborar a questão de pesquisa e a escolha dos descritores. Ressalta-se que para o elemento Controle ou Comparação, apesar de não estar implícito diretamente na pergunta norteadora, considerou-se tratamentos referentes a terapia medicamentosa, outras terapias complementares ou nenhum tratamento.

Realizou-se buscas de artigos nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Embase e LILACS com os seguintes descritores: Neoplasias da mama (*Breast Neoplasms*), Paclitaxel, Terapia com luz de baixa intensidade (*Low-Level Light Therapy*) e Doenças do sistema nervoso periférico (*Peripheral Nervous System Diseases*). A estratégia de busca dos artigos sucedeu-se cruzando os descritores de duas formas: 1) *Low-Level Light Therapy AND Peripheral Nervous System Diseases*; e 2) *Paclitaxel AND Peripheral Nervous System Diseases AND Breast Neoplasms*.

A pesquisa nas bases de dados ocorreu entre os meses de dezembro de 2020 e abril de 2021.

Estabeleceu-se como critérios de inclusão para a primeira estratégia de busca, estudos encontrados na íntegra, de qualquer natureza, com a utilização de FBM em animais ou humanos e que descrevessem os seus efeitos e eficácia. Como critérios de exclusão: quaisquer documentos não publicados como artigos; artigos com foco em lesões de nervos periféricos devido a cirurgias ou lesões acidentais; artigos com descrições em apenas um segmento de nervos lesionados ou com descrições muito restritivas a neuropatias de outras etiologias.

Já para a segunda estratégia de busca, definiu-se como critério de inclusão, estudos encontrados na íntegra, de qualquer natureza, artigos que descrevessem incidência, prevalência e fatores de risco para NPIQ devido ao Paclitaxel, artigos que descrevessem a fisiopatologia da NPIQ, artigos com a descrição de sintomas de NPIQ e terapias utilizadas como tratamento. Como critérios de exclusão, quaisquer documentos não publicados como artigos, artigos com foco em NPIQ não ocasionadas por Paclitaxel.

Para a extração de dados, elaborou-se um formulário específico para este estudo, contendo as informações principais de cada artigo analisado, como: 1) Identificação (ID); 2) Autores; 3) Título; 4) Identificação da publicação; 5) Objetivo do estudo; 6) Metodologia; 7) Principais resultados; 8) Nível de evidência. Todos os estudos incluídos na revisão foram categorizados quanto ao nível de evidência conforme a Classificação de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*<sup>11</sup>.

#### **4.1.2 Segunda fase: definição do Procedimento Operacional Padrão (POP)**

Com base nos resultados e discussão do estudo de Revisão Integrativa realizado desenvolveu-se um produto tecnológico, científico e educativo para o Mestrado Profissional em Enfermagem, como POP para utilização de FBM nas pacientes com câncer de mama em uso de quimioterapia a base de Paclitaxel, baseado nas Normas para a construção de POP, da Embrapa<sup>12</sup>.

Em virtude da premissa de padronização de um procedimento assistencial, o POP visa trazer segurança nesta prática a fim de minimizar ocorrências de desvios na execução da técnica de FBM em NPIQ, pelos enfermeiros capacitados, aumentando a satisfação do paciente e reforçando a credibilidade da instituição <sup>13</sup>.

Para tornar o POP mais robusto com relação a qualidade da captação de ideias e de conhecimento, realizou-se a validação do conteúdo do documento por peritos utilizando-se a técnica Delphi <sup>14</sup>, que serve-se da opinião de profissionais ligados a área de concepção do estudo, com vistas a obtenção de consenso do grupo a respeito do conteúdo do POP, mantendo o anonimato e garantindo as considerações éticas e ausência de influência por fatores psicológicos como a persuasão. <sup>15,16</sup>.

O consenso entre os profissionais ao empregar a técnica Delphi, relaciona um valor de concordância entre os peritos, superior a 80% <sup>17</sup>. Não há consenso na literatura relacionado ao número ideal de peritos para avaliar um documento <sup>18</sup>, porém, em função da especificidade da técnica de FBM, foram convidados 7 enfermeiros para compor o grupo de juízes ou peritos, escolhidos devido a sua capacitação em laserterapia de acordo com o currículo da plataforma lattes, publicação ou experiência sobre o tema.

Após o convite aos 7 enfermeiros relacionados como peritos, forneceu-se um documento em PDF da primeira versão do POP e um link de acesso ao formulário eletrônico da plataforma Google, por *e-mail*, onde os juízes realizaram a leitura do POP e posteriormente as considerações pertinentes no formulário eletrônico, tendo como prazo de até 15 dias para a devolutiva.

#### 4.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Os princípios éticos foram respeitados, os peritos convidados receberam informações quanto aos objetivos, a importância da participação para o desenvolvimento da pesquisa, o sigilo das informações como de identificação e autenticidade dos dados fornecidos.

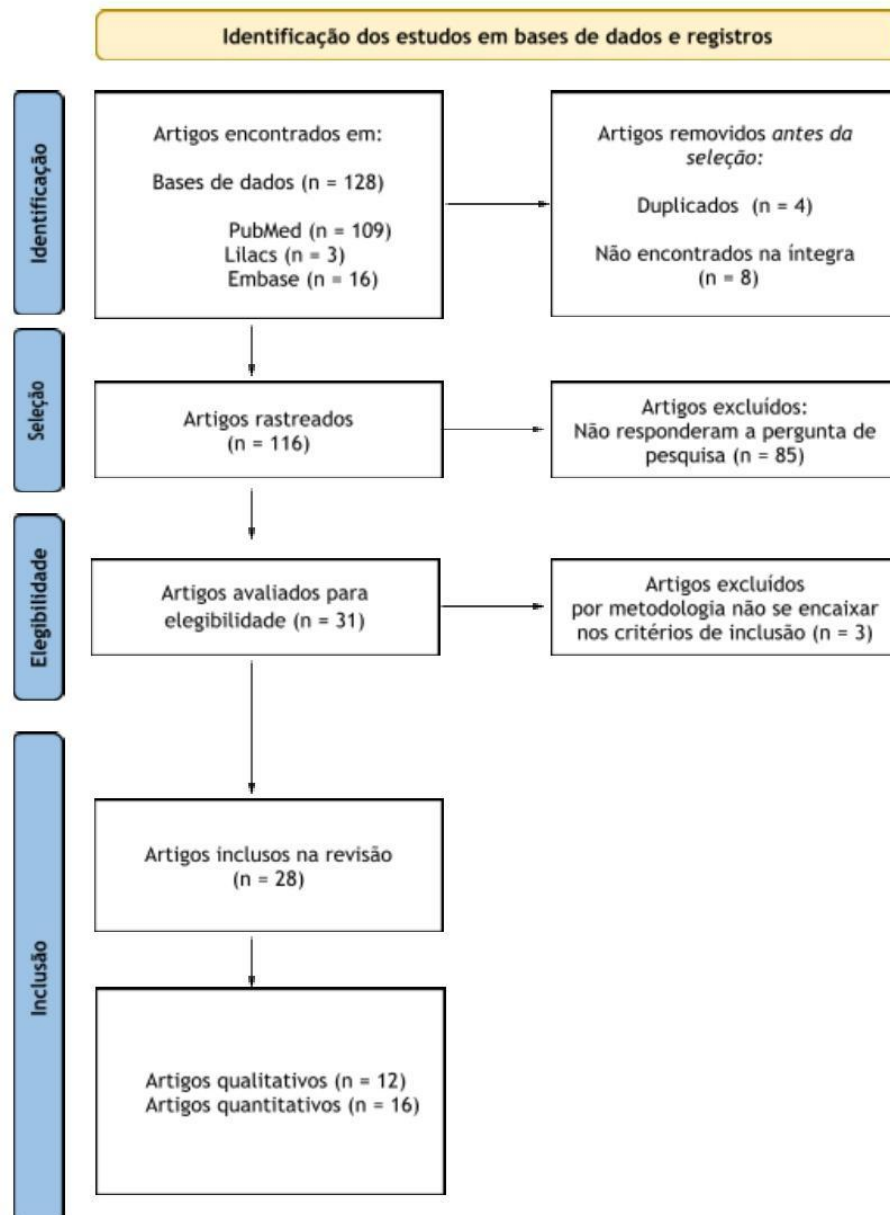
O estudo seguiu as Normas de Pesquisa em Saúde da Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), sobre as normas de pesquisas com seres humanos <sup>19</sup>.

A pesquisa foi encaminhada ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) e o Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 56937522.3.0000.5345.

Todos os peritos convidados foram expostos à leitura e assinatura eletrônica do Registro de Consentimento Livre e Esclarecido (RCLE).

## 5 CARACTERIZAÇÃO DO PRODUTO

### 5.1 PRIMEIRA FASE – CONSTRUÇÃO DA REVISÃO INTEGRATIVA



Encontrou-se 128 artigos como resultado da busca nas bases de dados, sendo excluídos 8 destes por estarem duplicados, ou indisponíveis na íntegra. Dos 116 artigos selecionados, excluiu-se 85 por não responderem à questão de pesquisa. Foram elegíveis para leitura na íntegra, 31 artigos, e destes, 3 não corresponderam aos critérios de inclusão e exclusão. No total, considerou-se 28 artigos.

Dos vinte e oito artigos incluídos na revisão, vinte e sete foram publicados em

inglês e um em português. Quanto ao país de origem dos estudos, treze foram provenientes dos Estados Unidos, seis do Brasil e dois do Irã. Austrália, Itália, Inglaterra, Israel, França, Coreia do Sul e Alemanha, com um estudo de cada país supracitado.

Em relação ao tipo de periódico de publicação dos artigos, quatorze estavam relacionados à oncologia e ao câncer, sete à laser, fotobiomodulação e fotobiologia, três à dor, dois ao Sistema Nervoso Periférico e neurofisiologia, um de ciências médicas e outro de qualidade de vida.

Quanto a classificação da evidência, quatro estudos são revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, três revisões sistemáticas de estudos de coorte, uma revisão sistemática de caso-controle, dois estudos de ensaios clínicos controlados, dez estudos de coorte, dois estudos caso-controle e seis estudos observacionais de resultados terapêuticos.

Optou-se por discutir os tópicos mais prevalentes dos artigos da presente revisão.

### **5.1.1 Neuropatia periférica induzida por Paclitaxel**

A fisiopatologia da neuropatia periférica induzida por Paclitaxel não é completamente conhecida, mas os achados corroboram com a literatura a qual aponta a utilização de taxanos associada a degeneração e interferência no transporte axonal<sup>20,21</sup>. Os efeitos danosos do estresse oxidativo estão principalmente ligados à formação de radicais livres que levam ao envelhecimento e à morte celular<sup>22,23</sup>. A ação do Paclitaxel acontece nos microtúbulos e não no DNA ou RNA como muitas drogas quimioterápicas<sup>24</sup>. Os microtúbulos celulares são responsáveis por darem forma à célula, e durante a divisão celular há necessidade de equilíbrio entre a associação e dissociação de tubulina, garantindo que o processo ocorra de forma estável<sup>25</sup>. Devido a essas características descritas, o paclitaxel mostra-se como um potente agente neurotóxico, sendo potencialmente causador de NPIQ.

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de NPIQ, a idade avançada é citada nos estudos 8, 14 e 19<sup>26,27,28</sup>, entretanto estabelece-se um

impasse quanto à idade e taxanos, porque a idade avançada é um fator de risco conhecido para a incidência de câncer de mama bem como este medicamento provoca NPIQ, o que pode ter estabelecido uma relação entre ambos <sup>26</sup>. Dois outros estudos apontaram não haver relação da NPIQ com a idade avançada (estudo 1) <sup>29</sup> e uma prevalência maior de NPIQ em pacientes relativamente mais jovens, que neste estudo, a faixa etária era de 66 anos (estudo 20) <sup>30</sup>. Aqui, evidenciamos um desfecho distinto dos demais, por apresentar resultados diferentes dos estudos encontrados. O estado nutricional teve impacto como fator preditor e de gravidade da NPIQ (estudo 18) <sup>31</sup> e a obesidade ou índice de massa corporal elevada foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento da NPIQ (estudos 1, 8, 14 e 19) <sup>29,26,27,28</sup>. Um estudo realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), ressalta que pacientes em estado nutricional de obesidade tiveram 2 vezes maior risco de desenvolver NPIQ, de forma mais precoce e mais grave, correlacionando o aparecimento deste sintoma com as pacientes deste perfil nutricional <sup>32</sup>. A relação entre peso elevado e a NPIQ parece estar associada às condições de saúde que a obesidade predispõe, como diabetes e dislipidemia. Também está relacionado ao fato de pacientes obesos terem uma área de superfície corpórea maior, aumentando assim a dose do medicamento quimioterápico <sup>33</sup>. Contudo, os parâmetros clínicos e sociodemográficos por si só podem não influenciar o desenvolvimento de NPIQ, estando este mais relacionado a utilização de um agente quimioterápico ao qual o paciente foi exposto e seu respectivo potencial neurotóxico <sup>34</sup>.

Em contrapartida, um estudo com 126 mulheres nos Estados Unidos não mostrou associação com idade, doenças crônicas preexistentes ou estado nutricional, porém observou relação com a raça, evidenciando uma maior incidência de NPIQ em mulheres negras ou afro-americanas (estudo 24) <sup>35</sup>. A mortalidade de mulheres negras também é maior se comparada à população branca com a mesma patologia, o que leva a crer que as diferenças socioeconômicas podem influenciar essa correlação, bem como a iniquidade de acesso ao tratamento enfrentada pelas mulheres negras <sup>36</sup>. Quando comparadas, as mulheres negras apresentam menor escolaridade, menor acesso à exames diagnósticos, portanto, maior risco de não terem sido avaliadas para a detecção precoce do câncer de mama. Sendo assim, a

variável raça/etnia pode ser um marcador demográfico de desigualdade, estando as mulheres negras em estado de maior vulnerabilidade econômica, social e de atendimento à saúde <sup>37</sup>.

Seis estudos evidenciaram uma incidência maior de NPIQ em pacientes tratadas com Paclitaxel em comparação ao Docetaxel ou outras drogas neurotóxicas (estudos 9, 13, 14, 20, 22 e 24) <sup>38,39,27,40,41,35</sup>. Devido a ação do Paclitaxel, os microtúbulos tornam-se não funcionais, inibindo a dinâmica usual de reorganização da sua rede, primordial no estabelecimento das funções celulares <sup>24</sup>. Acredita-se que este processo leve a indução de neuropatia periférica induzida por este medicamento. Também houve evidência de impacto significativo na função e qualidade de vida dos pacientes que apresentaram NPIQ relacionada ao Paclitaxel (estudos 12 e 24) <sup>42,35</sup>, sendo o comprometimento sensorial o mais afetado, com repercussão considerável ocorrida no período de 3 meses, após o início do tratamento com Paclitaxel (estudos 12 e 6) <sup>42,34</sup>. A NPIQ causa prejuízo e sérias limitações aos pacientes, o que reflete diretamente na qualidade de vida, ocasionando déficit na execução das atividades diárias, nas relações de trabalho, sociais, familiares e de lazer <sup>43</sup>.

O auto-relato do sintoma de NPIQ (estudos 6 e 17) <sup>34,44</sup> fica comprometido devido a subnotificação da queixa frente aos benefícios do tratamento, o que leva as mulheres tratadas com Paclitaxel a relatarem os sintomas mais tardiamente. Outra questão apontada é que a escolaridade se mostrou fator preditor de sintomas auto-relatados da NPIQ, evidenciando que o relato espontâneo dos sintomas é diretamente proporcional à escolaridade <sup>34</sup>.

### **5.1.2 Tratamentos disponíveis para NPIQ**

Apenas três artigos (estudos 3, 4 e 26) <sup>45,46,47</sup> trouxeram em seu contexto, o conteúdo relacionado a tratamentos disponíveis para a NPIQ. Um ensaio clínico randomizado avaliou a eficácia da crioterapia durante a infusão de Paclitaxel, em um grupo de mulheres comparado ao grupo controle sem intervenção. Este estudo não demonstrou diferenças significativas nas medidas de neuropatia periférica ou dor em mãos e pés dos pacientes tratados e não tratados com essa terapêutica (estudo 4)

<sup>46</sup>. Uma questão importante a se ressaltar deste tratamento para NPIQ é o abandono do estudo por desconforto causado pela crioterapia. Apesar de bem difundida a sua utilização em lesões musculares, a aplicação desta prática em lesões nervosas periféricas são escassas na literatura, de forma a não haver discussões suficientes a respeito da sua eficácia <sup>48</sup>.

Outra revisão sistemática descreveu um total de 26 opções de tratamento para a NPIQ encontradas na literatura. Dentre estes, 3 mostraram recomendação de benefício moderado na utilização da Duloxetina, Lamotrigina e Fotobiomodulação. O estudo sugere um acompanhamento a longo prazo com um tamanho maior de amostra, utilizando um tempo de tratamento padronizado (estudo 26) <sup>47</sup>. Outras terapias são descritas como suporte para tratamento dos efeitos colaterais da quimioterapia no câncer de mama, algumas envolvendo corpo e mente como meditação e ioga (estudo 3) <sup>45</sup>. Toque terapêutico, massoterapia, reiki, musicoterapia, aromaterapia, acupressão e reflexologia são algumas das práticas integrativas e complementares (PICs) utilizadas por enfermeiros, para minimizar efeitos adversos de pacientes com câncer, abrangendo o nível físico (como náusea, vômito e fadiga), psicológico (depressão e insônia) e emocional (mudança de hábitos de vida prejudiciais à saúde) <sup>48</sup>. A qualidade de vida da mulher após o diagnóstico do câncer de mama, nos primeiros anos tende a ser mais afetada que a longo prazo, evidenciado a importância do suporte emocional nos primeiros anos de diagnóstico e ampliação da expertise de terapias integrativas para o alívio dos sintomas da doença e do tratamento <sup>49</sup>. Efeitos como alívio do estresse, da ansiedade e da angústia promovidas pela utilização de PICs, alívio da dor, melhora do humor e redução de efeitos adversos causados pelos medicamentos para tratar o câncer (como calorão, insônia e fadiga) são exemplos da melhora na qualidade de vida dos pacientes oncológicos <sup>50</sup>. A utilização da FBM para diminuição de linfedema pós esvaziamento axilar apresenta evidências de recomendação moderada ou benefício reduzido. Terapias não farmacológicas para tratamento da NPIQ são descritas na literatura, porém um fator limitante é a escassez de estudos para comprovar a sua eficácia <sup>51</sup>.

### 5.1.3 Fotobiomodulação e neuropatia periférica

A utilização de Fotobiomodulação tem sido indicada para tratamento de Neuropatia Periférica, inclusive enfatizando a eficácia em diversos estudos para tratamento de neuropatia somatosensorial periférica de diversas etiologias como NPIQ, neuropatia diabética, neuropatia por lesão compressiva, neuropatia por trauma, síndrome do túnel do carpo, desmielinização, atrofia progressiva e paresia. A irradiação do laser pontual em média de 2 a 4 meses, no comprimento de onda médio de 780nm (estudos 2, 5, 10, 11, 16 e 23) <sup>52,53,54,55,56,57</sup>, dá crédito à utilização da terapêutica na NPIQ. A Polineuropatia periférica pode ser induzida por medicamentos, estando o Paclitaxel na lista de medicamentos neurotóxicos a desenvolver este tipo de patologia <sup>58</sup>.

Evidencia-se também nos estudos, que o tempo de aplicação do laser, a energia e o comprimento de onda adequados têm demonstrado resposta positiva para alívio da dor neuropática, bem como a produção de endorfina (estudos 5, 10 e 28) <sup>53,54,59</sup>, o que é possível pois o emprego da luz na faixa de espectro vermelho e infravermelho contribui na recuperação de lesões que se explica pelo estímulo do aumento de componentes que garantem a integridade dos tecidos, induzidos pela terapia luminosa <sup>60</sup>. A eficácia da terapia de FBM infravermelha tem efetividade na diminuição da dor e seu efeito analgésico <sup>61</sup>, além de recuperação da coordenação motora e atenuação da desmielinização, modulação da microglia e astrócitos, e a produção de oligodendrócitos (estudo 11) <sup>55</sup>, o que mostra uma resposta positiva frente à lesão nervosa periférica.

A estimulação intensa dos neurônios devido a presença de glutamato, propicia a entrada de cálcio na célula, o que ativa inúmeras enzimas, levando a morte celular. A abundância de cálcio celular motiva a disfunção mitocondrial gerando a formação de radicais livres. Esses mecanismos estão envolvidos na morte neuronal <sup>62,63</sup>. O ponto positivo da FBM está na capacidade que esta terapêutica oferece na redução da apoptose e na prevenção da diminuição da glutatona, bem como aumento de antioxidantes e melhora da função celular (estudo 15) <sup>64</sup>, sendo a irradiação do laser no nervo periférico lesado, eficaz na promoção da sua regeneração (estudo 16) <sup>56</sup>. Existe recomendação para utilização de

antioxidantes naturais e sintéticos para o tratamento da neuropatia periférica, porém ressaltando que medicamentos que contenham antioxidantes devem ser criteriosamente avaliados, já que não há dados suficientes na literatura sobre a segurança de seu emprego <sup>23</sup>.

A comparação da FBM e placebo evidenciou melhora significativa dos sintomas neuropáticos sem a presença de complicações como dor, queimadura ou desconforto nos pacientes submetidos a FBM (estudo 23) <sup>57</sup>. O domínio físico da qualidade de vida é muito afetado durante o tratamento de quimioterapia <sup>65</sup>, tendo relatos de dor e fadiga como obstáculos para a realização das atividades de vida diária.

Existe recomendação de realização de estudos clínicos randomizados utilizando FBM em pacientes com câncer de mama, para esclarecer incertezas sobre a falta de consistência entre os parâmetros do laser e o tipo de protocolo a ser utilizado (estudo 25) <sup>66</sup>, tratando-se de mais uma limitação evidenciada neste estudo, contudo, a utilização da FBM para o tratamento das complicações como dor, linfedema, perda da qualidade de vida, e influência negativa nas atividades de vida diárias <sup>67</sup> associadas ao tratamento do câncer, mostrou-se segura de forma geral (estudo 27) <sup>68</sup>.

O presente estudo reitera a pertinência e contribuição do método de Revisão Integrativa na identificação de evidências disponíveis na literatura acerca da utilização da FBM em NPIQ. Embora certas fragilidades no que se refere ao tamanho amostral e falta de dados mais robustos relacionados ao protocolo ideal de intervenção, os estudos apontam a terapêutica com laser como efetiva para o controle dos sintomas de NPIQ.

Apesar de não haver um consenso entre os autores com relação à idade, peso e etnia como fatores de risco para o desenvolvimento da NPIQ, o Paclitaxel demonstrou ser o principal agente causador da neurotoxicidade, o que leva a pensar com urgência em estratégias de enfrentamento destes sintomas apresentados por mulheres em tratamento do câncer de mama, pela equipe de saúde.

Desta forma, os benefícios evidenciados pela terapêutica de FBM nas Neuropatias Periféricas correspondem ao suprimento da demanda que o dano do

Paclitaxel expõe ao nervo periférico, proporcionando recuperação destas deteriorações.

Os resultados da RI atenderam ao objetivo do estudo de sintetizar o conhecimento existente na literatura acerca da utilização de Fotobiomodulação para o tratamento da NPIQ, demonstrando a recomendação desta terapêutica.

Vislumbra-se a necessidade de mais estudos clínicos randomizados com vistas a trazer maiores evidências para a utilização da FBM em NPIQ. Este estudo mostrou as evidências do efeito positivo do laser sobre as células de nervos periféricos, melhorando os sintomas da NPIQ e a qualidade de vida das pacientes em tratamento para o câncer de mama, com exposição ao Paclitaxel.

## 5.2 SEGUNDA FASE – DEFINIÇÃO DO PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO (POP)

A primeira versão do POP foi encaminhada por e-mail em documento de PDF para os 7 peritos, juntamente a um link de formulário do Google Forms, no qual a explicação do projeto e o RCLE, quando selecionada a opção ACEITO na participação do estudo, dava continuidade a avaliação do POP.

Foi estipulado um prazo de 15 dias para a resposta do formulário. Dentro deste período inicial, 2 participantes não responderam ao formulário. Encaminhou-se aos 2 participantes, um novo e-mail, com link de acesso ao formulário solicitando a resposta e um prazo adicional de 7 dias. Como não houve resposta, após o prazo final de 7 dias, foi encaminhado o e-mail com link de acesso ao formulário para mais 2 peritos, que responderam dentro do prazo estabelecido, totalizando 7 peritos respondentes.

Para o perfil dos participantes do estudo perguntou-se sobre sexo, idade, formação acadêmica e tempo de experiência com uso de laserterapia.

O formulário foi dividido em 2 seções, sendo a primeira de avaliação da construção do POP conforme os critérios estabelecidos pelo manual da Embrapa <sup>12</sup>, composto por 7 questões que seguem:

1. O POP tem o objetivo descrito de forma precisa e concisa, com finalidade e assunto do documento em questão?

2. O POP tem descrição de local onde será aplicado?
3. Existe descrição das referências utilizadas para a construção do POP?
4. Estão descritas as definições de siglas e abreviaturas utilizadas no documento, de forma explicativa, clara e sucinta, descrevendo o que significa e para que servem os termos?
5. Está indicada a função ou cargo do responsável pela execução da atividade ou procedimento descrito no documento?
6. Está descrita cada etapa de execução da atividade ou do procedimento, obedecendo uma sequência lógica da metodologia representando as etapas do POP?
7. O texto está descrito de forma clara e objetiva, usando vocabulário de uso corrente no meio técnico?

A segunda seção contou com 11 questões relativas ao conteúdo do POP, sendo elas:

1. Você considera o tema do POP relevante?
2. O título do documento está adequado?
3. Na sua opinião, a definição do documento, que explica o que é Neuropatia Periférica e o que é Fotobiomodulação está adequada? Isso é relevante para o documento?
4. Na sua opinião, você manteria as referências do Conselho Federal de Enfermagem para embasar a legitimidade do uso do aparelho de laser pelo enfermeiro?
5. Todos os materiais necessários estão descritos adequadamente no documento?
6. A descrição passo a passo das atividades está adequada?
7. Você considera importante a descrição de uma escala de avaliação da dor neuropática para subsidiar o tratamento com fotobiomodulação para Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ)?
8. Você considera adequada a descrição da atividade de aplicação de laser pontual e ILIB separadamente a cargo da avaliação do enfermeiro laserterapeuta?
9. Na sua opinião, as contra-indicações da terapia estão adequadas?

10. Você considera o número de referências adequado para embasar a utilização de Fotobiomodulação (FBM) para o tratamento de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em um POP?
11. Gostaria que você, frente a sua experiência e prática na aplicação de laserterapia, de forma livre, acrescentasse opinião, sugestão, críticas, pontos a serem melhorados no documento apresentado.

Apenas a questão 11 da seção relativa ao conteúdo do POP era descritiva. Em todas as questões objetivas, os peritos foram instruídos que ao responderem “não”, deveriam utilizar o campo “outro” para realizar as colocações pertinentes a serem inseridas no POP.

### **5.2.1 Descrição dos peritos respondentes**

A amostra foi composta por 7 enfermeiras, com idades entre 33 e 53 anos. O formulário foi enviado para 2 regiões do Brasil (SP e RS). Seis das enfermeiras respondentes atuam no estado do Rio Grande do Sul, (uma na região sul do estado e cinco na região metropolitana), e uma no estado de São Paulo. Quanto à escolaridade, 71,4% (5) são enfermeiros especialistas e 28,6% (2) enfermeiros mestres. Cinco enfermeiras relataram experiência de uso do laser entre 1 e 5 anos (71,4%), uma enfermeira com experiência menor de 1 ano (14,3%) e uma enfermeira com experiência superior a 5 anos (14,3%).

### **5.2.2 Opinião sobre a construção do POP**

Houve consenso superior a 80% em todas as questões da primeira seção do formulário, referente a construção do POP com os itens preconizados pelo manual da Embrapa <sup>12</sup>, portanto decorreu sem necessidade de segunda rodada de avaliação nesta seção.

Para a construção de um POP é necessário seguir um mesmo padrão estrutural para a composição do documento, na sequência: objetivo, campo de aplicação, referências, definições, siglas e abreviaturas, responsabilidades, descrição, controle de registros e anexos, além de respeitar a particularidade de cada setor, para a elaboração de POPs específicos <sup>12,69</sup>.

Deste modo, o POP foi avaliado quanto a sua estrutura, de acordo com a sequência descrita pelo manual Embrapa <sup>12</sup> de normas de elaboração de procedimento operacional padrão, obtendo conforme os resultados, consenso maior de 80% entre os peritos.

Tabela 1 – Respostas das questões da primeira seção.

Questões	Sim	Não	Relação %
1. O POP tem o objetivo descrito de forma precisa e concisa, com finalidade e assunto do documento em questão?	7	0	100
2. O POP tem descrição de local onde será aplicado?	6	1	100
3. Existe descrição das referências utilizadas para a construção do POP?	7	0	100
4. Estão descritas as definições de siglas e abreviaturas utilizadas no documento, de forma explicativa, clara e sucinta, descrevendo o que significa e para que servem os termos?	7	0	100
5. Está indicada a função ou cargo do responsável pela execução da atividade ou procedimento descrito no documento?	7	0	100
6. Está descrita cada etapa de execução da atividade ou do procedimento, obedecendo uma sequência lógica da metodologia representando as etapas do POP?	6	1	85,7
7. O texto está descrito de forma clara e objetiva, usando vocabulário de uso corrente no meio técnico?	6	1	85,7

Fonte: Pesquisadores.

#### 4.2.3 Opinião sobre conteúdo do POP

As questões 5, 6 e 9 desta seção não obtiveram consenso superior a 80% dos peritos, nas respostas, sendo necessário ajuste do POP para corresponder às divergências dos peritos. Com relação a estruturação do conteúdo do POP, o tema do POP foi considerado relevante por 100% dos peritos respondentes, assim como o título escolhido para o documento também considerado adequado.

Tabela 2 – Respostas das questões da segunda seção.

Questões	Sim	Não	Relação %
1. Você considera o tema do POP relevante?	7	0	100
2. O título do documento está adequado?	7	0	100
3. Na sua opinião, a definição do documento, que explica o que é Neuropatia Periférica e o que é Fotobiomodulação está adequada? Isso é relevante para o documento?	7	0	100
4. Na sua opinião, você manteria as referências do Conselho Federal de Enfermagem para embasar a legitimidade do uso do aparelho de laser pelo enfermeiro?	6	1	85,7
5. Todos os materiais necessários estão descritos adequadamente no documento?	4	3	57,1
6. A descrição passo a passo das atividades está adequada?	5	2	71,4
7. Você considera importante a descrição de uma escala de avaliação da dor neuropática para subsidiar o tratamento com fotobiomodulação para Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ)?	7	0	100
8. Você considera adequada a descrição da atividade de aplicação de laser pontual e ILIB separadamente a cargo da avaliação do enfermeiro laserterapeuta?	7	0	100
9. Na sua opinião, as contra-indicações da terapia estão adequadas?	4	3	57,1
10. Você considera o número de referências adequado para embasar a utilização de Fotobiomodulação (FBM) para o tratamento de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em um POP?	7	0	100

Fonte: Pesquisadores.

Após ajustes do POP conforme apontamentos realizados, encaminhou-se novamente aos 7 peritos o documento reformulado em PDF e um novo link de formulário eletrônico (Google forms), no qual havia a solicitação de resposta após leitura do POP, das três questões que não foram consenso.

Após a segunda rodada, todas as questões obtiveram consenso superior a 80%, passando para a fase de construção do relatório técnico final.

Tabela 3 – Reavaliação das questões sem consenso da segunda seção.

Questões	Sim	Não	Relação %
1. Todos os materiais necessários estão descritos adequadamente no documento?	7	0	100
2. A descrição passo a passo das atividades está adequada?	7	0	100
3. Na sua opinião, as contra-indicações da terapia estão adequadas?	6	1	85,7

Fonte: Pesquisadores.

Muitas contra-indicações do uso de laserterapia continuam se perpetuando na literatura mesmo sem comprovação científica <sup>70</sup>. Não existe consenso sobre a não utilização de laser em lesões neoplásicas suspeitas ou confirmadas <sup>71,72</sup>. A utilização de irradiação transcutânea (ILIB) em doenças onco-hematológicas ativas deve ser evitada devido à estimulação de replicação do DNA <sup>73</sup>. Pacientes em uso de medicações anticoagulantes devem evitar a utilização de laserterapia em função do efeito vasodilatador e antiagregante plaquetário <sup>71</sup>. A fotossensibilidade deve ser levada em consideração devido ao risco de queimaduras, dependente do fototipo de cada paciente <sup>74</sup>. A contraindicação do uso em gestantes se dá pelo fato de dispor-se de poucos estudos nesse público, mesmo sem a comprovação dos efeitos teratogênicos <sup>73</sup>.

## 6 APLICABILIDADE

### 6.1 CONSIDERAÇÕES DOS PERITOS SOBRE O PRODUTO POP

Dentre as considerações realizadas de forma descritiva pelos peritos (correspondendo à questão de número 11 da segunda seção), a confecção de um protocolo de dosimetria em Fotobiomodulação foi sugerida, para subsidiar a tomada de decisão da equipe ao utilizar o POP, e também como padronização da prática de Fotobiomodulação em NPIQ.

Outra consideração seria implementar a entrega de um termo de consentimento como autorização para o uso da terapêutica, para sanar dúvidas e orientar a paciente em tratamento para NPIQ.

A iniciativa foi bastante elogiada pois, atualmente mesmo em locais que utilizam a laserterapia para tratamento de diversas condições, os documentos que fundamentam a atuação do enfermeiro nesta área são escassos e que o POP, na opinião de alguns peritos, é um documento importante, relevante, conciso, de fácil acesso e de grande valia aos colaboradores da instituição a qual foi destinado.

### 6.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O produto POP foi desenvolvido para utilização de enfermeiros, capacitados em laserterapia, atuantes em oncologia, que avaliam pacientes sob os critérios de desenvolvimento da neuropatia periférica com uso da escala LANNS, com intuito de qualificar e padronizar a prática de aplicação do laser.

Este estudo reitera a pertinência e contribuição do método de Revisão Integrativa (RI) na identificação de evidências disponíveis na literatura acerca da utilização da FBM em NPIQ, necessária para a construção do produto final deste trabalho. Apesar de certas fragilidades no que se refere a tamanho amostral e falta de dados mais robustos relacionados ao protocolo ideal de intervenção, os estudos apontam a terapêutica com laser como efetiva para o controle dos sintomas de NPIQ.

Não obstante a um consenso entre os autores com relação à idade, peso e etnia como fatores de risco para o desenvolvimento da NPIQ, o Paclitaxel

demonstrou ser o principal agente causador da neurotoxicidade, o que leva a pensar com urgência em estratégias de enfrentamento destes sintomas apresentados por mulheres em tratamento do câncer de mama, pela equipe de saúde.

Desta forma, os benefícios evidenciados pela terapêutica de FBM nas Neuropatias Periféricas correspondem ao suprimento da demanda que o dano do Paclitaxel expõe ao nervo periférico, proporcionando recuperação destas deteriorações.

Os resultados da RI atenderam ao objetivo específico do estudo de sintetizar o conhecimento existente na literatura acerca da utilização de Fotobiomodulação para o tratamento da NPIQ, demonstrando a recomendação desta terapêutica e servindo como base para a construção do produto de mestrado, o POP.

Portanto, o presente trabalho respondeu a questão norteadora sendo possível apresentar um produto construído e validado por peritos, para o tratamento da NPIQ em mulheres com câncer de mama em uso de Paclitaxel.

A utilização da técnica Delphi garantiu um diferencial na produção deste produto, pois além de validar seu conteúdo, contribuiu para adequações de informações do POP, conforme as sugestões fornecidas pelos peritos.

Outro ponto importante foi a garantia da participação de peritos de várias regiões do estado e de outro estado, via utilização de formulário eletrônico, que pode ser respondido em plataforma digital, no momento em que o participante respondente da pesquisa tivesse disponibilidade.

Este produto enaltece e valoriza o enfermeiro no uso de novas tecnologias de cuidado, fortalecendo a prática e qualificando os atendimentos realizados pelo profissional capacitado, mesmo frente aos escassos recursos disponíveis atualmente para o tratamento da NPIQ, encontra no POP, construído por meio deste estudo, um documento que o embasa cientificamente para uma assistência segura àqueles que necessitam.

Acredita-se firmemente que mais produtos e mais estudos sobre novas tecnologias de cuidado possam auxiliar na solução desarmônica de questões relacionadas à qualidade de vida das pessoas que sofrem com os tratamentos de doenças como o câncer.

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Em execução: artigo do produto desenvolvido e implantação do POP na Instituição.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Estatísticas de câncer. Rio de Janeiro, RJ; 2020. [Acesso em 14 Nov de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
2. Ministério da Saúde (BR). Conceito e Magnitude do câncer de mama. Rio de Janeiro, RJ; 2020. [Acesso em 14 Nov 2020 ]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>.
3. Portal de Boas Práticas. Principais Questões sobre Câncer de Mama: do exame clínico ao exame de imagem [Internet]. Portal de Boas Práticas: Atenção à Mulher; 2019. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/atencao-mulher/principais-questoes-sobre-cancer-de-mama-do-exame-clinico-ao-exame-de-imagem>.
4. Andrade AMGMC, Rocha CHL, Barbalho DM, Silva DFR, Siqueira GSM, Neto JNM, Santos M, Sousa RB, Corrêa TS. Câncer de Mama [Internet]. Diretrizes Oncológicas; 2018. [Acesso em 21 Fev 2021 ]. Disponível em: [https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncológicas\\_separata\\_Mama.pdf](https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncológicas_separata_Mama.pdf).
5. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. MAMA: ESTADIAMENTO [Internet]. Diretrizes de tratamentos oncológicos; 2020. [Acesso em 24 Abr 2021]. Disponível em: [https://www.sbec.org.br/images/diretrizes/diretrizes\\_pdfs/2020/lote\\_6/Diretrizes\\_SBOC\\_2020\\_-\\_Mama\\_estadiamento.pdf](https://www.sbec.org.br/images/diretrizes/diretrizes_pdfs/2020/lote_6/Diretrizes_SBOC_2020_-_Mama_estadiamento.pdf).
6. Corrêa TS, Barbalho DM, Neto JNM, De Siqueira GSM, Santos M. Câncer de Mama – adjuvância e neoadjuvância [Internet]. Diretrizes Oncológicas; 2018 [Acesso em 21 Fev 2021]. 2(6):85-116. Disponível em: [https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2\\_Parte6.pdf](https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte6.pdf).
7. De Andrade DAP, Zucca-Matthes G, Vieira RAC, De Andrade CTAE, Costa AM, Monteiro AJC et al . Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva [Internet]. São Paulo: Einstein; Dez 2013 [Acesso em 01 Mar 2021]. 11(4):446-450. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-4508201300040007&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-4508201300040007&lng=en).
8. Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2012.
9. De Almeida TR, Guerra MR, Figueiras MST. Repercussões do câncer de mama na imagem corporal da mulher: uma revisão sistemática. Physis: Revista de Saúde Coletiva; 2012. [Acesso em 25 Fev 2022]. 22(3): 1003-1029. Doi: 10.1590/S0103-73312012000300009.

10. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it?. São Paulo: Einstein; 2010. [Acesso em 01 Mar 2021]. 8(1):102-106. Doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134.
11. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Níveis de Evidência Científica [Internet]; 2001. [Acesso em 24 Abr 2021]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/tabela-nivel-evidencia.pdf>.
12. Sbalcheiro CC, Sousa NR. Normas de elaboração de POPs para o laboratório de biologia molecular da Embrapa Amazonia ocidental [Internet]. Documentos 90: Embrapa; 2011. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/63798/1/Doc-90-A5.pdf>.
13. Universidade Federal de Santa Maria. EDUCAÇÃO PERMANENTE EM SAÚDE DO HUSM [Internet]. Santa Maria, RS; 2008. [Acesso em 24 Abr 2021]. Disponível em: <http://jararaca.ufsm.br/websites/ephusm/44ca1940f2422f48437244498e6c3def.htm>
14. Rozados HBF. O uso da técnica Delphi como alternativa metodológica para a área da Ciência da Informação [Internet]. Em Questão; 2015. [Acesso em 24 Abr 2021]. 3:64-86. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/EmQuestao/article/view/58422/0>.
15. Lindeman CA. Delphi survey of priorities in clinical nursing research. Nurs Res; 1975. [Acesso em 24 Abr 2021]. 24(6):434-41. Doi: 10.1097/00006199-197511000-00006.
16. Wright JTC, Giovinazzo RA. Delphi – uma ferramenta de apoio ao planejamento prospectivo [Internet]. Cad Pesqui Adm; 2000. [Acesso em 24 Abr 2021]. 1:54-65. Disponível em: <https://docplayer.com.br/19266368-Delphi-uma-ferramenta-de-apoio-ao-planejamento-prospectivo.html>
17. Faro ACM. Técnica Delphi na validação das intervenções de enfermagem [Internet]. Rev Esc Enferm USP; 1997. [Acesso em 24 Abr 2021]. 31(1):259-73. Disponível em: <http://www.ee.usp.br/reeusp/upload/pdf/415.pdf>.
18. Williams PL, Webb C. The Delphi technique: a methodological discussion. J Adv Nurs; 1994. [Acesso em 24 Abr 2021]. 19(1):180-6. Doi: 10.1111/j.1365-2648.1994.tb01066.x.
19. Ministério da Saúde (BR). Resolução nº 466/2012. Conselho Nacional de Saúde (CNS); 2012. [Acesso em 24 Abr 2021]. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html).
20. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms?. Neuroscience Letters;

- Jun 2015. [Acesso em 21 Out 2021]. 90-107. 10. Doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.014.
21. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurol.*; Dez 2010. [Acesso em 21 Out 2021]. 6:657-666. Doi: 10.1038/nrneurol.2010.160.
22. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Estresse Oxidativo Em Sistemas Biológicos: Consequências - Introdução [Internet]. UFRGS; 21 Out 2021. [Acesso em 21 Out 2021]. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/leo/eosb/consequencias.htm>.
23. Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev. Assoc. Med. Bras.*; Mar 1997. [Acesso em 21 Out 2021]. 43(1). Doi: 10.1590/S0104-42301997000100014.
24. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. ANVISA. [Acesso em 23 Out 2021].
25. Alberts B, et al. *Biologia molecular da célula* [Internet]. 6a Ed. ArtMed; 2017. Disponível em: [https://tga.blv.ifmt.edu.br/media/filer\\_public/57/cc/57cc20c0-9ebd-48b4-b539-4b7e85100837/alberts\\_-\\_biologia\\_molecular\\_da\\_celula\\_-\\_6ed\\_-\\_2017.pdf](https://tga.blv.ifmt.edu.br/media/filer_public/57/cc/57cc20c0-9ebd-48b4-b539-4b7e85100837/alberts_-_biologia_molecular_da_celula_-_6ed_-_2017.pdf).
26. Song SJ, Min J, Suh SY, Jung SH, Hahn, HJ, et al. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 25(7):2241–2248. Doi: 10.1007/s00520-017-3631-x.
27. Pabst L, Velten M, Fischbach C, et al. Persistent taxane-induced neuropathy in elderly patients treated for localized breast cancer. *Breast J*; 2020. [Acesso em 01 Mar 2021]. 26:2376– 2382. Doi: 10.1111/tbj.14123.
28. Ghoreishi, Z., Keshavarz, S., Asghari Jafarabadi, M. et al. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. *BMC Cancer*; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 18,958. Doi: 10.1186/s12885-018-4869-5
29. Barginear M, Dueck AC, Allred JB, Bunnell C, Cohen HJ, Freedman RA, et al. Age and the Risk of Paclitaxel-Induced Neuropathy in Women with Early-Stage Breast Cancer (Alliance A151411): Results from 1,881 Patients from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 40101 [Internet]. *The Oncologist*; Maio 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 24(5):617-623. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409792/>.
30. Greenwald MK, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, Simon MS, Albrecht TL, et al. Risk of incident claims for chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer in a Medicare population. *Cancer*; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 125(2):269-277. Doi: 10.1002/cncr.31798.

31. Robertson J, Raizer J, Hodges JS, Gradishar W, Allen JA. Risk factors for the development of paclitaxel-induced neuropathy in breast cancer patients [Internet]. *J Peripher Nerv Syst*; Jun 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 23(2):129-133. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696771/>
32. Adan LBF, Medina XW, Imamura M, Brito CMM, Battistella LR, Cecatto RB. Obesidade como fator de risco para neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento com Paclitaxel [Internet]. *Acta Fisiatr*; Set 2019 [Acesso em 23 Out 2021]. 26(3):139-143. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatr/article/view/167069>.
33. Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat*; Set 2016. [Acesso em 15 Nov 2021]. 159(2):327-33. Doi: 10.1007/s10549-016-3939-0.
34. Simão DAS. ESTUDO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA: Possíveis preditores clínicos e validação de instrumento de avaliação [Internet]. Repositório UFMG; 2015. [Acesso em 15 Nov 2021]. Disponível em: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A57E6T/1/versao\\_final\\_tese\\_delma\\_simao\\_depositada\\_ufmg\\_1.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A57E6T/1/versao_final_tese_delma_simao_depositada_ufmg_1.pdf)
35. Simon NB, Danso MA, Alberico TA, Basch E, et al. The prevalence and pattern of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer receiving care in a large community oncology practice. *Quality of Life Research*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 26(10):2763–2772. Doi: 10.1007/s11136-017-1635-0
36. Marcelino AC, Gozzi B, Cardoso-Filho C, Machado H, Zeferino LC, Vale DB. Race Disparities in Mortality By Breast Cancer From 2000 to 2017 in São Paulo, Brazil: A Time-Series Study. *Abr 2021*. [Acesso em 15 Nov 2021]. Doi: 10.21203/rs.3.rs-420370/v1.
37. Bairros FS, Meneghel SN, Olinto MTA. Citopatológico e exame de mama: desigualdade de acesso para mulheres negras no sul do Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*; Jun 2008 [Acesso em 15 Nov 2021]. 17(2):138-141. Doi: 10.5123/S1679-49742008000200011.
38. Mustafa Ali M, Moeller M, Rybicki L, et al. Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors. *Breast Cancer Research and Treatment*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 166(2):519–526. Doi: 10.1007/s10549-017-4437-8
39. Nyrop KA, Deal AM, Reeder-Hayes KE, Shachar SS, Reeve BB, Basch E, et al. Patient-reported and clinician-reported chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with early breast cancer: Current clinical practice [Internet]. *Cancer*; 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 125(17):2945-2954.

- Disponível em <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.32175>.
40. Greenwald MK, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, Simon MS, Albrecht TL, et al. Risk of incident claims for chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer in a Medicare population. *Cancer*; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 125(2):269-277. Doi: 10.1002/cncr.31798.
  41. Chan YN, Jheng YW, Wang PJ, Chen CY, Lin MW, et al. Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Objective and Subjective Comparison Between Paclitaxel and Docetaxel in Patients With Breast Cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*; 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 23(5):494–501. Doi: 10.1188/19.cjon.494-501.
  42. Pizzamiglio C, Ripellino P, Prandi P, Clemente N, Saggia C, Rossi, V, et al. Nerve conduction, circulating osteopontin and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients [Internet]. *Neurophysiologie Clinique*; Fev 2020. [Acesso em 01 Mar 2021]. 50(1):47-54. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928832/>.
  43. Ribeiro MA, Santana ME, Figueiredo AR. Prejuízos da neuropatia periférica induzida por quimioterapia no cotidiano de pacientes com câncer de mama. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*; Mar 2021. [Acesso em 15 Nov 2021]. Doi: 10.25248/reas.e6512.2021.
  44. Salgado TM, Quinn CS, Krumbach EK, Wenceslao I, Gonzalez M, Reed HL, Syverson JG, Etz RS, Vangipuram K, Barker MR, Henry NL, Farris KB, Hertz DL. Reporting of paclitaxel-induced peripheral neuropathy symptoms to clinicians among women with breast cancer: a qualitative study [Internet]. *Support Care Cancer*; Set 2020 [Acesso em 01 Mar 2021]. 28(9):4163-4172. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897779/>.
  45. Griffiths, C., Kwon, N., Beaumont, JL et al. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer*; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 26, 3461–3469. Doi: 10.1007/s00520-018-4199-9.
  46. Hou S, Huh B, Kim HK, Kim KH, Abdi S. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations [Internet]. *Pain Physician*; Nov 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 21(6):571-592. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508986/>.
  47. Espinoza HJG, Bustamante IPL, Pérez SJM. Revisión sistemática sobre el efecto analgésico de la crioterapia en el manejo del dolor de origen músculo esquelético [Internet]. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*; Jun/Jul 2010. [Acesso em 15 Nov 2021]. 17(5):242-252. Disponível em: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462010000500005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462010000500005).

48. Ferreira PM, Souza TC, Freitas PS, Bressan VR, Silva LJA, Terra FS. Uso das práticas integrativas e complementares pela enfermagem em pessoas com câncer: revisão integrativa [Internet]. *Brazilian Journal of Health Review*; Jan/Fev 2021. [Acesso em 20 Nov 2021]. 4(1):1841-1858. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/23636>.
49. Conde DM, Pinto-Neto AM, Freitas Júnior R, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama [Internet]. *Rev Bras Ginecol Obstet*. Mar 2006. [Acesso em 20 Nov 2021]. 28(3):195-204. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/jqd6v4SV3yPd5hygWfyTmBb/?lang=pt&format=pdf>.
50. Xavier LM, Taets GGCC. A importância de práticas integrativas e complementares no tratamento de pacientes com câncer. *Enfermagem Brasil*; Mar 2021. [Acesso em 20 Nov 2021]. 20(1). Doi: 10.33233/eb.v20i1.4379.
51. Henrique GCF, Ferreira TTC, Silva APA, Santos IBVM, Oliveira ECF, Souza VLM. Intervenções não farmacológicas no tratamento da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*; 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. (28). Doi: 10.25248/reas.e1029.2019.
52. Argenta PA, Ballman KV, Geller MA, Carson LF, Ghebre R, Mullany SA, et al. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial. *Gynecologic oncology*; 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 144:1. Doi: 10.1016/j.ygyno.2016.11.013.
53. Mandelbaum-Livnat MM, Almog M, Nissan M, Loeb E, Shapira Y, Rochkind S. Photobiomodulation Triple Treatment in Peripheral Nerve Injury: Nerve and Muscle Response [Internet]. *Photomed Laser Surg*; Dez 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 34(12):638-645. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28001757/>.
54. Fallah A, Mirzaei A, Gutknecht N, et al. Clinical effectiveness of low-level laser treatment on peripheral somatosensory neuropathy. *Lasers in Medical Science*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 32(3):721–728. Doi: 10.1007/s10103-016-2137-y.
55. Andrade ALM, Bossini PS, de Souza ALMC, et al. Effect of photobiomodulation therapy (808 nm) in the control of neuropathic pain in mice. *Lasers Med Sci*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 32, 865–872. Doi: 10.1007/s10103-017-2186-x.
56. Oliveira ME, Santos FM, Bonifácio RP, Freitas MF, Martins DO, et al. Low level laser therapy alters satellite glial cell expression and reverses nociceptive behavior in rats with neuropathic pain [Internet]. *Photochemical & Photobiological Sciences*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 16(4):547–554. Disponível em <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/pp/c6pp00360e#!divAbstract>.

57. Duarte KCN, Soares TT, Magri AMP, Garcia LA, Le Sueur Maluf L, Renno ACM, et al. Low-level laser therapy modulates demyelination in mice. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 189:55-65. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.09.024.
58. Chalk CH. Diseases of the peripheral nervous system [Internet]. Decker Intellectual Properties; 2008. [Acesso em 05 Dez 2021]. Disponível em: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5390/doencas\\_do\\_sistema\\_nervoso\\_periferico\\_%E2%80%93colin\\_h\\_chalk.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5390/doencas_do_sistema_nervoso_periferico_%E2%80%93colin_h_chalk.htm).
59. Andrade AL, Bossini PS, Parizotto NA. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: A systematic review [Internet]. *J Photochem Photobiol B*; Nov 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 164:36-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639607/>.
60. Fukuda VO, Fukuda TY, Guimarães M, Shiwa S, Lima BDCD, Martins RÁBL, et al. Eficácia a curto prazo do laser de baixa intensidade em pacientes com osteoartrite do joelho: ensaio clínico aleatório, placebo-controlado e duplo-cego. *Revista Brasileira de Ortopedia*; Out 2011. [Acesso em 05 Dez 2021]. 46(5):526-533. Doi: 10.1590/S0102-36162011000500008.
61. Ferreira ES, Dos Santos ETA, Leal SS. Efeitos da fotobiomodulação e exercícios na dor e força muscular na osteoartrose de joelho: Uma revisão sistemática. *Research, Society and Development*; Jun 2021. [Acesso em 05 Dez 2021]. 10(7):e2010716668. Doi: 10.33448/rsd-v10i7.16668.
62. Gasparini F, Di Paolo T, Gomez-Mancilla B. Metabotropic glutamate receptors for Parkinson's disease therapy. *Parkinsons Dis.*; 2013. [Acesso em 05 Dez 2021]. 2013:196028. Doi: 10.1155/2013/196028.
63. Miller A, Chen J, Takasuka TE, Jacobi JL, Kaufman PD, Irudayaraj JMK, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is required for cell cycle-regulated silent chromatin on replicated and nonreplicated genes. *J Biol Chem*; Nov 2010. [Acesso em 05 Dez 2021]. 285(45):35142-54. Doi: 10.1074/jbc.M110.166918.
64. Janzadeh A, Nasirinezhad F, Masoumipoor M, Jameie SB, et al. Photobiomodulation therapy reduces apoptotic factors and increases glutathione levels in a neuropathic pain model. *Lasers in Medical Science*; 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 31(9):1863–1869. Doi: 10.1007/s10103-016-2062-0.
65. Mansano-Schlosser, Ceolim MF. QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER NO PERÍODO DE QUIMIOTERAPIA [Internet]. *Texto Contexto Enferm.*; Jul-Set 2012. [Acesso em 12 Dez 2021]. 21(3):600-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/KpBmYVHh3TpYxRR8fj9j9gf/?lang=pt&format=pdf>.
66. Robijns J, Censabella S, Bulens P, Maes A, et al. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the

- literature. *Lasers in Medical Science*; 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 32(1):229–242. Doi: 10.1007/s10103-016-2056-y.
67. Alves GML, Prado PL, Sene TP, Lima FPS, Lima MO, Mendes IS. CÂNCER DE MAMA E SUAS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS E FUNCIONAIS: REVISÃO DE LITERATURA [Internet]. In: Anais do XX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e VI Encontro de Iniciação à Docência – Universidade do Vale do Paraíba; Out 2016. [Acesso em 12 Dez 2021]. 27-28. Disponível em: [http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2016/anais/arquivos/RE\\_0246\\_0778\\_01.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2016/anais/arquivos/RE_0246_0778_01.pdf).
68. Paglioni MP, Araújo ALD, Arboleda, LPA, Palmier NR, Fonseca JM, Silva, WG, et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review. *Oral Oncology*; Jun 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 93:21–28. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.004.
69. Dainesi SM, Nunes DB. Procedimentos operacionais padronizados e o gerenciamento de qualidade em centros de pesquisa. *Revista da Associação Médica Brasileira* [online]; 2007. [Acesso em 25 Ago 2022]. 53(1):6. Doi: 10.1590/S0104-42302007000100005.
70. Spina LA. Laser de Baixa Intensidade no Tratamento de Feridas: Parte II Low Level Laser Therapy In Wound Healing [Internet]. ESTIMA; Dez 2008. [Acesso em 25 Ago 2022]. 6(4). Disponível em: <https://www.revistaestima.com.br/estima/article/view/238>.
71. Pinheiro ALB, Nascimento SC, Vieira ALB, Rolim AB, Silva PS, Jr Brugnera A. Does LLLT stimulate laryngeal carcinoma cells? An "in vitro" study. *Brazilian Dental Journal*; 2002. [Acesso em 25 Ago 2022]. 13(2):109-112. Doi: 10.1590/S0103-64402002000200006.
72. Pinheiro ALB, Almeida PF, Soares LGP. Princípios fundamentais dos lasers e suas aplicações [Internet]. *Biotecnologia Aplicada à Agro&Indústria*; 2014. [Acesso em 25 Ago 2022]. 23:815-894. Disponível em: <http://pdf.blucher.com.br.s3-sa-east-1.amazonaws.com/openaccess/9788521211150/23.pdf>.
73. Navratil L, Kyplova J. Contra Indications of therapeutic laser [Internet]. Swedish Laser-Medical Society; 2000. [Acesso em 25 Ago 2022]. Disponível em: <http://www.laser.nu>.
74. Lima TO. EFICÁCIA DA LASERTERAPIA TRANSCUTÂNEA SOBRE EFEITOS ADVERSOS DA QUIMIOTERAPIA: ENSAIO CLÍNICO

RANDOMIZADO. Repositório UNESP; 2019. [Acesso em 25 Ago 2022].  
Disponível em:  
[https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/190978/lima\\_tol\\_me\\_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y](https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/190978/lima_tol_me_bot.pdf?sequence=3&isAllowed=y).

## APÊNDICE A – CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

Tabela 4 – Cronograma de Execução

ETAPAS/ PERÍODO	2021												2022										
	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	JAN	FEV	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	
Aprimora- mento do projeto	X	X	X	X	X	X	X	X															
Revisão de literatura	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Qualifica- ção do projeto									X														
Confecção do produto											X			X	X								
Encaminhamen- to ao CEP													X	X									
Redação do relatório técnico																	X	X	X	X	X		
Defesa																						X	
Encami- nhament o para publica- ção																							X

Fonte: própria autora.

## **ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**

Você está sendo convidado(a) para participar do Projeto de Pesquisa intitulado **“CONSTRUÇÃO DE PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO DE ENFERMAGEM PARA UTILIZAÇÃO DE FOTOBIMODULAÇÃO COMO TRATAMENTO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR PACLITAXEL NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA”**, que será desenvolvido por mim, Suzana Grings de Oliveira da Silva (aluna do Programa de Pós-Graduação Mestrado Profissional em Enfermagem da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre - UFCSPA), com orientação da Professora Doutora Eliane Goldberg Rabin.

O objetivo do estudo é elaborar um Procedimento Operacional Padrão (POP) de enfermagem sobre a utilização de Fotobiomodulação - laserterapia como prevenção e tratamento da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em mulheres com câncer de mama na vigência de tratamento com Paclitaxel.

A metodologia utilizará a técnica Delphi, que prevê ter a opinião de enfermeiros habilitados em Laserterapia, considerados peritos ou especialistas. Estes serão selecionados por meio da Plataforma Lattes, com publicações e experiências em Laserterapia. Encaminharemos o POP preliminar a 7 especialistas, por e-mail, que deverá ser respondido em 15 dias. Caso o profissional enfermeiro não responder, neste período, encaminharemos para mais 5 profissionais de forma sequencial, até obtermos 7 respostas. Sua participação neste estudo significa avaliar o documento de POP, realizando as considerações que acharem pertinentes relacionadas ao tema.

Os riscos ao participante são mínimos, mas em alguns casos, podem envolver desconforto ao avaliar e sugerir alterações no documento. Assim, a nossa equipe estará atenta, acolherá, orientará e encaminhará os indivíduos para o suporte necessário. Além disso, destaca-se que os dados fornecidos não serão utilizados para outros fins além dos previstos na metodologia do projeto. Portanto, a pesquisa não trará grandes riscos e comprometimento à saúde física, psicológica, social, educacional e espiritual do participante.

Quanto aos benefícios, acredita-se que este projeto poderá, através do Procedimento Operacional Padrão (POP) elaborado, contribuir, aprimorar e facilitar a utilização de Laserterapia pela Enfermagem como prevenção e tratamento da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ) em pacientes com câncer de mama na vigência de tratamento com Paclitaxel, trazendo, posteriormente, melhor e maior qualidade de vida a eles.

Não haverá qualquer custo ou compensação financeira aos participantes do presente estudo.

Sua participação neste estudo é voluntária e mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na amostra dos dados.

Este TCLE será encaminhado por um formulário virtual (GoogleForms), após aprovação do CEP da UFCSPA, devendo ser assinado pelo participante (ativar o botão de aceite do formulário virtual) e enviado novamente ao pesquisador. O TCLE, após aceite, será arquivado e mantido pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa. Além disso, todo participante receberá uma segunda via do termo assinado.

Qualquer dúvida ou consideração adicional sobre a pesquisa em geral ou eventos adversos, você poderá entrar em contato com:

**Suzana Grings de Oliveira da Silva** - (51) 992588504 ou *e-mail* [suzana.grings@gmail.com](mailto:suzana.grings@gmail.com).

**Eliane Goldberg Rabin** - (51) 998053039 ou *e-mail* [elianerabin@gmail.com](mailto:elianerabin@gmail.com).

Para questões sobre a pesquisa e sobre os direitos dos participantes envolvidos ou sobre problemas decorrentes da pesquisa, você poderá entrar em contato com:

**Comitê de Ética em Pesquisa UFCSPA** - Rua Sarmento Leite n° 245, Centro Histórico, CEP: 90050-170, Porto Alegre/RS. Telefone: (51) 3303-8804 ou *e-mail*: [cep@ufcspa.edu.br](mailto:cep@ufcspa.edu.br). Web: <http://www.ufcspa.edu.br/index.php/comissao-de-etica>.

Após terem sido sanadas todas as minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO em participar de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas.

Porto Alegre, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2022

Participante da Pesquisa

---

Pesquisadores

---

Nome: Suzana Grings de Oliveira da Silva  
Endereço: Rua Bem-te-vi, nº175  
Telefone: (51) 992588504  
*E-mail:* [suzana.grings@gmail.com](mailto:suzana.grings@gmail.com)

Nome: Eliane Goldberg Rabin  
Endereço: Rua Sarmento Leite, nº245  
Telefone: (51) 998053039  
*E-mail:* [elianerabin@gmail.com](mailto:elianerabin@gmail.com)

## ANEXO B – QUADRO DE RESULTADOS DA REVISÃO INTEGRATIVA

**Quadro 1** - Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Título	Objetivo	Metodologia	Principais resultados e conclusões	NE
<p>1. Age and the Risk of Paclitaxel-Induced Neuropathy in Women with Early-Stage Breast Cancer (Alliance A151411): Results from 1,881 Patients from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 40101 <sup>32</sup></p>	<p>Complementar estudos que avaliam a relação direta entre neuropatia induzida por quimioterapia e idade avançada.</p>	<p>Estudo observacional prospectivo; investigou diferenças baseadas na idade, na neuropatia e avaliou o paclitaxel adjuvante (80 mg/m<sup>2</sup> uma vez por semana ou 175 mg/m<sup>2</sup> a cada 2 semanas) em pacientes com câncer de mama, a cada 6 meses durante 2 anos e, após, anualmente durante 15 anos.</p>	<p>1.226 eventos de neuropatia foram relatados em 65% do estudo. Em análises univariadas, apenas a neuropatia motora tinha maior diferença de incidência baseada na idade. Em análises multivariadas, esta associação não se mostrou estatisticamente significativa; outros pontos também não apresentaram estatísticas significativas. Em contraste, a obesidade foi associada com neuropatia. Assim, a idade avançada não pôde ser caracterizada como fator de risco independente para neuropatia periférica induzida por paclitaxel.</p>	2C
<p>2. Clinical effectiveness of low-level laser (LLL) treatment on peripheral somatosensory neuropathy <sup>35</sup></p>	<p>Investigar o eficácia clínica do laser de baixa potência na melhora da neuropatia somatosensorial periférica.</p>	<p>Revisão de literatura de ensaios clínicos sobre o efeito do LLL na neuropatia somatosensorial periférica. Utilizou-se as bases de dados PubMed (Medline), Cochrane Library, Physiotherapy Evidence Database para a busca de artigos até Outubro de 2015. As palavras utilizadas nas bases de dados foram: (Low-Level Laser) AND (Peripheral neuropathy OR Hyperesthesia OR Hypoesthesia or</p>	<p>De 35 artigos encontrados nas bases de dados, foram escolhidos 10 a partir dos critérios estabelecidos. Na revisão dos dez artigos relatou-se a eficácia da aplicação do LLL na melhora de pacientes com neuropatia somatosensorial periférica, na maioria dos casos; os principais estudos analisados são a neuropatia causada por trauma, por polineuropatia resultante da diabetes, por síndrome do túnel do carpo, e por trauma de nervo periférico resultante e parestesia. O número de sessões de tratamento variou entre 6 e 21. O período de seguimento foi de 2 a 6 meses depois do</p>	1A

		Paresthesia OR Nerve injury OR Nerve trauma OR Neurosensory OR Sensory neuropathy OR Nerve conduction study OR Nerve conduction velocity	tratamento. O uso do LLL pode ser uma terapia complementar no tratamento da neuropatia sensorial periférica.	
3. Clinical Practice Guidelines on the Evidence-Based Use of Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment <sup>34</sup>	Fornecer informações práticas para médicos e pacientes a respeito de evidências que apoiem o uso de terapias integrativas aplicadas na clínica específica em pacientes com câncer de mama	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015. O processo seguiu os métodos estabelecidos pelo Institute of Medicine no desenvolvimento de diretrizes clínicas. As bases de dados pesquisadas foram: Embase, MEDLINE, PsychINFO e CINAHL	Esta revisão descreveu os achados em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que fornecem suporte para recomendação de terapias integrativas para melhora dos sintomas de pacientes com câncer de mama, sendo a maior evidência relacionada ao cuidado mente-corpo como yoga, meditação, técnicas de relaxamento e terapia com música. A utilização do laser de baixa potência restringiu-se a indicação para diminuição de linfedema pós cirúrgico de mama, apresentando grau de evidência ambíguo ou certeza moderada de que o benefício é pequeno.	1A
4. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy <sup>15</sup>	Avaliar a eficácia da crioterapia para prevenir a dor da neuropatia periférica induzida por paclitaxel em mulheres com câncer de mama.	Estudo clínico randomizado controlado; Os participantes serviram como seu próprio controle pareado, com randomização da luva/meia resfriada para mão/pé dominante ou não dominante, usado por 15 minutos antes, durante, e 15 minutos após a conclusão da infusão de paclitaxel. As medidas de desfecho incluíram o <i>Inventário de Sintomas de Dor Neuropática</i> , o	Apenas 24% dos participantes estavam disponíveis para questionários pós-quimioterapia. E por fim, não houveram diferenças significativas nas medidas de neuropatia ou dor entre mãos/pés tratados e não tratados. Assim, estratégias para prevenir a neuropatia periférica dolorosa são urgentemente necessárias, assim como muito mais pesquisas são necessárias para descobrir estratégias preventivas seguras e eficazes. Abandono do do tratamento por desconforto	1B

		<p><i>Inventário Breve de Dor e Testes Sensoriais Quantitativos.</i> Os dados foram medidos aproximadamente 2 semanas após a última infusão de paclitaxel e nas primeira, quinta, nona e última semana de tratamento.</p>	foi outra evidência do estudo.	
<p>5. Effect of photobiomodulation therapy (808 nm) in the control of neuropathic pain in mice <sup>36</sup></p>	<p>Investigar o efeito da fotobiomodulação em diferentes densidades de energia para controle de dor neuropática em ratos.</p>	<p>Foram utilizados 50 ratos, os quais foram divididos em 5 grupos: placebo, laser 10 J/cm<sup>2</sup>, laser 20 J/cm<sup>2</sup>, laser 40 J/cm<sup>2</sup>, e grupo fictício. Realizou-se a indução da neuropatia, e a fotobiomodulação foi realizada após 3 dias, com laser infravermelho com 808 nm de comprimento de onda. O período de FBM foi de 90 dias, com aplicações de três vezes na semana.</p>	<p>O método CCI foi utilizado como um modelo de dor experimental, induzida nos ratos, em que há a constrição crônica do nervo ciático, sem o seu rompimento. Para alívio da dor com a terapia de fotobiomodulação é necessário saber o tempo de aplicação e suas consequências; 18 e 37s se mostraram um tempo de aplicação eficaz para a analgesia. A fotobiomodulação 808 nm, atua positivamente na redução e controle de dor neuropática, observando que maior densidade de energia, como 20 e 40 J / cm<sup>2</sup>, e além disso, estimula maior produção de b-endorfina.</p>	2B
<p>6. Evolução Clínica e Preditores da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia <sup>13</sup></p>	<p>Avaliar a evolução clínica dos pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico e identificar possíveis preditores clínicos e</p>	<p>Trata-se de um estudo de coorte prospectiva. Avaliados 40 pacientes 1)antes de iniciar tratamento com quimioterapia, 2)entre 9 e 12 semanas de tratamento e 3)após 60 dias do término do tratamento (pctes paliativos, entre 21 e 24 semanas de tratamento). Para a avaliação da NPIQ,</p>	<p>Em conclusão, a NPIQ é um problema prevalente em pacientes expostos a taxanos e oxaliplatina tanto durante quanto após a terapêutica com maior incidência entre seis e nove semanas de tratamento antineoplásico. A escolaridade de pacientes tratados em unidade ambulatorial de hospital público no Brasil mostrou ser preditora de sintomas</p>	2B

	sociodemográficos para o desenvolvimento da NPIQ.	adotaram-se as seguintes estratégias: autorrelato de sintomas; exame clínico neurológico e avaliação utilizando o questionário de neurotoxicidade induzida por antineoplásicos (CINQ); um questionário validado para a população brasileira a partir de um estudo desenvolvido por Simão et al. Dos 40 pacientes, 63,6% eram mulheres com câncer de mama em tratamento com Paclitaxel	auto relatados de NPIQ, uma vez que se evidenciou que quanto menor a escolaridade menor é a chance de o paciente relatar espontaneamente sintomas de NPIQ, o que pode sugerir a necessidade de implementação de instrumentos específicos objetivos validados para tal avaliação.	
7. Expression of mitochondrial dysfunction-related genes and pathways in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors <sup>23</sup>	Avaliar a expressão diferencial de genes e vias perturbadas entre sobreviventes de câncer de mama com e sem neuropatia periférica induzida por paclitaxel.	Estudo de Coorte Prospectiva; A expressão gênica no sangue periférico foi testada usando RNA-seq. Genes expressos diferencialmente e vias associadas à disfunção mitocondrial foram identificados entre os sobreviventes que receberam paclitaxel e desenvolveram (n: 25) e não desenvolveram (n: 25) Neuropatia Periférica Induzida por Paclitaxel.	Nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada na dose cumulativa de paclitaxel recebida ou na porcentagem de pacientes que tiveram uma redução ou atraso da dose devido a NP. Cinco genes diferencialmente expressos e nove vias perturbadas foram associadas à disfunção mitocondrial relacionada ao estresse oxidativo, homeostase do ferro, fissão mitocondrial, apoptose e autofagia.	2B
8. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in	Avaliar a incidência, fatores de risco e padrão de prescrição de neuropatia periférica induzida por taxano	Estudo observacional retrospectivo; A amostra conta com 1629 pacientes com câncer de mama que receberam taxanos no Hospital Universitário Nacional de Seul de julho de 2012 até	1/5 das pacientes com câncer de mama que foram tratadas com quimioterapia baseada em taxano experienciaram NP. Seus fatores de risco foram o uso de paclitaxel, idade avançada, excesso de peso e câncer metastático.	2C

patients with breast cancer <sup>31</sup>	recebendo tratamento farmacológico na prática do mundo real.	junho de 2014. Foram determinados incidência e preditores para NP tratada com medicamentos anti-neuropáticos para a dor durante o tratamento com taxano e o período de acompanhamento de 1 ano após a descontinuação dos taxanos. O padrão de prescrição de medicamentos anti-neuropáticos também foi analisado.		
9. Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors <sup>25</sup>	Explorar os sintomas de neuropatia periférica e fatores de risco associados entre sobreviventes de câncer de mama em pelo menos 2 anos após o diagnóstico.	Estudo observacional retrospectivo; Foi investigada a prevalência de dormência, formigamento e sintomas de anestesia relatados pelo paciente como um substituto para NP em sobreviventes de câncer de mama. Foram incluídos pacientes com câncer de mama em estágio 0–III, que completaram um questionário clínico em uma visita de sobrevivência que ocorreu 2 ou mais anos após o diagnóstico. Por fim, foi estimada a prevalência de NP e fatores de risco identificados.	No geral, 17% relataram sintomas de NP de longo prazo após nenhuma quimioterapia, 20% quimioterapia sem taxano, 31% quimioterapia docetaxel e 44% quimioterapia com paclitaxel.	2C
10. Low level laser therapy alters satellite glial cell expression and reverses nociceptive behavior in rats	Examinar os efeitos da LLLT na sensibilidade à dor neuropática induzida em ratos.	Utilizou-se ratos Wistar machos nos estudos. A indução da dor neuropática foi produzida pela constrição do nervo ciático, por meio de um	A dor neuropática iniciou 3 dias após a lesão por constrição crônica do nervo ciático, e estabilizou-se no 14º dia após. Foram realizadas 10 sessões de terapia com laser. Alguns parâmetros	3B

with neuropathic pain <sup>37</sup>		procedimento cirúrgico. Foram divididos em 5 grupos, nos quais 2 grupos receberam tratamento com laser GaAs, após 14 dias do procedimento cirúrgico, todo dia, por dez dias.	comportamentais foram relacionados com a condição neuropática. A LLLT foi efetiva na redução de dor neuropática, comparada à literatura.	
11. Low-level laser therapy modulates demyelination in mice <sup>38</sup>	Analisar os efeitos da LLLT na indução da desmielinização por cuprizone em camundongos.	Os camundongos foram distribuídos em três grupos. O laser foi aplicado por três dias consecutivos, totalizando 6 sessões nos grupos CTL e CPZL. Em cada sessão foi utilizado o laser de baixa energia Ga-Al-As (Gallium-aluminium-arsenide), 808 nm de comprimento de onda.	A terapia a laser de baixo nível (LLLT) se mostrou vantajosa na coordenação motora recuperação em camundongos desmielinizados, com a atenuação da desmielinização, estímulo na produção de células de oligodendrócitos e a modulação da microglia e astrócitos.	3B
12. Nerve conduction, circulating osteopontin and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients <sup>42</sup>	Investigar o papel dos estudos de condução nervosa e do soro de medição de osteopontina como um meio de estratificar o risco de desenvolver neuropatia periférica induzida por taxano.	Estudo de coorte prospectivo; A amostra do estudo foi composta por 50 mulheres com câncer de mama tratadas com taxanos (docetaxel ou paclitaxel). Elas foram avaliadas antes da quimioterapia (ponto de tempo T0) e acompanhadas em 1 (T1) e 3 (T2) meses com exames/escalas clínicas, questionários de qualidade de vida, estudos de condução nervosa e dosagens de osteopontina sérica.	Observou-se redução dos potenciais de ação sensorial peroneal sural e superficial em T1, com progressão em T2. Em contraste, um impacto significativo dos sintomas neuropáticos na qualidade de vida ocorreu apenas em T2.	2B
13. Patient-Reported and Clinician-Reported Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients With	Investigar a incidência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN) moderada a grave para	Estudo de coorte prospectivo; Os pacientes preencheram um <i>formulário de monitoramento de sintomas relatados pelo paciente</i> e os oncologistas	A dose de quimioterapia foi reduzida em 52 pacientes (28%), sendo que em 15 foi devido à NP. A quimioterapia foi interrompida em 26 pacientes (14%), 8 por causa de NP. Relatos de NP moderada a grave foram	2B

<p>Early Breast Cancer: Current Clinical Practice <sup>26</sup></p>	<p>regimes de quimioterapia comumente usados na prática clínica atual para o tratamento de pacientes com câncer de mama.</p>	<p>preencheram um <i>formulário comum de critérios de terminologia para eventos adversos</i>. Os relatórios de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia foram coletados prospectivamente durante as visitas de infusão agendadas regularmente ao longo da duração da quimioterapia.</p>	<p>maiores para paclitaxel em comparação com docetaxel. Artrite de pré-tratamento e/ou reumatismo e regimes contendo paclitaxel foram associados a maior gravidade de NP. Além disso, foi observada discrepância entre os relatos dos pacientes e as avaliações dos médicos.</p>	
<p>14. Persistent taxane-induced neuropathy in elderly patients treated for localized breast cancer <sup>27</sup></p>	<p>Relatar a frequência e os fatores de risco de neuropatia persistente induzida por taxano entre pacientes idosos tratados para câncer de mama localizado e propor uma pontuação de prognóstico para ajudar os médicos a escolher o tratamento mais adequado em sua prática diária.</p>	<p>Estudo de coorte prospectivo; A amostra incluiu todas as mulheres com mais de 65 anos tratadas entre 2001 e 2016 no Paul Strauss Regional Comprehensive Cancer Center com quimioterapia por taxano para câncer de mama localizado. Todos os casos incluídos foram acompanhados por pelo menos 2 anos, sendo excluídos os óbitos por causas não relacionadas à NP.</p>	<p>Entre os 302 pacientes incluídos, 21% e 9% desenvolveram NP persistente de grau 2 e 3, respectivamente. Dois pacientes morreram de complicações de NP de grau 3. Fatores de risco de Neuropatia persistente de grau 2 e superior incluiu idade, IMC e diabetes. NP persistente foi mais frequente com paclitaxel do que com docetaxel. Pacientes apresentando todos os quatro principais fatores de risco tiveram uma probabilidade de 97,2% de desenvolver sintomas de longo prazo contra 1,2% para pacientes que não apresentam fator de risco.</p>	<p>2B</p>
<p>15. Photobiomodulation therapy reduces apoptotic factors and increases glutathione levels in a neuropathic pain model <sup>39</sup></p>	<p>Investigar a aplicação de LLL 600nm (terapia de fotobiomodulação) como estratégia para modular a dor neuropática induzida em ratos.</p>	<p>Estudo que seguiu etapas padrão single-blind; foi realizada a indução de dor neuropática em ratos. A laser terapia começou após um dia da cirurgia e continuou por duas semanas diariamente. Foi utilizado o laser CW Diode, com</p>	<p>O uso de LLL é capaz de reduzir a apoptose e prevenir a redução da glutathione. A terapia por fotobiomodulação aumenta os antioxidantes e melhora a atividade mitocondrial e função celular.; reduz a expressão do P2X3, mecanismo responsável pela dor neuropática.</p>	<p>2C</p>

		comprimento de onda de 660 nm.		
16. Photobiomodulation Triple Treatment in Peripheral Nerve Injury: Nerve and Muscle Response <sup>20</sup>	Avaliar a eficácia do tratamento triplo com fototerapia a laser para dano do nervo periférico, e analisar o efeito da curta e longa irradiação de laser.	Estudo cego, randomizado e controlado. Foram utilizados 30 ratos fêmea Wistar. Foram divididos em três grupos para irradiação a laser.	A fototerapia a laser melhora recuperação morfológica no músculo, especialmente durante atrofia progressiva. O efeito do laser de tratamento triplo foi avaliado, com irradiação de três áreas: nervo periférico lesado, segmento correspondente de cordão espinhal e músculo correspondente. A irradiação de tratamento triplo de 780 nm por 7 min foi mais eficaz na promoção da regeneração total do nervo do que 3 min de irradiação.	1A
17. Reporting of paclitaxel-induced peripheral neuropathy symptoms to clinicians among women with breast cancer: a qualitative study <sup>12</sup>	Identificar mulheres que propositalmente e sub-relataram neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN), junto com as razões para fazê-lo, e explorar fatores que capacitam ou dificultam a comunicação da CIPN aos médicos.	Estudo de coorte prospectivo; Entrevistas semiestruturadas foram realizadas com mulheres com câncer de mama que receberam paclitaxel, que tiveram um guia desenvolvido com base em fatores hipotetizados para influenciar a divulgação de efeitos colaterais para clínicos. As entrevistas foram gravadas, transcritas na íntegra e o conteúdo analisado tematicamente.	As mulheres priorizaram a eficácia sobre NP até que o funcionamento físico fosse significativamente afetado, então nenhum paciente relatou subnotificação proposital de NP, no entanto, três mulheres admitiram ter considerado notificar. Assim, concluiu-se que, apesar da falta de evidências de retenção de NP, as mulheres consideraram a eficácia e a toxicidade do tratamento com paclitaxel, bem como crenças sobre o tratamento e a NP, e relação com a equipe oncológica ao decidir se deve relatar os sintomas.	2B
18. Risk factors for the development of paclitaxel induced neuropathy in breast cancer patients <sup>11</sup>	Avaliar o desenvolvimento de neuropatia induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama tratados	Estudo de coorte prospectivo; Foram avaliados dados demográficos e laboratoriais de 61 mulheres com câncer de mama antes da exposição ao paclitaxel para	Uma análise multivariada identificou preditores com a associação mais forte com uma mudança em rTNS. Albumina sérica, dose de paclitaxel e área de superfície corporal foram significativamente associadas ao agravamento	2B

	com paclitaxel e explorar fatores que predisõem as mulheres ao desenvolvimento de neuropatia.	explorar os fatores de risco para NP. A neuropatia foi avaliada com base na versão reduzida do Total Neuropathy Score © (rTNS) no início da quimioterapia e 4 meses após o início.	da neuropatia. Além disso, observou-se que o mau estado nutricional e a obesidade aumentam o risco de neuropatia induzida pelo paclitaxel.	
19. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer <sup>10</sup>	Descobrir os possíveis fatores de risco para neuropatia periférica induzida por paclitaxel.	Estudo clínico randomizado controlado; A amostra contou com pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico com paclitaxel. A eficácia dos ácidos graxos ômega-3 na prevenção e na redução da gravidade de NP induzida por paclitaxel foi avaliada, de forma que o método de medição utilizado foi o Total Neuropathy Score © (rTNS). Todas as análises foram realizadas ajustando para efeito de intervenção. A associação entre idade, IMC, BSA, grau patológico, biomarcadores moleculares e NP foi avaliada.	Cinquenta e sete pacientes com câncer de mama foram investigadas em relação a NP: a idade foi significativa e independentemente associada ao risco; o índice de massa corporal e a área de superfície corporal tiveram associação significativa com a severidade; também, a área de superfície corporal mostrou uma associação significativa com o risco; a incidência e a gravidade foram, independentemente, muito mais pronunciadas no receptor de progesterona positivo.	1B
20. Risk of Incident Claims for Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Among Women with Breast Cancer in a Medicare Population <sup>28</sup>	Comparar a ocorrência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN) por diferentes agentes quimioterápicos recebidos para explicar a heterogeneidade	Estudo de coorte retrospectiva; Foram examinados preditores de NP entre 11.149 mulheres de 66 anos ou mais com câncer de mama em estágio AJCC II-IV (e sem diagnóstico de câncer secundário ou neuropatia preexistente) que	No geral, o risco surgiu ± 3 meses após o início da quimioterapia e aumentou ao longo de 1 ano. O paclitaxel como parte da terapia de primeira linha aumentou o risco de NP 2,7 vezes em relação aos agentes não neurotóxicos. E conclui-se que a taxa de incidência de NP foi maior para mulheres que, no momento do diagnóstico,	2B

	de no risco de CIPN entre pacientes com câncer de mama.	receberam quimioterapia.	eram relativamente mais jovens, no estágio AJCC II e III, e tinham menos comorbidades, mas não diferia por raça/etnia ou nível de pobreza.	
21. Signaling pathways and gene co-expression modules associated with cytoskeleton and axon morphology in breast cancer survivors with chronic paclitaxel-induced peripheral neuropathy <sup>24</sup>	Avaliar se a expressão gênica diferencial e os padrões de co-expressão nessas vias estão associados com neuropatia periférica induzida por paclitaxel.	Estudo de coorte exploratória; Vias de sinalização e módulos de co-expressão gênica associados ao citoesqueleto e morfologia do axônio foram identificados entre os sobreviventes que receberam paclitaxel e desenvolveram (n = 25) ou não (n = 25) NP induzida. Esses pacientes foram a amostra para o estudo.	A análise de impacto da via identificou quatro vias de sinalização relacionadas à morfologia do citoesqueleto e axônio significativamente perturbadas. A análise ponderada da rede de co-expressão de genes identificou três módulos, sendo que um foi associado à adesão ao grupo de neuropatia periférica induzida por paclitaxel. A análise funcional descobriu que este módulo estava associado a quatro vias de sinalização e duas anotações de ontologia relacionadas ao citoesqueleto e à morfologia dos axônios.	2B
22. Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Objective and Subjective Comparison Between Paclitaxel and Docetaxel in Patients With Breast Cancer <sup>29</sup>	Comparar neuropatia periférica induzida por taxano (TIPN) entre docetaxel e paclitaxel em pacientes com câncer de mama e examinar a consistência de medição de TIPN entre pesquisadores e pacientes.	Estudo observacional retrospectivo; Dados secundários foram analisados e incluiu-se 64 pacientes com câncer de mama de dois hospitais universitários em Taiwan. Neuropatia Periférica Induzida por Taxano objetiva e subjetiva foram medidas.	O estudo indicou que o grupo tratado com paclitaxel apresentou maior prevalência e gravidade na NP objetiva do que aqueles do grupo do docetaxel. No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada na NP subjetiva entre os dois grupos. Além disso, as neuropatias sensoriais e motoras foram altamente detectadas e relatadas entre os pacientes que estavam passando por tratamento com taxano.	2C
23. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized,	Avaliar os efeitos da fotobiomodulação em pacientes com neuropatia periférica	Estudo randomizado; Pacientes recrutados em uma Clínica Oncológica Ginecológica da Universidade de Minnesota. Os adultos os quais reportaram	Setenta pacientes foram recrutados entre abril de 2014 e maio de 2015. Trinta foram atribuídos ao grupo FBM e 40 foram atribuídos ao grupo placebo.	1A

sham-controlled clinical trial <sup>18</sup>	induzida por quimioterapia.	neuropatia periférica com histórico de tratamento quimioterápico, foram distribuídos em grupos: fotobiomodulação e placebo.	Não houve complicações observadas entre os pacientes tratados com FBM. Um paciente do grupo de controle experimentou uma queimadura superficial, mas tolerou o restante do tratamento sem efeito. A FBM complementada com fisioterapia não teve maior efeito que a FBM sozinha. A FBM tem grande efeito na diminuição significativa dos sintomas neuropáticos.	
24. The prevalence and pattern of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer receiving care in a large community oncology practice <sup>30</sup>	Descrever prevalência, gravidade e risco de neuropatia periférica induzida por quimioterapia e seu impacto na qualidade de vida de mulheres tratadas para câncer de mama em uma grande comunidade de prática oncológica nos EUA.	Estudo observacional retrospectivo; Mulheres previamente tratadas com quimioterapia à base de taxano para câncer de mama em estágio inicial completaram Questionários de Qualidade de Vida (QLQ) da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer, incluindo o QLQ-C30, o QLQ-BR23 e o QLQ-CIPN20. As subescalas foram pontuadas de 0 a 100, sendo que pontuações mais altas indicam maior gravidade dos sintomas. Hipóteses pré-especificadas foram testadas.	73,0% dos pacientes relataram NP. Os escores médios do QLQ-CIPN20 para as subescalas sensorial, motora e autonômica foram 18.9, 18.6 e 17.1, respectivamente. Assim, concluiu-se que NP afeta significativamente a função e a qualidade de vida. Além disso, não foi associada à idade, índice de massa corporal, diabetes ou dosagem cumulativa de quimioterápico, mas era maior para mulheres negras ou afro-americanas. Também, o comprometimento sensorial de NP foi ligeiramente maior para pacientes tratados com paclitaxel em comparação com docetaxel.	2C
25. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the literature <sup>40</sup>	Revisão de literatura com vistas a demonstrar evidências científicas disponíveis que apoia ou contra-indica a	Busca na base de dados BubMed, usando os termos: Blow-level light therapy^ or Bphotobiomodulation therapy^ sozinha ou em combinação com os seguintes termos:	Avaliação de 2 estudos específicos com uso de FBM para NPIQ e em que ambos mostraram-se promissores para diminuição de dor e alodinia por frio, e evidenciando a utilização de FBM como promissora para a	3A

	utilização de LLLT no campo de cuidados de suporte a paciente com câncer de mama	breast cancer, <sup>^</sup> oral mucositis, <sup>^</sup> radiodermatitis, <sup>^</sup> lymphedema, <sup>^</sup> osteonecrosis of the jaw, <sup>^</sup> and chemotherapy-induced peripheral neuropathy. <sup>^</sup>	prevenção de NPIQ e sugere mais estudos clínicos randomizados com pacientes com câncer de mama a fim de esclarecer incertezas sobre o falta de consistência entre os parâmetros do laser usados e tipo de protocolo de laser ou LED e inclusive estudos sobre o comportamento do tumor e segurança da utilização do laser em pacientes com câncer	
26. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations <sup>33</sup>	Fornecer uma revisão sistemática abrangente para todos os tratamentos disponíveis para NPIQ; avaliar os pontos fortes e fracos de cada estudo e fornecer recomendações com base em evidências	Busca de artigos em base de dados: Pubmed, Scopus, the Cochrane Library, e ClinicalTrials.gov no período de Janeiro 1990 até September 2017. Os estudos incluíam tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos como tipo de intervenção. Foram realizadas as análises de nível de evidência dos artigos	Foram evidenciados na literatura 1288 estudos relevantes, destes 117 foram examinados em detalhes e 35 estudos entraram pelos critérios de elegibilidade do estudo. Os estudos descreveram um total de 26 opções de tratamento para a NPIQ. 3 com recomendação de benefício moderado, Duoloxetina, lamotrigina e FBM. Relacionado ao uso LLLT ou FBM, foi considerada de benefício moderado com base na revisão de evidências. Mais pesquisas sobre o tratamento NPIQ são necessárias com tamanhos de amostra maiores, acompanhamento de longo prazo, medições de resultados padronizados e tempo de tratamento padronizado.	2A
27. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment	O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar o atual literatura sobre a segurança tumoral do uso de PBMT na prevenção	Revisão Sistemática de estudos científicos em base de dados: Embase, PubMed e Scopus, com a busca por palavras-chaves: "low-level laser therapy", "photobiomodulation",	Com base nos resultados desta revisão sistemática, sugere-se que o uso de TFBM para prevenir e / ou tratar complicações associadas ao tratamento do câncer é seguro. Estudos futuros usando aplicação de	2A

<p>toxicities. A systematic review <sup>41</sup></p>	<p>e / ou tratamento de complicações relacionadas às terapias antineoplásicas.</p> <p>Os resultados conflitantes sobre os efeitos do laser nas células cancerosas, o falta de estudos clínicos prospectivos em humanos projetados para investigar a segurança de TFBM em pacientes com câncer, e o aumento do uso de TFBM levantaram a questão de se o TFBM pode ser considerado seguro</p>	<p>“oral mucositis”, “lymphedema”, “radiodermatitis”, “xerostomia”, “hyposalivation”, “trismus”, “peripheral neuropathy”, and “osteoradionecrosis”. Após aplicar critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 27 artigos</p>	<p>protocolos semelhantes de TFBM e com acompanhamento de longo prazo são necessários para confirmar a segurança do uso de PBMT em pacientes com câncer. Além disso, mais estudos prospectivos com acompanhamento de longo prazo são necessários para apoiar os achados da presente revisão.</p>	
<p>28. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: A systematic review <sup>16</sup></p>	<p>Revisar na literatura sobre o uso de LLLT na dor neuropática a fim de estabelecer uma “janela terapêutica” para esse tratamento.</p>	<p>Revisão sistemática de literatura, com busca nas bases de dados Medline / PubMed, Lilacs, Embase, Scielo, Scopus com artigos publicados até abril de 2016, utilizando-se a estratégia PRISMA. Foram selecionados estudos clínicos randomizados e experimentais que utilizavam a LLTP como o principal recurso para o tratamento de dor neuropática.</p>	<p>Foram selecionados 14 artigos. Foi possível estabelecer alguns parâmetros como potência, densidade da energia, tipo de laser. Os diferentes tipos de comprimento de onda do laser influenciam na melhora da analgesia. LLLT no tratamento da dor neuropática tem efeitos positivos no controle da analgesia.</p>	<p>2A</p>

Fonte: própria autora.

## ANEXO C – POP (PRIMEIRA VERSÃO)

### POP de Utilização de Fotobiomodulação para tratamento da Neuropatia periférica induzida por Paclitaxel

**Resultados esperados (objetivo):** garantir a padronização da utilização da fotobiomodulação com aparelho de LASER de baixa intensidade, como tratamento da neuropatia periférica induzida por quimioterapia, em pacientes com câncer de mama expostas ao medicamento Paclitaxel.

**Local de execução:** ambulatório de quimioterapia pertencente ao Serviço de Oncologia e Hematologia (SOH), Radioterapia e Unidades de Internação

#### **Definição:**

**Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ):** a NPIQ é uma lesão que ocorre nos nervos periféricos (mãos e pés), decorrente do estresse oxidativo, apoptose e a perturbação da morfologia do axônio, causadas por um agente quimioterápico, como efeito adverso do uso desse medicamento <sup>1,2</sup>. Dentre as medicações quimioterápicas neurotóxicas que podem desenvolver neuropatia periférica, o Paclitaxel é indicado pelos estudos como a principal quimioterapia causadora deste efeito <sup>3,4,5,6,7,8</sup>. A NPIQ afeta a qualidade de vida dos pacientes, implica diretamente na funcionalidade devido à dor, perda da sensibilidade, fraqueza muscular e parestesias <sup>9</sup>.

**Fotobiomodulação (FBM - laserterapia):** caracteriza-se pelo uso de laser de baixa potência em tecidos, em que é possível produzir campos eletromagnéticos intensos de infravermelho. Uma vez absorvido pelo tecido, o laser poderá atuar em nível molecular, excitando elétrons e promovendo movimentação de cargas eletromagnéticas que pode provocar reações de bioestimulação ou bioinibição das reações químicas e fisiológicas deste tecido <sup>10</sup>.

A terapia com laser de baixa intensidade tem demonstrado ser efetiva no controle analgésico da dor neuropática<sup>11</sup>, apresentando ação positiva da fotobiomodulação para induzir efeitos trófico-regenerativos, anti-inflamatórios e analgésicos em tecidos<sup>12</sup>. Especificamente em uso na NPIQ, cerca de 90% dos pacientes têm uma resposta clínica significativa de melhora dos sintomas com o seu uso <sup>10</sup>.

A modalidade de fototerapia, utilizando laser de baixa intensidade tem demonstrado efeitos positivos em lesões do nervo periférico e reparo neuromuscular induzida por luz vermelha ou infravermelha <sup>13</sup>. O aumento da atividade bioquímica provocada pela aplicação da FBM melhora a recuperação morfológica do músculo, principalmente relacionado à atrofia progressiva devido a lesão nervosa, decorrente de Neuropatia Periférica grave <sup>14</sup>

**Responsabilidades (executor):** Enfermeiro, capacitado para uso de FBM com aparelho de laser de baixa intensidade, conforme regulamenta o parecer técnico

do Conselho Federal de Enfermagem <sup>15,16</sup>.

- Materiais:**
1. Luvas de procedimento
  2. Aparelho de laser de baixa intensidade
  3. Plástico filme
  4. Espaçador
  5. Pulseira para ILIB
  6. Óculos de proteção (2)
  7. Álcool 70%
  8. Compressa de gaze

**Descrição das atividades:** Após identificar a paciente que terá benefício com essa terapêutica, explicar à mesma sobre a terapia, orientando quanto a tempo de administração por sessão, número de sessões e a importância da adesão ao tratamento. Utilizar escala de LANNS para acompanhamento da evolução da terapia, considerando ao iniciar e após com intervalos semanais.

Pode ser acrescentado ao tratamento pontual, a aplicação de Intravascular Laser Irradiation of Blood (ILIB) nos casos em que o enfermeiro laserterapeuta identificar necessidade, observando as mesmas condições de contra-indicação que o laser pontual e indicado para tratamento da NPIQ, por se tratar de utilização de FBM sistêmica, que estimula a microcirculação, a produção de trifosfato de adenosina (ATP), óxido nítrico (ON) e reativas espécies de oxigênio (ROS)<sup>17</sup>.

**- FBM pontual:**

1. Higienizar as mãos;
2. Calçar as luvas de procedimento;
3. Posicionar a paciente sentada em poltrona ou cadeira, com as palmas das mãos para cima;
4. Posicionar o óculos de proteção em si e na paciente;
5. Ligar o aparelho de laser de baixa potência;
6. Selecionar a aplicação no comprimento de onda 780nm (infravermelho) 2-4 Joules por ponto de aplicação;
7. Iniciar distalmente (ponta dos dedos) e seguir a aplicação na extensão do nervo periférico conforme avaliação do profissional frente a queixa da paciente;
8. Manter uma margem de 1cm entre cada ponto de aplicação;
9. Realizar a aplicação pontual em toda a extensão do nervo lesado, levando em conta as informações coletadas da paciente;
10. A aplicação tende a durar de 20 a 60 segundos por ponto de aplicação, a depender da quantidade de energia a ser aplicada em cada ponto;
11. Finalizar a aplicação, no momento em que todas as regiões forem irradiadas pontualmente;
12. Remover os óculos de proteção do profissional e do paciente;
13. Higienizar o aparelho e os óculos de proteção;
14. Retirar as luvas de procedimento
15. Higienizar as mãos
16. Registrar o atendimento da paciente em prontuário eletrônico.

**- FBM por ILIB:**

1. Higienizar as mãos;
2. Calçar as luvas de procedimento;
3. Posicionar a paciente sentada em poltrona ou cadeira, com as palmas das mãos para cima;
4. Escolher a radial que receberá a irradiação do laser;
5. Aplicar plástico filme diretamente na região onde será acondicionada a pulseira ILIB durante a terapia;
6. Posicionar o óculos de proteção no profissional e no paciente;
7. Posicionar a pulseira na radial escolhida, tendo o cuidado de manter a fibra óptica do aparelho bem conectada na haste de encaixe da pulseira;
8. Ligar o aparelho de laser de baixa potência;
9. Selecionar a aplicação no modo ILIB (consultar manual do aparelho que está sendo utilizado) irradiação contínua por 30 minutos;
10. Apertar o botão que dispara o feixe de laser;
11. Orientar a paciente sobre a necessidade de permanência da radial na mesma posição por 30 minutos, e que em caso de necessidade deve chamar o enfermeiro para interromper a aplicação;
12. Manter coxins de ajuste da posição radial de forma que a paciente sinta-se confortável;
13. Ao término dos 30 minutos o aparelho irá produzir um som de término da aplicação;
14. Remover o aparelho do encaixe da pulseira;
15. Remover a pulseira do paciente;
16. Remover óculos de proteção do profissional e do paciente;
17. Remover o plástico filme;
18. Higienizar o aparelho e os óculos de proteção;
19. Retirar as luvas de procedimento
20. Higienizar as mãos
21. Registrar o atendimento da paciente em prontuário eletrônico

**Observação:** A escala de LANNS para definição de dor neuropática será utilizada por conseguir diferenciar a dor neuropática da não neuropática e servir como bom instrumento na análise e investigação da dor <sup>18,19</sup>. Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação dos estímulos dolorosos estão funcionando, auxiliando a escolha de um tratamento específico para o tipo de dor que o paciente apresenta <sup>18</sup>.

A posologia e o tempo de duração da terapêutica variam conforme a avaliação do enfermeiro laserterapeuta para cada paciente que necessita do tratamento. Sugere-se, conforme a literatura, a aplicação do laser de baixa potência a cada 48/72h, por 3-6 semanas.

Registrar a evolução dos sintomas da paciente, bem como qualquer alteração que justifique a descontinuidade do tratamento.

**Contra-indicações:**

- Pacientes que não querem realizar o tratamento por FBM;
- Profissional médico que desaconselha o procedimento;

- Pacientes com alterações inespecíficas da pele ou estruturas onde o laser será aplicado;
- Pacientes portadoras de doenças oncohematológicas ativas.

**Ação de contra-medida:** é a aplicação de uma medida para evitar a reincidência da NPIQ, portanto não se aplica a este documento, tendo em vista que a incidência de NPIQ depende, entre outros fatores, da utilização do Paclitaxel pela paciente.

## ANEXO D – POP (SEGUNDA VERSÃO)

### POP de Utilização de Fotobiomodulação para tratamento da Neuropatia periférica induzida por Paclitaxel

**Resultados esperados (objetivo):** garantir a padronização da utilização da fotobiomodulação com aparelho de LASER de baixa intensidade, como tratamento da neuropatia periférica induzida por quimioterapia, em pacientes com câncer de mama expostas ao medicamento Paclitaxel.

**Local de execução:** ambulatório de quimioterapia pertencente ao Serviço de Oncologia e Hematologia (SOH), Radioterapia e Unidades de Internação.

#### Definição:

**Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ):** a NPIQ é uma lesão que ocorre nos nervos periféricos (mãos e pés), decorrente do estresse oxidativo, apoptose e a perturbação da morfologia do axônio, causadas por um agente quimioterápico, como efeito adverso do uso desse medicamento <sup>1,2</sup>. Dentre as medicações quimioterápicas neurotóxicas que podem desenvolver neuropatia periférica, o Paclitaxel é indicado pelos estudos como a principal quimioterapia causadora deste efeito <sup>3,4,5,6,7,8</sup>. A NPIQ afeta a qualidade de vida dos pacientes, implica diretamente na funcionalidade devido à dor, perda da sensibilidade, fraqueza muscular e parestesias <sup>9</sup>.

**Fotobiomodulação (FBM - laserterapia):** caracteriza-se pelo uso de laser de baixa potência em tecidos, em que é possível produzir campos eletromagnéticos intensos de infravermelho. Uma vez absorvido pelo tecido, o laser poderá atuar em nível molecular, excitando elétrons e promovendo movimentação de cargas eletromagnéticas que pode provocar reações de bioestimulação ou bioinibição das reações químicas e fisiológicas deste tecido <sup>10</sup>.

A terapia com laser de baixa intensidade tem demonstrado ser efetiva no controle analgésico da dor neuropática<sup>11</sup>, apresentando ação positiva da fotobiomodulação para induzir efeitos trófico-regenerativos, anti-inflamatórios e analgésicos em tecidos<sup>12</sup>. Especificamente em uso na NPIQ, cerca de 90% dos pacientes têm uma resposta clínica significativa de melhora dos sintomas com o seu uso <sup>10</sup>.

A modalidade de fototerapia, utilizando laser de baixa intensidade tem demonstrado efeitos positivos em lesões do nervo periférico e reparo neuromuscular induzida por luz vermelha ou infravermelha <sup>13</sup>. O aumento da atividade bioquímica provocada pela aplicação da FBM melhora a recuperação morfológica do músculo, principalmente relacionado à atrofia progressiva devido a lesão nervosa, decorrente de Neuropatia Periférica grave <sup>14</sup>

**Responsabilidades (executor):** Enfermeiro, capacitado para uso de FBM com aparelho de laser de baixa intensidade, conforme regulamenta o parecer técnico do Conselho Federal de Enfermagem <sup>15,16</sup>.

**Materiais:**

1. Luvas de procedimento
2. Aparelho de laser de baixa intensidade
3. Plástico filme
4. Espaçador
5. Pulseira para ILIB
6. Óculos de proteção (2)
7. Álcool isopropílico e desinfetante padronizado da instituição
8. Compressa de gaze e tecido
9. Bandeja

Obs. Demais materiais específicos por equipamento, seguir POP - 4630 intitulado: POP de Laserterapia Portátil de Baixa Intensidade Ótica, presente no repositório da instituição.

**Descrição das atividades:** Após identificar a paciente que terá benefício com essa terapêutica, explicar à mesma sobre a terapia, orientando quanto ao tempo de administração por sessão, número de sessões e a importância da adesão ao tratamento. Possíveis desconfortos da terapia relacionado ao fototipo de cada paciente e que deve ser comunicado à equipe de enfermagem alterações como ardor ou sensação de calor no local da aplicação. Utilizar escala de LANNS para acompanhamento da evolução da terapia, desde o início do tratamento e após com intervalos semanais.

Pode ser acrescentado ao tratamento pontual, a aplicação de Intravascular Laser Irradiation of Blood (ILIB) nos casos em que o enfermeiro laserterapeuta identificar necessidade, observando as mesmas condições de contra-indicação que o laser pontual e indicado para tratamento da NPIQ, por se tratar de utilização de FBM sistêmica, que estimula a microcirculação, a produção de trifosfato de adenosina (ATP), óxido nítrico (ON) e reativas espécies de oxigênio (ROS)<sup>17</sup>.

**- FBM pontual:**

1. Higienizar as mãos;
2. Calçar as luvas de procedimento;
3. Posicionar a paciente sentada em poltrona ou cadeira, com as palmas das mãos para cima;
4. Posicionar o plástico filme no aparelho, respeitando os locais indicados em cada tipo de aparelho (seguir indicação de proteção do equipamento contido no POP - 4630)
5. Posicionar o óculos de proteção em si e na paciente (seguir a indicação de materiais específicos por equipamento contido no POP - 4630)
6. Ligar o aparelho de laser de baixa potência;
7. Selecionar a aplicação no comprimento de onda 780nm (infravermelho) 2-4 Joules por ponto de aplicação;
8. Iniciar distalmente (ponta dos dedos) e seguir a aplicação na extensão do nervo periférico conforme avaliação do profissional frente a queixa da paciente;

9. Manter uma margem de 1cm entre cada ponto de aplicação;
10. Realizar a aplicação pontual em toda a extensão do nervo lesado, levando em conta as informações coletadas da paciente;
11. A aplicação tende a durar de 20 a 60 segundos por ponto de aplicação, a depender da quantidade de energia a ser aplicada em cada ponto;
12. Finalizar a aplicação, no momento em que todas as regiões forem irradiadas pontualmente;
13. Remover os óculos de proteção do profissional e do paciente;
14. Higienizar o aparelho e os óculos de proteção (conforme indicação do POP - 4630);
15. Retirar as luvas de procedimento
16. Higienizar as mãos
17. Registrar o atendimento da paciente em prontuário eletrônico.

- **FBM por ILIB:**

1. Higienizar as mãos;
2. Calçar as luvas de procedimento;
3. Posicionar a paciente sentada em poltrona ou cadeira, com as palmas das mãos para cima;
4. Escolher a radial que receberá a irradiação do laser;
5. Aplicar plástico filme diretamente na região onde será acondicionada a pulseira para terapia transcutânea (ILIB) durante a procedimento;
6. Posicionar o plástico filme no aparelho, respeitando os locais indicados em cada tipo de aparelho (seguir indicação de proteção do equipamento contido no POP - 4630)
7. Posicionar o óculos de proteção no profissional e no paciente;
8. Posicionar a pulseira na radial escolhida, tendo o cuidado de manter a fibra óptica do aparelho bem conectada na haste de encaixe da pulseira;
9. Ligar o aparelho de laser de baixa potência;
10. Selecionar a aplicação no modo ILIB (consultar manual do aparelho que está sendo utilizado ou POP - 4630 - recomendações específicas) irradiação contínua por 30 minutos;
11. Apertar o botão que dispara o feixe de laser;
12. Orientar a paciente sobre a necessidade de permanência da radial na mesma posição por 30 minutos, e que em caso de necessidade deve chamar o enfermeiro para interromper a aplicação;
13. Manter coxins de ajuste da posição radial de forma que a paciente sinta-se confortável;
14. Ao término dos 30 minutos o aparelho irá produzir um som de término da aplicação;
15. Remover o aparelho do encaixe da pulseira;
16. Remover a pulseira do paciente;
17. Remover óculos de proteção do profissional e do paciente;
18. Remover o plástico filme;
19. Higienizar o aparelho e os óculos de proteção (conforme indicação do POP - 4630);
20. Retirar as luvas de procedimento
21. Higienizar as mãos
22. Registrar o atendimento da paciente em prontuário eletrônico

**Observação:** A escala de LANNS (Anexo 1) para definição de dor neuropática será utilizada por conseguir diferenciar a dor neuropática da não neuropática e servir como bom instrumento na análise e investigação da dor <sup>18,19</sup>. Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação dos estímulos dolorosos estão funcionando, auxiliando a escolha de um tratamento específico para o tipo de dor que o paciente refere <sup>18</sup>.

A posologia e o tempo de duração da terapêutica variam conforme a avaliação do enfermeiro laserterapeuta, para cada paciente que necessita do tratamento. Sugere-se, conforme a literatura, a aplicação do laser de baixa potência a cada 48/72h, por 3-6 semanas.

Registrar a evolução dos sintomas da paciente, bem como qualquer alteração que justifique a descontinuidade do tratamento.

#### **Contra-indicações:**

- Pacientes que não querem realizar o tratamento por FBM;
- Profissional médico que desaconselha o procedimento;
- Pacientes com alterações inespecíficas da pele ou estruturas onde o laser será aplicado, bem como lesões oncológicas cutâneas ou lesões sem diagnóstico;
- Pacientes portadoras de doenças oncohematológicas ativas (Por exemplo: Mieloma múltiplo, Leucemias, Linfomas, Síndromes Mielodisplásicas, entre outras);
- Pacientes que apresentem fotossensibilidade
- Pacientes em uso de medicações fotossensíveis ou anticoagulantes
- Gestantes
- Pacientes com histórico de glaucoma
- Pacientes com implantes eletrônicos

**Ação de contra-medida:** é a aplicação de uma medida para evitar a reincidência da NPIQ, portanto não se aplica a este documento, tendo em vista que a incidência de NPIQ depende, entre outros fatores, da utilização do Paclitaxel pela paciente.

## **ANEXO 1**

1. ESCALA DE DOR LANNS (Adaptada ao Português do Brasil por Schestatsky et al., 2011)

Nome:

---

Esta escala de dor ajuda a determinar como os nervos que carregam a informação de dor estão funcionando. É importante obter este tipo de informação, pois ela pode ajudá-lo na escolha de um tratamento específico para o seu tipo de dor.

A. QUESTIONÁRIO DE DOR - Pense na dor que você vem sentindo na última semana. Por favor, diga se qualquer uma das características abaixo se aplica à sua dor. Responda apenas SIM ou NÃO.

1) A sua dor se parece com uma sensação estranha e desagradável na pele? Palavras como “agulhadas”, “choques elétricos” e “formigamento” são as que melhor descrevem estas sensações. a) NÃO – Minha dor não se parece com isso.....[0] b) SIM – Eu tenho este tipo de sensação com frequência.....[5]

2) A sua dor faz com que a cor da pele dolorida mude de cor? Palavras como “manchada” ou “avermelhada ou rosada” descrevem a aparência da sua pele. a) NÃO – Minha dor não afeta a cor da minha pele.....[0] b) SIM – Eu percebi que a dor faz com que minha pele mude de cor. ....[5]

3) A sua dor faz com a pele afetada fique sensível ao toque? [A ocorrência de] Sensações desagradáveis ou dolorosas ao toque leve ou mesmo ao toque da roupa ao vestir-se descrevem esta sensibilidade anormal. a) NÃO – Minha dor não faz com que minha pele fique mais sensível.....[0] b) SIM – Minha pele é mais sensível ao toque nesta área.....[3]

4) A sua dor inicia de repente ou em crises, sem nenhuma razão aparente, quando você está parado, sem fazer nenhum movimento? Palavras como “choques elétricos”, “dor em pontada” ou “dor explosiva” descrevem estas sensações. a) NÃO – Minha dor não se comporta desta forma .....[0] b) SIM – Eu tenho estas sensações com muita frequência.....[2]

5) A sua dor faz com que a temperatura da sua pele na área dolorida mude? Palavras como “calor” e “queimação” descrevem estas sensações. a) NÃO – Eu não tenho este tipo de sensação.....[0] b) SIM – Eu tenho estas sensações com frequência.....[1]

B. EXAME DA SENSIBILIDADE (preenchido pelo médico) A sensibilidade da pele pode ser examinada comparando-se a área dolorida com a área contra-lateral ou nas áreas adjacentes não doloridas avaliando a presença de alodinia e alteração do limiar de sensação ao estímulo da agulha (LSA).

6) ALODINIA Examine a resposta ao toque leve com algodão sobre a área não dolorida e, a seguir, ao toque da área dolorida. Caso sensações normais forem percebidas no lado não dolorido e, ao contrário, se dor ou sensações desagradáveis (sensação tipo “picada” ou “latejante”) forem percebidas na área afetada, então a alodinia está presente. a) NÃO – Sensação normal em ambas as áreas.....[0] b) SIM – Alodinia somente na área dolorida.....[5]

7) ALTERAÇÃO DO LIMIAR POR ESTÍMULO DE AGULHA a) Determine o limiar por estímulo de agulha pela comparação da resposta a uma agulha de espessura 23 (cor azul) conectada a uma seringa de 2 ml – sem a parte interna – suavemente colocada nas áreas doloridas da pele e depois nas não doloridas. b) Caso uma sensação de agulhada normal for sentida na área da pele não dolorida, mas uma sensação diferente for sentida na área dolorida como, por exemplo, “nenhuma sensação” ou “somente sensação de toque”

(LSA aumentado) ou “dor muito intensa” (LSA diminuído), isso significa que há um LSA Alterado. c) Caso a sensação de agulhada não for percebida em nenhuma área, conecte a parte interna da seringa à agulha para aumentar o peso e repita a manobra. a) NÃO – Sensação igual em ambas as áreas.....[0] b) SIM – Limiar por estímulo de agulha alterado no lado dolorido.....[3]

SCORE: Some os valores entre parênteses nos achados descritivos e de exame da sensibilidade para obter um score global.

SCORE TOTAL (máximo 24) ..... Se o score for menor que 12, mecanismos neuropáticos são improváveis de estarem contribuindo para a dor do paciente. Se score igual ou maior que 12, mecanismos neuropáticos provavelmente estão contribuindo para a dor do paciente.

## ARTIGO

### **Fotobiomodulação para o tratamento de neuropatia periférica induzida por Paclitaxel: uma revisão integrativa**

*Photobiomodulation for the treatment of Paclitaxel-induced peripheral neuropathy: an integrative review*

*Fotobiomodulación para el tratamiento de la neuropatía periférica inducida por Paclitaxel: una revisión integradora*

## RESUMO

**Objetivo:** sintetizar o conhecimento sobre a utilização da fotobiomodulação para o tratamento de neuropatias periféricas induzidas por Paclitaxel, buscando evidências para a melhoria da assistência a pacientes em tratamento para o câncer de mama. **Método:** trata-se de uma revisão integrativa entre os anos de 2015 a 2020, com utilização das bases de dados *Embase*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (*LILACS*), e *PubMed*. **Resultados:** foram revisados 28 artigos que atenderam aos critérios de inclusão, dos quais, com base nos desfechos mais prevalentes, evidenciou-se três tópicos que discorrem sobre a neuropatia periférica induzida por quimioterapia; tratamentos utilizados; e a fotobiomodulação e neuropatia periférica. **Conclusões:** o paclitaxel demonstrou ser o principal agente causador da neurotoxicidade, demandando urgência em estratégias de enfrentamento dos sintomas. Os benefícios evidenciados pela terapêutica de fotobiomodulação nas neuropatias periféricas são diretamente proporcionais ao dano que o paclitaxel causa ao nervo periférico, proporcionando recuperação das deteriorações.

**Descritores:** Neoplasias da mama, Paclitaxel, Terapia com luz de baixa intensidade, Doenças do sistema nervoso periférico.

## ABSTRACT

**Objective:** to synthesize knowledge about the use of photobiomodulation for the treatment of Paclitaxel-induced peripheral neuropathies, seeking evidence to improve the care of patients undergoing treatment for breast cancer. **Method:** this is an integrative review between the years 2015 to 2020, using the *Embase*, Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (*LILACS*), and *PubMed* databases. **Results:** 28 articles that met the inclusion criteria were reviewed, of which, based on the most prevalent outcomes, three topics were created that discuss chemotherapy-induced peripheral neuropathy, treatments that are used, and photobiomodulation and peripheral neuropathy. **Conclusions:** paclitaxel proved to be the main causative agent of neurotoxicity, which leads to urgent thinking about symptom coping strategies. The benefits evidenced by photobiomodulation therapy in peripheral neuropathies correspond to the supply of the demand that

paclitaxel damage exposes to the peripheral nerve, providing recovery from deteriorations.

Descriptors: Breast Neoplasms, Paclitaxel, Low-Level Light Therapy, Peripheral Nervous System Diseases.

## RESUMEN

Objetivo: sintetizar conocimientos sobre uso de fotobiomodulación para tratamiento de neuropatías periféricas inducidas por Paclitaxel, buscando evidencias para mejorar la atención de pacientes en tratamiento por cáncer de mama. Método: se trata de una revisión integradora entre los años 2015 a 2020, utilizando las bases de datos Embase, Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), y PubMed. Resultados: se revisaron 28 artículos, de los cuales, con base en los errores más prevalentes, se destacan tres temas que tratan sobre neuropatía periférica inducida por quimioterapia; tratamientos utilizados; y fotobiomodulación y neuropatía periférica. Conclusiones: el paclitaxel resultó ser el principal agente causante de neurotoxicidad, llevando a pensar urgentemente en estrategias de afrontamiento de los síntomas. Los beneficios que evidencia la terapia de fotobiomodulación en neuropatías periféricas son directamente proporcionales al daño que el paclitaxel provoca en el nervio, facilitando la recuperación del deterioro.

Descritores: Neoplasias de la Mama, Paclitaxel, Terapia por Luz de Baja Intensidad, Enfermedades del Sistema Nervioso Periférico.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença multifatorial que apresenta diferentes manifestações clínicas na sua morfologia e no seu perfil genético, bem como nas respostas terapêuticas. A estimativa no mundo, no ano de 2020 foi de cerca de 2,3 milhões de casos, sendo também a causa mais frequente de morte nessa população. No Brasil, é o câncer de maior incidência nas mulheres e a estimativa para o triênio 2020-22, é de mais de 66 mil novos casos ao ano <sup>1, 2</sup>.

Os tratamentos para o câncer de mama envolvem a utilização de cirurgia, radioterapia, quimioterapia sistêmica adjuvante, neoadjuvante ou paliativa, tratamento hormonal adjuvante e utilização de imunoterapia em pacientes com hiperexpressão da proteína HER2 <sup>3</sup>.

O tratamento adjuvante de quimioterapia em pacientes com câncer de mama é realizado profilaticamente, após cirurgia da mama e segundo as diretrizes

diagnósticas e terapêuticas, do Ministério da Saúde conforme a classificação de risco da doença (baixo, intermediário ou alto risco). A indicação se dá conforme critérios de características clínicas da paciente e do tumor, mas a utilização de um taxano no tratamento é recomendada devido ao maior benefício para a sobrevida livre de doença (SLD), especialmente na administração semanal de Paclitaxel <sup>4</sup>.

A terapêutica neoadjuvante (prévia ou citorrredutora) é aconselhada nos casos avançados em que o tumor de mama não tem indicação cirúrgica ou não é possível ser ressecado. A recomendação, conforme a classificação da doença, também é para pacientes de alto risco. O uso de antraciclinas seguido de taxano é recomendado quando essa terapêutica é escolhida, sendo que o uso sequencial de taxano como regime neoadjuvante para o câncer de mama, mais que duplica a taxa de resposta completa <sup>4,5</sup>.

A quimioterapia paliativa é aconselhada para pacientes com câncer de mama avançado, onde a doença acomete outros sítios além da mama, caracterizada pela disseminação da doença por proximidade, pela via linfática ou sanguínea. Não há consenso mundial sobre a melhor conduta terapêutica nesses casos, porém fármacos que apresentam maior atividade no câncer de mama avançado são antraciclinas e taxanos <sup>4</sup>. O objetivo é controlar sintomas da doença com equilíbrio entre qualidade de vida e sobrevida <sup>6</sup>.

Dentre os tipos de tratamentos destinados a essa doença, a quimioterapia com taxanos associados (Paclitaxel ou Docetaxel) é amplamente utilizada para a cura ou controle da doença, e dentre as toxicidades provocadas pelo uso deste medicamento, a neuropatia periférica ocorre em aproximadamente 62% dos casos; caracteriza-se por parestesia, adormecimento e dor em mãos e pés, alterações motoras finas, perda de reflexos tendinosos, dentre outros <sup>7</sup>. Um estudo de revisão sistemática com meta-análise, de 2014, incluiu 31 estudos sobre a incidência, prevalência e preditores de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ), e ao estratificar por medicamento, o Paclitaxel isolado, utilizado para tratamento de câncer de mama, representou 70,8% de prevalência de NPIQ <sup>8</sup>.

Taxanos promovem a indução de estresse oxidativo com apoptose inicial das terminações nervosas, além de efeitos nas células de Schwann. O Paclitaxel viabiliza a união dos microtúbulos a começar pelos dímeros de tubulina, evitando sua despolimerização através da sua estabilização. Devido a este efeito, existe uma interferência na reorganização dos microtúbulos, o que acaba intervindo na função vital celular. Este parece ser o mecanismo fisiopatológico da Neuropatia Periférica Induzida por esta classe medicamentosa <sup>9</sup>.

Fatores de risco como idade avançada, Índice de Massa Corporal (IMC) elevada e pacientes com receptor de progesterona positivo apresentaram uma incidência elevada de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (NPIQ), sendo que a obesidade aumenta o risco e a gravidade da NPIQ <sup>10, 11</sup>.

Um estudo sobre o relato do sintoma de NPIQ, mostrou que as mulheres priorizam a efetividade do tratamento do que o sintoma em si, até que este afete significativamente o funcionamento físico. Neste mesmo estudo, 3 das 34 mulheres entrevistadas consideraram sub-notificar a NPIQ <sup>12</sup>. A escolaridade também mostrou ser um fator de risco preditor de sintomas de NPIQ, uma vez que quanto menor o grau de escolaridade, menor a chance desse sintoma ser relatado espontaneamente <sup>13</sup>.

A NPIQ afeta a qualidade de vida desses pacientes, implica diretamente na funcionalidade devido à dor, perda da sensibilidade, fraqueza muscular e parestesias <sup>14</sup>, o que traz sérias complicações para a realização das atividades da vida diária.

Ao revisar as possibilidades terapêuticas para controle do sintoma de NPIQ, um estudo analisou a terapia fria como prevenção em mulheres com câncer de mama, evidenciando a necessidade de ampliar estratégias preventivas. No estudo, não houve alterações significativas nas medidas de neuropatia ou dor em mãos e pés tratados e não tratados. Além disso, o abandono à crioterapia devido ao desconforto impediu a total compreensão dos possíveis benefícios potenciais desta prática <sup>15</sup>.

A terapia com laser de baixa intensidade tem demonstrado ser efetiva no controle analgésico da dor neuropática <sup>16</sup>. Estudos apontam a ação positiva da fotobiomodulação para induzir efeitos trófico-regenerativos, anti-inflamatórios e analgésicos em tecidos <sup>17</sup>. Especificamente em uso na NPIQ, cerca de 90% dos pacientes tiveram uma resposta clínica significativa de melhora dos sintomas com o seu uso <sup>18</sup>.

A Fotobiomodulação (FBM) caracteriza-se pelo uso de laser de baixa potência em tecidos, em que é possível produzir campos eletromagnéticos intensos de infravermelho. Uma vez absorvido pelo tecido, o laser poderá atuar em nível molecular, excitando elétrons e promovendo movimentação de cargas eletromagnéticas que pode provocar reações de bioestimulação ou bioinibição das reações químicas e fisiológicas deste tecido <sup>18</sup>.

A modalidade de fototerapia, utilizando laser de baixa intensidade tem demonstrado efeitos positivos em lesões do nervo periférico e reparo neuromuscular induzida por luz vermelha ou infravermelha <sup>19</sup>. O aumento da atividade bioquímica provocada pela aplicação da FBM melhora a recuperação morfológica do músculo, principalmente relacionado à atrofia progressiva devido a lesão nervosa, decorrente de Neuropatia Periférica grave <sup>20</sup>.

Tendo em vista o grande número de pacientes que apresentam neuropatia periférica induzida pelo Paclitaxel no tratamento do câncer de mama, e o quanto esse sintoma interfere na qualidade de vida e manutenção do tratamento oncológico, conforme descrito na literatura, este estudo tem por objetivo sintetizar o conhecimento sobre a utilização de fotobiomodulação para o tratamento de neuropatias periféricas induzidas por Paclitaxel, buscando evidências para melhor assistir pacientes em tratamento para o câncer de mama.

## **MÉTODO**

Trata-se de uma revisão integrativa (RI), visando a determinação de produções sobre o tema da utilização de FBM como finalidade de tratamento de

NPIQ, entre os anos de 2015 a 2020, período este escolhido pelos autores em função da natureza inovadora do tema e por trazer uma visão mais recente sobre o assunto. A escolha do método se deu pelo fato de ser uma importante ferramenta na sintetização das pesquisas disponíveis sobre a temática a ser estudada, sendo um instrumento válido para a prática baseada em evidências, principalmente para a enfermagem <sup>21</sup>.

Para nortear a pesquisa desta revisão integrativa e preservar o rigor metodológico, seguiu-se as etapas preconizadas para a realização deste tipo de estudo, sendo elas: 1) elaboração da pergunta norteadora; 2) busca ou amostragem na literatura; 3) coleta de dados; 4) análise crítica dos estudos incluídos; 5) discussão dos resultados e 6) apresentação da revisão integrativa <sup>21</sup>. Como primeira etapa do processo, estabeleceu-se como questão “Quais as evidências disponíveis, na literatura, sobre a utilização da laserterapia (FBM) para a diminuição dos sintomas de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (Paclitaxel) em mulheres com câncer de mama?”. Utilizou-se a estratégia PICO, acrônimo que descreve População (mulheres com câncer de mama em tratamento com Paclitaxel), Intervenção (Laserterapia/FBM), e Outcome (Neuropatia periférica Induzida por Quimioterapia), para elaborar a questão de pesquisa e a escolha dos descritores. Ressalta-se que para o elemento Controle ou Comparação, apesar de não estar implícito diretamente na pergunta norteadora, considerou-se tratamentos referentes a terapia medicamentosa, outras terapias complementares ou nenhum tratamento.

Para a realização da segunda etapa do processo de RI foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados *MEDLINE/PubMed*, *Embase* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) com os seguintes descritores: Neoplasias da mama (Breast Neoplasms), Paclitaxel, Terapia com luz de baixa intensidade (Low-Level Light Therapy) e Doenças do sistema nervoso periférico (Peripheral Nervous System Diseases). A estratégia de busca dos artigos foi realizada cruzando os descritores de duas formas: 1) Low-Level Light Therapy AND Peripheral Nervous System Diseases; e 2) Paclitaxel AND Peripheral Nervous System Diseases AND Breast Neoplasms.

Estabeleceu-se como critérios de inclusão para a primeira estratégia de busca estudos encontrados na íntegra, de qualquer natureza, com a utilização de FBM em animais ou humanos e que descrevessem os seus efeitos e eficácia. Como critérios de exclusão: quaisquer documentos não publicados como artigos, artigos com foco em lesões de nervos periféricos devido a cirurgias ou lesões acidentais, artigos com descrições em apenas um segmento de nervos lesionados ou com descrições muito restritivas a neuropatias de outras etiologias.

Já para a segunda estratégia de busca definiu-se como critério de inclusão os estudos encontrados na íntegra, de qualquer natureza, artigos que descrevessem incidência, prevalência e fatores de risco para NPIQ devido ao Paclitaxel, fisiopatologia da NPIQ, sintomas de NPIQ e terapias utilizadas como tratamento. Como critérios de exclusão, quaisquer documentos não publicados como artigos, e aqueles com foco em NPIQ não ocasionadas por Paclitaxel.

A pesquisa nas bases de dados ocorreu entre os meses de dezembro de 2020 e abril de 2021.

Assim, o Quadro 1 apresenta, para melhor visualização, as estratégias de busca utilizadas em cada base de dados e o número de artigos encontrados em cada situação.

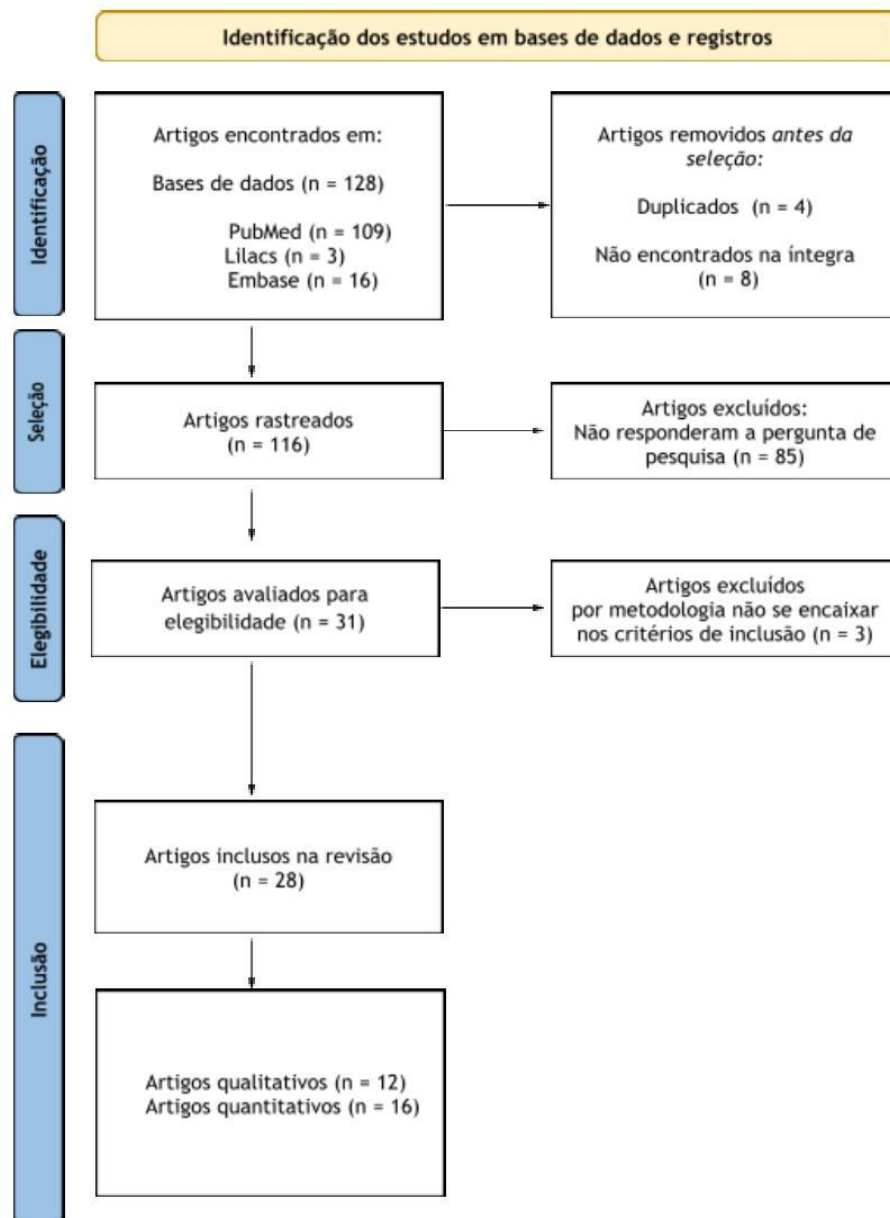
**Quadro 1** - Estratégia de busca nas bases de dados.

Fonte	Termos de Busca	Quantidade
LILACS	“Low-Level Light Therapy” AND “Peripheral Nervous System Diseases”	2
	“Paclitaxel” AND “Peripheral Nervous System Diseases” AND “Breast Neoplasms”	1
PUBMED	“Low-Level Light Therapy” AND “Peripheral Nervous System Diseases”	50

	“Paclitaxel” AND “Peripheral Nervous System Diseases” AND “Breast Neoplasms”	59
EMBASE	“Low-Level Laser Therapy” AND “Peripheral Neuropathy” AND “Paclitaxel” AND “Breast Tumor”	16

Além disso, elaborou-se um fluxograma do processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos, a partir da recomendação PRISMA identificado como Figura 1.

**Figura 1** - Fluxograma do processo de identificação, seleção, elegibilidade e inclusão dos estudos a partir da recomendação PRISMA.



Para as fases três e quatro, correspondendo à coleta de dados e análise crítica dos estudos incluídos, respectivamente, elaborou-se um formulário específico para este estudo, contendo as informações principais de cada artigo analisado, como: título do artigo, identificação de publicação, objetivo, metodologia, principais resultados e conclusões e, nível de evidência do estudo pesquisado. Todos os estudos incluídos na revisão foram categorizados quanto ao nível de evidência conforme a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine <sup>22</sup>.

A discussão deste estudo foi elaborada em tópicos, com base nos desfechos mais prevalentes nos artigos revisados sendo eles: a) Neuropatia Periférica Induzida por Paclitaxel, b) Tratamentos disponíveis para NPIQ e c) Fotobiomodulação e Neuropatia Periférica. Seguem os resultados e discussão do estudo, conforme a quinta fase do processo de RI. A apresentação do estudo que compõe a sexta etapa da RI se faz a seguir.

Como trata-se de uma Revisão Integrativa, não houve encaminhamento do projeto ao Comitê de Ética em Pesquisa, não necessitando de aprovação para tal. Entretanto, os preceitos éticos e garantia dos direitos autorais dos autores citados, foram respeitados.

## RESULTADOS

Encontrou-se 128 artigos como resultado da busca nas bases de dados, sendo excluídos 8 destes, antes da seleção por estarem duplicados, ou indisponíveis na íntegra. Dos 116 artigos selecionados, excluiu-se 85 por não responderem à questão de pesquisa. Foram elegíveis para leitura na íntegra, 31 artigos, e destes, 3 não corresponderam aos critérios de inclusão e exclusão. No total, considerou-se 28 artigos.

Dos vinte e oito artigos incluídos na revisão, vinte e sete foram publicados em inglês e somente um em português. Quanto ao país de origem dos estudos, treze foram provenientes dos Estados Unidos, seis do Brasil e dois do Irã. Austrália, Itália, Inglaterra, Israel, França, Coreia do Sul e Alemanha, com um estudo de cada país supracitado.

Em relação ao tipo de periódico de publicação dos artigos, quatorze estavam relacionados à oncologia e ao câncer, sete à laser, fotobiomodulação e fotobiologia, três à dor, dois ao Sistema Nervoso Periférico e neurofisiologia, um de ciências médicas e outro de qualidade de vida.

Quanto ao nível de evidência, quatro estudos são revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, três revisões sistemáticas de estudos de coorte, uma

revisão sistemática de caso-controle, dois estudos de ensaios clínicos controlados, dez estudos de coorte, dois estudos caso-controle e seis estudos observacionais de resultados terapêuticos.

Os resultados estão apresentados conforme os tópicos mais prevalentes encontrados nos artigos desta revisão, sendo o primeiro relacionado a **Neuropatia periférica induzida por Paclitaxel**. Entre os principais resultados encontrados nestes estudos, estão as características morfológicas da NPIQ relacionadas ao Paclitaxel, nos quais se evidenciou como principais desencadeadores da neuropatia a apoptose, o estresse oxidativo e a perturbação da morfologia do axônio (estudos 7 e 21) <sup>23,24</sup>. Seis estudos evidenciaram uma incidência maior de NPIQ em pacientes tratadas com Paclitaxel em comparação ao Docetaxel ou outras drogas neurotóxicas (estudos 9, 13, 14, 20, 22 e 24) <sup>25,26,27,28,29,30</sup>.

Encontrou-se na literatura referências a fatores de risco para o desenvolvimento da neuropatia periférica induzida por quimioterapia, entre elas a idade (estudos 1, 8, 14, 19 e 20) <sup>10,27,28,31,32</sup> e estado nutricional (estudos 1, 8, 14, 18 e 19) <sup>10,11,27,31,32</sup>. Outro estudo apresenta a raça como fator de risco para o desenvolvimento de NPIQ, em mulheres negras ou afro-americanas (estudo 24) <sup>30</sup>. Encontrou-se também, referência a baixa escolaridade como um entrave no auto-relato de sintomas da NPIQ (estudos 6 e 17) <sup>12,13</sup>

Com relação aos **tratamentos disponíveis para NPIQ**, estudos evidenciam poucas opções de enfrentamento a esta condição, entre eles a utilização de crioterapia (estudo 4) <sup>15</sup>, Duloxetina, Lamotrigina e Fotobiomodulação (FBM) (estudo 26) <sup>33</sup> e meditação e ioga (estudo 3) <sup>34</sup> como potenciais práticas integrativas e complementares (PICs) que promovem benefícios aos pacientes com NPIQ.

Por fim, os resultados relacionados a **utilização de FBM** apontam para a eficácia no uso do laser para tratamento dos sintomas de neuropatia periférica somatossensorial de diversas etiologias, incluindo a neuropatia diabética, por trauma e NPIQ (estudos 2, 5, 10, 11, 16, 23) <sup>18,20,35,36,37,38</sup>. Alguns estudos apresentam melhora da dor neuropática e produção de endorfina (estudos 5, 10 e 28) <sup>16,36,37</sup>. A irradiação do laser de baixa potência mostrou diminuição da apoptose e melhora da função celular (estudo 15) <sup>39</sup>, incluindo a isso a regeneração do nervo

lesado (estudo 16) <sup>20</sup>. Mesmo com estes apontamentos, encontrou-se a recomendação de mais estudos sobre a dosimetria indicada e protocolos a serem utilizados (estudo 25) <sup>40</sup>. De maneira geral, a utilização do laser de baixa intensidade para tratamento de sintomas decorrentes do câncer ou seu tratamento, mostrou-se segura (estudo 27) <sup>41</sup>.

O quadro 2 apresenta a caracterização dos estudos quanto ao delineamento da pesquisa (objetivo e método), os principais achados e as conclusões.

**Quadro 2** - Descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Título	Objetivo	Metodologia	Principais resultados e conclusões	NE
1. Age and the Risk of Paclitaxel-Induced Neuropathy in Women with Early-Stage Breast Cancer (Alliance A151411): Results from 1,881 Patients from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 40101 <sup>32</sup>	Complementar estudos que avaliam a relação direta entre neuropatia induzida por quimioterapia e idade avançada.	Estudo observacional prospectivo; investigou diferenças baseadas na idade, na neuropatia e avaliou o paclitaxel adjuvante (80 mg/m <sup>2</sup> uma vez por semana ou 175 mg/m <sup>2</sup> a cada 2 semanas) em pacientes com câncer de mama, a cada 6 meses durante 2 anos e, após, anualmente durante 15 anos.	1.226 eventos de neuropatia foram relatados em 65% do estudo. Em análises univariadas, apenas a neuropatia motora tinha maior diferença de incidência baseada na idade. Em análises multivariadas, esta associação não se mostrou estatisticamente significativa; outros pontos também não apresentaram estatísticas significativas. Em contraste, a obesidade foi associada com neuropatia. Assim, a idade avançada não pôde ser caracterizada como fator de risco independente para neuropatia periférica induzida por paclitaxel.	2C
2. Clinical effectiveness of low-level laser (LLL) treatment on peripheral somatosensory neuropathy <sup>35</sup>	Investigar o eficácia clínica do laser de baixa potência na melhora da neuropatia somatosensorial periférica.	Revisão de literatura de ensaios clínicos sobre o efeito do LLL na neuropatia somatosensorial periférica. Utilizou-se as bases de dados PubMed (Medline), Cochrane Library, Physiotherapy Evidence Database para a busca de artigos até Outubro	De 35 artigos encontrados nas bases de dados, foram escolhidos 10 a partir dos critérios estabelecidos. Na revisão dos dez artigos relatou-se a eficácia da aplicação do LLL na melhora de pacientes com neuropatia somatosensorial periférica, na maioria dos casos; os principais estudos analisados são a neuropatia causada por trauma, por polineuropatia resultante	1A

		de 2015. As palavras utilizadas nas bases de dados foram: (Low-Level Laser) AND (Peripheral neuropathy OR Hyperesthesia OR Hypoesthesia or Paresthesia OR Nerve injury OR Nerve trauma OR Neurosensory OR Sensory neuropathy OR Nerve conduction study OR Nerve conduction velocity	da diabetes, por síndrome do túnel do carpo, e por trauma de nervo periférico resultante e parestesia. O número de sessões de tratamento variou entre 6 e 21. O período de seguimento foi de 2 a 6 meses depois do tratamento. O uso do LLL pode ser uma terapia complementar no tratamento da neuropatia sensorial periférica.	
3. Clinical Practice Guidelines on the Evidence-Based Use of Integrative Therapies During and After Breast Cancer Treatment <sup>34</sup>	Fornecer informações práticas para médicos e pacientes a respeito de evidências que apoiem o uso de terapias integrativas aplicadas na clínica específica em pacientes com câncer de mama	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados publicados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2015. O processo seguiu os métodos estabelecidos pelo Institute of Medicine no desenvolvimento de diretrizes clínicas. As bases de dados pesquisadas foram: Embase, MEDLINE, PsychINFO e CINAHL	Esta revisão descreveu os achados em revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados que fornecem suporte para recomendação de terapias integrativas para melhora dos sintomas de pacientes com câncer de mama, sendo a maior evidência relacionada ao cuidado mente-corpo como yoga, meditação, técnicas de relaxamento e terapia com música. A utilização do laser de baixa potência restringiu-se a indicação para diminuição de linfedema pós cirúrgico de mama, apresentando grau de evidência ambíguo ou certeza moderada de que o benefício é pequeno.	1A
4. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy <sup>15</sup>	Avaliar a eficácia da crioterapia para prevenir a dor da neuropatia periférica induzida por paclitaxel em mulheres com	Estudo clínico randomizado controlado; Os participantes serviram como seu próprio controle pareado, com randomização da luva/meia resfriada para mão/pé dominante ou não	Apenas 24% dos participantes estavam disponíveis para questionários pós-quimioterapia. E por fim, não houveram diferenças significativas nas medidas de neuropatia ou dor entre mãos/pés tratados e não tratados. Assim, estratégias para	1B

	câncer de mama.	dominante, usado por 15 minutos antes, durante, e 15 minutos após a conclusão da infusão de paclitaxel. As medidas de desfecho incluíram o <i>Inventário de Sintomas de Dor Neuropática, o Inventário Breve de Dor e Testes Sensoriais Quantitativos</i> . Os dados foram medidos aproximadamente 2 semanas após a última infusão de paclitaxel e nas primeira, quinta, nona e última semana de tratamento.	prevenir a neuropatia periférica dolorosa são urgentemente necessárias, assim como muito mais pesquisas são necessárias para descobrir estratégias preventivas seguras e eficazes. Abandono do do tratamento por desconforto foi outra evidência do estudo.	
5. Effect of photobiomodulation therapy (808 nm) in the control of neuropathic pain in mice <sup>36</sup>	Investigar o efeito da fotobiomodulação em diferentes densidades de energia para controle de dor neuropática em ratos.	Foram utilizados 50 ratos, os quais foram divididos em 5 grupos: placebo, laser 10 J/cm <sup>2</sup> , laser 20 J/cm <sup>2</sup> , laser 40 J/cm <sup>2</sup> , e grupo fictício. Realizou-se a indução da neuropatia, e a fotobiomodulação foi realizada após 3 dias, com laser infravermelho com 808 nm de comprimento de onda. O período de FBM foi de 90 dias, com aplicações de três vezes na semana.	O método CCI foi utilizado como um modelo de dor experimental, induzida nos ratos, em que há a constrição crônica do nervo ciático, sem o seu rompimento. Para alívio da dor com a terapia de fotobiomodulação é necessário saber o tempo de aplicação e suas consequências; 18 e 37s se mostraram um tempo de aplicação eficaz para a analgesia. A fotobiomodulação 808 nm, atua positivamente na redução e controle de dor neuropática, observando que maior densidade de energia, como 20 e 40 J / cm <sup>2</sup> , e além disso, estimula maior produção de b-endorfina.	2B

<p>6. Evolução Clínica e Preditores da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia <sup>13</sup></p>	<p>Avaliar a evolução clínica dos pacientes expostos a tratamento antineoplásico potencialmente neurotóxico e identificar possíveis preditores clínicos e sociodemográficos para o desenvolvimento da NPIQ.</p>	<p>Trata-se de um estudo de coorte prospectiva. Avaliados 40 pacientes 1)antes de iniciar tratamento com quimioterapia, 2)entre 9 e 12 semanas de tratamento e 3)após 60 dias do término do tratamento (pctes paliativos, entre 21 e 24 semanas de tratamento).Para a avaliação da NPIQ, adotaram-se as seguintes estratégias: autorrelato de sintomas; exame clínico neurológico e avaliação utilizando o questionário de neurotoxicidade induzida por antineoplásicos (CINQ); um questionário validado para a população brasileira a partir de um estudo desenvolvido por Simão et al. Dos 40 pacientes, 63,6% eram mulheres com câncer de mama em tratamento com Paclitaxel</p>	<p>Em conclusão, a NPIQ é um problema prevalente em pacientes expostos a taxanos e oxaliplatina tanto durante quanto após a terapêutica com maior incidência entre seis e nove semanas de tratamento antineoplásico. A escolaridade de pacientes tratados em unidade ambulatorial de hospital público no Brasil mostrou ser preditora de sintomas auto relatados de NPIQ, uma vez que se evidenciou que quanto menor a escolaridade menor é a chance de o paciente relatar espontaneamente sintomas de NPIQ, o que pode sugerir a necessidade de implementação de instrumentos específicos objetivos validados para tal avaliação.</p>	<p>2B</p>
<p>7. Expression of mitochondrial dysfunction-related genes and pathways in paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors <sup>23</sup></p>	<p>Avaliar a expressão diferencial de genes e vias perturbadas entre sobreviventes de câncer de mama com e sem neuropatia periférica</p>	<p>Estudo de Coorte Prospectiva; A expressão gênica no sangue periférico foi testada usando RNA-seq. Genes expressos diferencialmente e vias associadas à disfunção mitocondrial foram identificados entre os</p>	<p>Nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada na dose cumulativa de paclitaxel recebida ou na porcentagem de pacientes que tiveram uma redução ou atraso da dose devido a NP. Cinco genes diferencialmente expressos e nove vias perturbadas foram associadas à disfunção mitocondrial</p>	<p>2B</p>

	induzida por paclitaxel.	sobreviventes que receberam paclitaxel e desenvolveram (n: 25) e não desenvolveram (n: 25) Neuropatia Periférica Induzida por Paclitaxel.	relacionada ao estresse oxidativo, homeostase do ferro, fissão mitocondrial, apoptose e autofagia.	
8. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer <sup>31</sup>	Avaliar a incidência, fatores de risco e padrão de prescrição de neuropatia periférica induzida por taxano recebendo tratamento farmacológico na prática do mundo real.	Estudo observacional retrospectivo; A amostra conta com 1629 pacientes com câncer de mama que receberam taxanos no Hospital Universitário Nacional de Seul de julho de 2012 até junho de 2014. Foram determinados incidência e preditores para NP tratada com medicamentos anti-neuropáticos para a dor durante o tratamento com taxano e o período de acompanhamento de 1 ano após a descontinuação dos taxanos. O padrão de prescrição de medicamentos anti-neuropáticos também foi analisado.	1/5 das pacientes com câncer de mama que foram tratadas com quimioterapia baseada em taxano experienciaram NP. Seus fatores de risco foram o uso de paclitaxel, idade avançada, excesso de peso e câncer metastático.	2C
9. Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors <sup>25</sup>	Explorar os sintomas de neuropatia periférica e fatores de risco associados entre sobreviventes de câncer de mama em pelo menos 2 anos após o diagnóstico.	Estudo observacional retrospectivo; Foi investigada a prevalência de dormência, formigamento e sintomas de anestesia relatados pelo paciente como um substituto para NP em sobreviventes de câncer de mama. Foram incluídos pacientes com câncer de mama em estágio	No geral, 17% relataram sintomas de NP de longo prazo após nenhuma quimioterapia, 20% quimioterapia sem taxano, 31% quimioterapia docetaxel e 44% quimioterapia com paclitaxel.	2C

		0-III, que completaram um questionário clínico em uma visita de sobrevivência que ocorreu 2 ou mais anos após o diagnóstico. Por fim, foi estimada a prevalência de NP e fatores de risco identificados.		
10. Low level laser therapy alters satellite glial cell expression and reverses nociceptive behavior in rats with neuropathic pain <sup>37</sup>	Examinar os efeitos da LLLT na sensibilidade à dor neuropática induzida em ratos.	Utilizou-se ratos Wistar machos nos estudos. A indução da dor neuropática foi produzida pela constrição do nervo ciático, por meio de um procedimento cirúrgico. Foram divididos em 5 grupos, nos quais 2 grupos receberam tratamento com laser GaAs, após 14 dias do procedimento cirúrgico, todo dia, por dez dias.	A dor neuropática iniciou 3 dias após a lesão por constrição crônica do nervo ciático, e estabilizou-se no 14º dia após. Foram realizadas 10 sessões de terapia com laser. Alguns parâmetros comportamentais foram relacionados com a condição neuropática. A LLLT foi efetiva na redução de dor neuropática, comparada à literatura.	3B
11. Low-level laser therapy modulates demyelination in mice <sup>38</sup>	Analisar os efeitos da LLLT na indução da desmielinização por cuprizone em camundongos.	Os camundongos foram distribuídos em três grupos. O laser foi aplicado por três dias consecutivos, totalizando 6 sessões nos grupos CTL e CPZL. Em cada sessão foi utilizado o laser de baixa energia Ga-Al-As (Gallium-aluminium-arsenide), 808 nm de comprimento de onda.	A terapia a laser de baixo nível (LLLT) se mostrou vantajosa na coordenação motora recuperação em camundongos desmielinizados, com a atenuação da desmielinização, estímulo na produção de células de oligodendrócitos e a modulação da microglia e astrócitos.	3B
12. Nerve conduction, circulating osteopontin and taxane-induced neuropathy in breast	Investigar o papel dos estudos de condução nervosa e do soro de medição de osteopontina	Estudo de coorte prospectivo; A amostra do estudo foi composta por 50 mulheres com câncer de mama tratadas com taxanos (docetaxel ou	Observou-se redução dos potenciais de ação sensorial peroneal sural e superficial em T1, com progressão em T2. Em contraste, um impacto significativo dos sintomas neuropáticos na	2B

cancer patients <sup>42</sup>	como um meio de estratificar o risco de desenvolver neuropatia periférica induzida por taxano.	paclitaxel). Elas foram avaliadas antes da quimioterapia (ponto de tempo T0) e acompanhadas em 1 (T1) e 3 (T2) meses com exames/escalas clínicas, questionários de qualidade de vida, estudos de condução nervosa e dosagens de osteopontina sérica.	qualidade de vida ocorreu apenas em T2.	
13. Patient-Reported and Clinician-Reported Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients With Early Breast Cancer: Current Clinical Practice <sup>26</sup>	Investigar a incidência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN) moderada a grave para regimes de quimioterapia comumente usados na prática clínica atual para o tratamento de pacientes com câncer de mama.	Estudo de coorte prospectivo; Os pacientes preencheram um <i>formulário de monitoramento de sintomas relatados pelo paciente</i> e os oncologistas preencheram um <i>formulário comum de critérios de eventos adversos</i> . Os relatórios de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia foram coletados prospectivamente durante as visitas de infusão agendadas regularmente ao longo da duração da quimioterapia.	A dose de quimioterapia foi reduzida em 52 pacientes (28%), sendo que em 15 foi devido à NP. A quimioterapia foi interrompida em 26 pacientes (14%), 8 por causa de NP. Relatos de NP moderada a grave foram maiores para paclitaxel em comparação com docetaxel. Artrite de pré-tratamento e/ou reumatismo e regimes contendo paclitaxel foram associados a maior gravidade de NP. Além disso, foi observada discrepância entre os relatos dos pacientes e as avaliações dos médicos.	2B
14. Persistent taxane-induced neuropathy in elderly patients treated for localized breast cancer <sup>27</sup>	Relatar a frequência e os fatores de risco de neuropatia persistente induzida por taxano entre idosos tratados para câncer de mama localizado e	Estudo de coorte prospectivo; A amostra incluiu todas as mulheres com mais de 65 anos tratadas entre 2001 e 2016 no Paul Strauss Regional Comprehensive Cancer Center com quimioterapia por taxano para câncer de mama localizado. Todos os casos incluídos foram	Entre os 302 pacientes incluídos, 21% e 9% desenvolveram NP persistente de grau 2 e 3, respectivamente. Dois pacientes morreram de complicações de NP de grau 3. Fatores de risco de Neuropatia persistente de grau 2 e superior incluíram idade, IMC e diabetes. NP persistente foi mais frequente com paclitaxel do que com docetaxel.	2B

	propor uma pontuação de prognóstico para ajudar os médicos a escolher o tratamento mais adequado em sua prática diária.	acompanhados por pelo menos 2 anos, sendo excluídos os óbitos por causas não relacionadas à NP.	Pacientes apresentando todos os quatro principais fatores de risco tiveram uma probabilidade de 97,2% de desenvolver sintomas de longo prazo contra 1,2% para pacientes que não apresentam fator de risco.	
15. Photobiomodulation therapy reduces apoptotic factors and increases glutathione levels in a neuropathic pain model <sup>39</sup>	Investigar a aplicação de LLL 600nm (terapia de fotobiomodulação) como estratégia para modular a dor neuropática induzida em ratos.	Estudo que seguiu etapas padrão single-blind; foi realizada a indução de dor neuropática em ratos. A laser terapia começou após um dia da cirurgia e continuou por duas semanas diariamente. Foi utilizado o laser CW Diode, com comprimento de onda de 660 nm.	O uso de LLL é capaz de reduzir a apoptose e prevenir a redução da glutathione. A terapia por fotobiomodulação aumenta os antioxidantes e melhora a atividade mitocondrial e função celular.; reduz a expressão do P2X3, mecanismo responsável pela dor neuropática.	2C
16. Photobiomodulation on Triple Treatment in Peripheral Nerve Injury: Nerve and Muscle Response <sup>20</sup>	Avaliar a eficácia do tratamento triplo com fototerapia a laser para dano do nervo periférico, e analisar o efeito da curta e longa irradiação de laser.	Estudo cego, randomizado e controlado. Foram utilizados 30 ratos fêmea Wistar. Foram divididos em três grupos para irradiação a laser.	A fototerapia a laser melhora recuperação morfológica no músculo, especialmente durante atrofia progressiva. O efeito do laser de tratamento triplo foi avaliado, com irradiação de três áreas: nervo periférico lesado, segmento correspondente de cordão espinhal e músculo correspondente. A irradiação de tratamento triplo de 780 nm por 7 min foi mais eficaz na promoção da regeneração total do nervo do que 3 min de irradiação.	1A
17. Reporting of paclitaxel-induced peripheral neuropathy symptoms to clinicians among women	Identificar mulheres que propositalmente sub-relataram neuropatia periférica	Estudo de coorte prospectivo; Entrevistas semiestruturadas foram realizadas com mulheres com câncer de mama que	As mulheres priorizaram a eficácia sobre NP até que o funcionamento físico fosse significativamente afetado, então nenhum paciente relatou subnotificação proposital de NP, no	2B

with breast cancer: a qualitative study <sup>12</sup>	induzida por quimioterapia (CIPN), junto com as razões para fazê-lo, e explorar fatores que capacitam ou dificultam a comunicação da CIPN aos médicos.	receberam paclitaxel, que tiveram um guia desenvolvido com base em fatores hipotetizados para influenciar a divulgação de efeitos colaterais para clínicos. As entrevistas foram gravadas, transcritas na íntegra e o conteúdo analisado tematicamente.	entanto, três mulheres admitiram ter considerado notificar. Assim, concluiu-se que, apesar da falta de evidências de retenção de NP, as mulheres consideraram a eficácia e a toxicidade do tratamento com paclitaxel, bem como crenças sobre o tratamento e a NP, e relação com a equipe oncológica ao decidir se deve relatar os sintomas.	
18. Risk factors for the development of paclitaxel induced neuropathy in breast cancer patients <sup>11</sup>	Avaliar o desenvolvimento de neuropatia induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama tratados com paclitaxel e explorar fatores que predispõem as mulheres ao desenvolvimento de neuropatia.	Estudo de coorte prospectivo; Foram avaliados dados demográficos e laboratoriais de 61 mulheres com câncer de mama antes da exposição ao paclitaxel para explorar os fatores de risco para NP. A neuropatia foi avaliada com base na versão reduzida do Total Neuropathy Score © (rTNS) no início da quimioterapia e 4 meses após o início.	Uma análise multivariada identificou preditores com a associação mais forte com uma mudança em rTNS. Albumina sérica, dose de paclitaxel e área de superfície corporal foram significativamente associadas ao agravamento da neuropatia. Além disso, observou-se que o mau estado nutricional e a obesidade aumentam o risco de neuropatia induzida pelo paclitaxel.	2B
19. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer <sup>10</sup>	Descobrir os possíveis fatores de risco para neuropatia periférica induzida por paclitaxel.	Estudo clínico randomizado controlado; A amostra contou com pacientes com câncer de mama em tratamento quimioterápico com paclitaxel. A eficácia dos ácidos graxos ômega-3 na prevenção e na redução da gravidade de NP induzida por paclitaxel foi avaliada, de forma que o método de medição utilizado foi	Cinquenta e sete pacientes com câncer de mama foram investigadas em relação a NP: a idade foi significativa e independentemente associada ao risco; o índice de massa corporal e a área de superfície corporal tiveram associação significativa com a severidade; também, a área de superfície corporal mostrou uma associação significativa com o risco; a incidência e a gravidade foram, independentemente, muito mais pronunciadas no	1B

		o Total Neuropathy Score © (rTNS). Todas as análises foram realizadas ajustando para efeito de intervenção. A associação entre idade, IMC, BSA, grau patológico, biomarcadores moleculares e NP foi avaliada.	receptor de progesterona positivo.	
20. Risk of Incident Claims for Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Among Women with Breast Cancer in a Medicare Population <sup>28</sup>	Comparar a ocorrência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN) por diferentes agentes quimioterápicos recebidos para explicar a heterogeneidade de risco de CIPN entre pacientes com câncer de mama.	Estudo de coorte retrospectiva; Foram examinados preditores de NP entre 11.149 mulheres de 66 anos ou mais com câncer de mama em estágio AJCC II-IV (e sem diagnóstico de câncer secundário ou neuropatia preexistente) que receberam quimioterapia.	No geral, o risco surgiu ± 3 meses após o início da quimioterapia e aumentou ao longo de 1 ano. O paclitaxel como parte da terapia de primeira linha aumentou o risco de NP 2,7 vezes em relação aos agentes não neurotóxicos. E conclui-se que a taxa de incidência de NP foi maior para mulheres que, no momento do diagnóstico, eram relativamente mais jovens, no estágio AJCC II e III, e tinham menos comorbidades, mas não diferia por raça/etnia ou nível de pobreza.	2B
21. Signaling pathways and gene co-expression modules associated with cytoskeleton and axon morphology in breast cancer survivors with chronic paclitaxel-induced peripheral neuropathy <sup>24</sup>	Avaliar se a expressão gênica diferencial e os padrões de co-expressão nessas vias estão associados com neuropatia periférica induzida por paclitaxel.	Estudo de coorte exploratória; Vias de sinalização e módulos de co-expressão gênica associados ao citoesqueleto e morfologia do axônio foram identificados entre os sobreviventes que receberam paclitaxel e desenvolveram (n = 25) ou não (n = 25) NP induzida. Esses pacientes foram a amostra para o estudo.	A análise de impacto da via identificou quatro vias de sinalização relacionadas à morfologia do citoesqueleto e axônio significativamente perturbadas. A análise ponderada da rede de co-expressão de genes identificou três módulos, sendo que um foi associado à adesão ao grupo de neuropatia periférica induzida por paclitaxel. A análise funcional descobriu que este módulo estava associado a quatro vias de sinalização e duas anotações de ontologia relacionadas ao	2B

			citoesqueleto e à morfologia dos axônios.	
22. Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Objective and Subjective Comparison Between Paclitaxel and Docetaxel in Patients With Breast Cancer <sup>29</sup>	Comparar neuropatia periférica induzida por taxano (TIPN) entre docetaxel e paclitaxel em pacientes com câncer de mama e examinar a consistência de medição de TIPN entre pesquisadores e pacientes.	Estudo observacional retrospectivo; Dados secundários foram analisados e incluiu-se 64 pacientes com câncer de mama de dois hospitais universitários em Taiwan. Neuropatia Periférica Induzida por Taxano objetiva e subjetiva foram medidas.	O estudo indicou que o grupo tratado com paclitaxel apresentou maior prevalência e gravidade na NP objetiva do que aqueles do grupo do docetaxel. No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada na NP subjetiva entre os dois grupos. Além disso, as neuropatias sensoriais e motoras foram altamente detectadas e relatadas entre os pacientes que estavam passando por tratamento com taxano.	2C
23. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial <sup>18</sup>	Avaliar os efeitos da fotobiomodulação em pacientes com neuropatia periférica induzida por quimioterapia.	Estudo randomizado; Pacientes recrutados em uma Clínica Oncológica Ginecológica da Universidade de Minnesota. Os adultos os quais reportaram neuropatia periférica com histórico de tratamento quimioterápico, foram distribuídos em grupos: fotobiomodulação e placebo.	Setenta pacientes foram recrutados entre abril de 2014 e maio de 2015. Trinta foram atribuídos ao grupo FBM e 40 foram atribuídos ao grupo placebo. Não houve complicações observadas entre os pacientes tratados com FBM. Um paciente do grupo de controle experimentou uma queimadura superficial, mas tolerou o restante do tratamento sem efeito. A FBM complementada com fisioterapia não teve maior efeito que a FBM sozinha. A FBM tem grande efeito na diminuição significativa dos sintomas neuropáticos.	1A
24. The prevalence and pattern of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women	Descrever prevalência, gravidade e risco de neuropatia periférica	Estudo observacional retrospectivo; Mulheres previamente tratadas com quimioterapia à base de taxano para câncer de mama em	73,0% dos pacientes relataram NP. Os escores médios do QLQ-CIPN20 para as subescalas sensorial, motora e autonômica foram 18.9, 18.6 e 17.1, respectivamente. Assim,	2C

<p>with breast cancer receiving care in a large community oncology practice<sup>30</sup></p>	<p>induzida por quimioterapia e seu impacto na qualidade de vida de mulheres tratadas para câncer de mama em uma grande comunidade de prática oncológica nos EUA.</p>	<p>estágio inicial completaram Questionários de Qualidade de Vida (QLQ) da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer, incluindo o QLQ-C30, o QLQ-BR23 e o QLQ-CIPN20. As subescalas foram pontuadas de 0 a 100, sendo que pontuações mais altas indicam maior gravidade dos sintomas. Hipóteses pré-especificadas foram testadas.</p>	<p>concluiu-se que NP afeta significativamente a função e a qualidade de vida. Além disso, não foi associada à idade, índice de massa corporal, diabetes ou dosagem cumulativa de quimioterápico, mas era maior para mulheres negras ou afro-americanas. Também, o comprometimento sensorial de NP foi ligeiramente maior para pacientes tratados com paclitaxel em comparação com docetaxel.</p>	
<p>25. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the literature<sup>40</sup></p>	<p>Revisão de literatura com vistas a demonstrar evidências científicas disponíveis que apoia ou contra-indica a utilização de LLLT no campo de cuidados de suporte a paciente com câncer de mama</p>	<p>Busca na base de dados BubMed, usando os termos: Blow-level light therapy^ or Bphotobiomodulation therapy^ sozinha ou em combinação com os seguintes termos: breast cancer,^ oral mucositis,^ radiodermatitis,^ lymphedema,^ osteonecrosis of the jaw,^ and chemotherapy-induced peripheral neuropathy.^</p>	<p>Avaliação de 2 estudos específicos com uso de FBM para NPIQ e em que ambos mostraram-se promissores para diminuição de dor e alodinia por frio, e evidenciando a utilização de FBM como promissora para a prevenção de NPIQ e sugere mais estudos clínicos randomizados com pacientes com câncer de mama a fim de esclarecer incertezas sobre o falta de consistência entre os parâmetros do laser usados e tipo de protocolo de laser ou LED e inclusive estudos sobre o comportamento do tumor e segurança da utilização do laser em pacientes com câncer</p>	<p>3A</p>
<p>26. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and</p>	<p>Fornecer uma revisão sistemática abrangente para todos os tratamentos disponíveis para NPIQ;</p>	<p>Busca de artigos em base de dados: Pubmed, Scopus, the Cochrane Library, e ClinicalTrials.gov fno período de</p>	<p>Foram evidenciados na literatura 1288 estudos relevantes, destes 117 foram examinados em detalhes e 35 estudos entraram pelos critérios de elegibilidade do estudo. Os estudos descreveram um</p>	<p>2A</p>

Recommendations <sup>33</sup>	avaliar os pontos fortes e fracos de cada estudo e fornecer recomendações com base em evidências	Janeiro 1990 até September 2017. Os estudos incluíam tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos como tipo de intervenção. Foram realizadas as análises de nível de evidência dos artigos	total de 26 opções de tratamento para a NPIQ. 3 com recomendação de benefício moderado, Duoloxetina, lamotrigina e FBM. Relacionado ao uso LLLT ou FBM, foi considerada de benefício moderado com base na revisão de evidências. Mais pesquisas sobre o tratamento NPIQ são necessárias com tamanhos de amostra maiores, acompanhamento de longo prazo, medições de resultados padronizados e tempo de tratamento padronizado.	
27. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review <sup>41</sup>	O objetivo da presente revisão sistemática foi avaliar o atual literatura sobre a segurança tumoral do uso de PBMT na prevenção e / ou tratamento de complicações relacionadas às terapias antineoplásicas. Os resultados conflitantes sobre os efeitos do laser nas células cancerosas, o falta de estudos clínicos prospectivos em humanos projetados para investigar a segurança de	Revisão Sistemática de estudos científicos em base de dados: Embase, PubMed e Scopus, com a busca por palavras-chaves :“low-level laser therapy”, “photobiomodulation”, “oral mucositis”, “lymphedema”, “radiodermatitis”, “xerostomia”, “hyposalivation”, “trismus”, “peripheral neuropathy”, and “osteonecrosis”. Após aplicar critérios de inclusão e exclusão, foram analisados 27 artigos	Com base nos resultados desta revisão sistemática, sugere-se que o uso de TFBM para prevenir e / ou tratar complicações associadas ao tratamento do câncer é seguro. Estudos futuros usando aplicação de protocolos semelhantes de TFBM e com acompanhamento de longo prazo são necessários para confirmar a segurança do uso de PBMT em pacientes com câncer. Além disso, mais estudos prospectivos com acompanhamento de longo prazo são necessários para apoiar os achados da presente revisão.	2A

	TFBM em pacientes com câncer, e o aumento do uso de TFBM levantaram a questão de se o TFBM pode ser considerado seguro			
28. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: A systematic review <sup>16</sup>	Revisar na literatura sobre o uso de LLLT na dor neuropática a fim de estabelecer uma “janela terapêutica” para esse tratamento.	Revisão sistemática de literatura, com busca nas bases de dados Medline / PubMed, Lilacs, Embase, Scielo, Scopus com artigos publicados até abril de 2016, utilizando-se a estratégia PRISMA. Foram selecionados estudos clínicos randomizados e experimentais que utilizavam a LLTP como o principal recurso para o tratamento de dor neuropática.	Foram selecionados 14 artigos. Foi possível estabelecer alguns parâmetros como potência, densidade da energia, tipo de laser. Os diferentes tipos de comprimento de onda do laser influenciam na melhora da analgesia. LLLT no tratamento da dor neuropática tem efeitos positivos no controle da analgesia.	2A

## DISCUSSÃO

Optou-se por discutir os tópicos mais prevalentes dos artigos desta revisão.

### Neuropatia periférica induzida por Paclitaxel

A fisiopatologia da neuropatia periférica induzida por Paclitaxel não é completamente conhecida, mas os achados corroboram com a literatura na qual aponta a utilização de taxanos associada a degeneração e interferência no transporte axonal <sup>43,44</sup>. Os efeitos danosos do estresse oxidativo estão principalmente ligados à formação de radicais livres que levam ao envelhecimento e à morte celular <sup>45,46</sup>. A ação do Paclitaxel acontece nos microtúbulos e não no

DNA ou RNA como muitas drogas quimioterápicas<sup>47</sup>. Os microtúbulos celulares são responsáveis por darem forma à célula, e durante a divisão celular, há necessidade de equilíbrio entre a associação e dissociação de tubulina, garantindo que o processo ocorra de forma estável<sup>48</sup>. Devido a essas características descritas, o paclitaxel mostra-se como um potente agente neurotóxico, sendo potencialmente causador de NPIQ.

Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento de NPIQ, a idade avançada é citada nos estudos 8, 14 e 19<sup>10,27,31</sup>, entretanto estabelece-se um impasse quanto à idade e taxano, porque a idade avançada é um fator de risco conhecido para a incidência de câncer de mama bem como este medicamento provoca NPIQ, o que pode ter estabelecido uma relação entre ambos<sup>49</sup>. Dois outros estudos apontaram não haver relação da NPIQ com a idade avançada (estudo 1)<sup>32</sup> e uma prevalência maior de NPIQ em pacientes mais jovens (estudo 20)<sup>28</sup>. Aqui, evidenciamos um desfecho distinto dos demais, por apresentar resultados diferentes dos estudos encontrados. O estado nutricional teve impacto como fator preditor e de gravidade da NPIQ (estudo 18)<sup>11</sup> e a obesidade ou índice de massa corporal elevada foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento da NPIQ (estudos 1, 8, 14 e 19)<sup>10,27,31,32</sup>. Um estudo realizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), ressalta que pacientes em estado nutricional de obesidade tiveram 2 vezes maior risco de desenvolver NPIQ, de forma mais precoce e mais grave, correlacionando o aparecimento deste sintoma com as pacientes deste perfil nutricional<sup>50</sup>. A relação entre peso elevado e a NPIQ parece estar associada às condições de saúde que a obesidade predispõe, como diabetes e dislipidemia. Também está relacionado ao fato de pacientes obesos terem uma área de superfície corpórea maior, aumentando assim a dose do medicamento quimioterápico<sup>51</sup>. Contudo, os parâmetros clínicos e sociodemográficos por si só podem não influenciar o desenvolvimento de NPIQ, estando este mais relacionado a utilização de um agente quimioterápico ao qual o paciente foi exposto e seu respectivo potencial neurotóxico<sup>52</sup>.

Em contrapartida, um estudo com 126 mulheres nos Estados Unidos não mostrou associação com idade, doenças crônicas preexistentes ou estado

nutricional, porém observou relação com a raça, evidenciando uma maior incidência de NPIQ em mulheres negras ou afro-americanas (estudo 24) <sup>30</sup>. A mortalidade de mulheres negras também é maior se comparada à população branca com a mesma patologia, o que leva a crer que as diferenças socioeconômicas podem influenciar essa correlação, bem como a iniquidade de acesso ao tratamento enfrentada pelas mulheres negras <sup>53</sup>. Quando comparadas às mulheres negras, apresentam menor escolaridade, menor acesso à exames diagnósticos, portanto, maior risco de não terem sido avaliadas para a detecção precoce do câncer de mama. Sendo assim, a variável raça/etnia pode ser um marcador demográfico de desigualdade, estando as mulheres negras em estado de maior vulnerabilidade econômica, social e de atendimento à saúde <sup>54</sup>.

Seis estudos evidenciaram uma incidência maior de NPIQ em pacientes tratadas com Paclitaxel em comparação ao Docetaxel ou outras drogas neurotóxicas (estudos 9, 13, 14, 20, 22 e 24) <sup>25,26,27,28,29,30</sup>. Devido a ação do Paclitaxel, os microtúbulos tornam-se não funcionais, inibindo a dinâmica usual de reorganização da sua rede, primordial no estabelecimento das funções celulares <sup>47</sup>. Acredita-se que este processo leve a indução de neuropatia periférica induzida por este medicamento. Também houve evidência de impacto significativo na função e qualidade de vida dos pacientes que apresentaram NPIQ relacionada ao Paclitaxel (estudos 12 e 24) <sup>30,42</sup>, sendo o comprometimento sensorial o mais afetado, com impacto considerável ocorrido no período de 3 meses, após o início do tratamento com Paclitaxel (estudos 12 e 6) <sup>13,42</sup>. A NPIQ causa prejuízo e sérias limitações aos pacientes, o que reflete diretamente na qualidade de vida, ocasionando déficit na execução das atividades diárias, nas relações de trabalho, sociais, familiares e de lazer <sup>55</sup>.

O auto-relato do sintoma de NPIQ (estudos 6 e 17) <sup>12,13</sup> fica comprometido devido a subnotificação da queixa frente aos benefícios do tratamento, o que leva as mulheres tratadas com Paclitaxel, a relatarem os sintomas mais tardiamente. Outra questão apontada é que a escolaridade se mostrou fator preditor de sintomas auto-relatados da NPIQ, evidenciando que o relato espontâneo dos sintomas é diretamente proporcional à escolaridade <sup>13</sup>.

## Tratamentos disponíveis para NPIQ

Apenas três artigos (estudos 3, 4 e 26) <sup>15,33,34</sup> trouxeram em seu contexto, o conteúdo relacionado a tratamentos disponíveis para a NPIQ. Um dos estudos tratava-se de um ensaio clínico randomizado, que avaliou a eficácia da crioterapia durante a infusão de Paclitaxel, em um grupo de mulheres comparado ao grupo controle sem intervenção. Este estudo não demonstrou diferenças significativas nas medidas de neuropatia periférica ou dor em mãos e pés dos pacientes tratados e não tratados com essa terapêutica (estudo 4) <sup>15</sup>. Uma questão importante a se ressaltar deste tratamento para NPIQ é o abandono do estudo por desconforto causado pela crioterapia. Apesar de bem difundida a sua utilização em lesões musculares, a aplicação desta prática em lesões nervosas periféricas são escassas na literatura, de forma a não haver discussões suficientes a respeito da sua eficácia <sup>56</sup>.

Outra revisão sistemática descreveu um total de 26 opções de tratamento para a NPIQ encontradas na literatura. Dentre estes, 3 mostraram recomendação de benefício moderado na utilização da Duloxetina, Lamotrigina e Fotobiomodulação. O estudo sugere um acompanhamento a longo prazo com um tamanho maior de amostra, utilizando um tempo de tratamento padronizado (estudo 26) <sup>33</sup>. Outras terapias são descritas como suporte para tratamento dos efeitos colaterais da quimioterapia no câncer de mama, algumas envolvendo corpo e mente como meditação e ioga (estudo 3) <sup>34</sup>. Toque terapêutico, massoterapia, reiki, musicoterapia, aromaterapia, acupressão e reflexologia são algumas das práticas integrativas e complementares (PICs) utilizadas por enfermeiros, para minimizar efeitos adversos de pacientes com câncer, abrangendo o nível físico (como náusea, vômito e fadiga), psicológico (depressão e insônia) e emocional (mudança de hábitos de vida prejudiciais à saúde) <sup>57</sup>. A qualidade de vida da mulher após o diagnóstico do câncer de mama nos primeiros anos, tende a ser mais afetada que a longo prazo, evidenciado a importância do suporte emocional nos primeiros anos de diagnóstico e ampliação da expertise de terapias integrativas para o alívio dos sintomas da doença e do tratamento <sup>58</sup>. Efeitos como alívio do

estresse, da ansiedade e da angústia promovidas pela utilização de PICs, alívio da dor, melhora do humor e redução de efeitos adversos causados pelos medicamentos contra o câncer (como calorão, insônia e fadiga) são exemplos da melhora na qualidade de vida dos pacientes oncológicos<sup>59</sup>. A utilização da FBM para diminuição de linfedema pós esvaziamento axilar apresenta evidências de recomendação moderada ou benefício reduzido. Terapias não farmacológicas para tratamento da NPIQ são descritas na literatura, porém um fator limitante é a escassez de estudos para comprovar a sua eficácia<sup>14</sup>.

### **Fotobiomodulação e neuropatia periférica**

A utilização de Fotobiomodulação tem sido indicada para tratamento de Neuropatia Periférica, inclusive enfatizando a eficácia em diversos estudos para tratamento de neuropatia somatosensorial periférica de diversas etiologias como NPIQ, neuropatia diabética, neuropatia por lesão compressiva, neuropatia por trauma, síndrome do túnel do carpo, desmielinização, atrofia progressiva e paresia. A irradiação do laser pontual em média de 2 a 4 meses, no comprimento de onda médio de 780nm (estudos 2, 5, 10, 11, 16 e 23)<sup>18,20,35,36,37,38</sup>, dá crédito à utilização da terapêutica na NPIQ. A Polineuropatia periférica pode ser induzida por medicamentos, estando o Paclitaxel na lista de medicamentos neurotóxicos a desenvolver este tipo de patologia<sup>60</sup>.

Evidencia-se também nos estudos, que o tempo de aplicação do laser, a energia e o comprimento de onda adequados têm demonstrado resposta positiva para alívio da dor neuropática, bem como a produção de endorfina (estudos 5, 10 e 28)<sup>16,36,37</sup>, o que é possível pois o emprego da luz na faixa de espectro vermelho e infravermelho contribui na recuperação de lesões que se explica pelo estímulo do aumento de componentes que garantem a integridade dos tecidos, induzidos pela terapia luminosa<sup>61</sup>. A eficácia da terapia de FBM infravermelha tem efetividade na diminuição da dor e seu efeito analgésico<sup>62</sup>, além de recuperação da coordenação motora e atenuação da desmielinização, modulação da microglia e astrócitos, e a produção de oligodendrócitos (estudo 11)<sup>38</sup>, o que mostra uma resposta positiva frente à lesão nervosa periférica.

A estimulação intensa dos neurônios devido a presença de glutamato, propicia a entrada de cálcio na célula, o que ativa inúmeras enzimas, levando a morte celular. A abundância de cálcio celular motiva a disfunção mitocondrial gerando a formação de radicais livres. Esses mecanismos estão envolvidos na morte neuronal <sup>63,64</sup>. O ponto positivo da FBM está na capacidade que esta terapêutica oferece na redução da apoptose e na prevenção da diminuição da glutatona, bem como aumento de antioxidantes e melhora da função celular (estudo 15) <sup>39</sup>, sendo a irradiação do laser no nervo periférico lesado, eficaz na promoção da sua regeneração (estudo 16) <sup>20</sup>. Existe recomendação para utilização de antioxidantes naturais e sintéticos para o tratamento da neuropatia periférica, porém ressaltando que medicamentos que contenham antioxidantes devem ser criteriosamente avaliados, já que não há dados suficientes na literatura, sobre a segurança de seu emprego <sup>46</sup>.

A comparação da FBM e placebo evidenciou melhora significativa dos sintomas neuropáticos sem a presença de complicações como dor, queimadura ou desconforto nos pacientes submetidos a FBM (estudo 23) <sup>18</sup>. O domínio físico da qualidade de vida é muito afetado durante o tratamento de quimioterapia <sup>65</sup>, tendo relatos de dor e fadiga como obstáculos para a realização das atividades de vida diária.

Existe recomendação de realização de estudos clínicos randomizados utilizando FBM em pacientes com câncer de mama, para esclarecer incertezas sobre a falta de consistência entre os parâmetros do laser e o tipo de protocolo a ser utilizado (estudo 25) <sup>40</sup>, tratando-se de mais uma limitação evidenciada neste estudo, contudo, a utilização da FBM para o tratamento das complicações como dor, linfedema, perda da qualidade de vida, e influência negativa nas atividades de vida diárias <sup>66</sup>, associadas ao tratamento do câncer, mostrou-se segura de forma geral (estudo 27) <sup>41</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo reitera a pertinência e contribuição do método de Revisão Integrativa na identificação de evidências disponíveis na literatura acerca da utilização da FBM em NPIQ. Apesar de certas fragilidades no que se refere a tamanho amostral e falta de dados mais robustos relacionados ao protocolo ideal de intervenção, os estudos apontam a terapêutica com laser como efetiva para o controle dos sintomas de NPIQ.

Apesar de não haver um consenso entre os autores com relação à idade, peso e etnia como fatores de risco para o desenvolvimento da NPIQ, o Paclitaxel demonstrou ser o principal agente causador da neurotoxicidade, o que leva a pensar com urgência em estratégias de enfrentamento destes sintomas apresentados por mulheres em tratamento do câncer de mama, pela equipe de saúde.

Desta forma, os benefícios evidenciados pela terapêutica de FBM nas Neuropatias Periféricas correspondem ao suprimento da demanda que o dano do Paclitaxel expõe ao nervo periférico, proporcionando recuperação destas deteriorações.

Os resultados da RI atenderam ao objetivo do estudo de sintetizar o conhecimento existente na literatura acerca da utilização de Fotobiomodulação para o tratamento da NPIQ, demonstrando a recomendação desta terapêutica.

Vislumbra-se a necessidade de mais estudos clínicos randomizados com vistas a trazer maiores evidências para a utilização da FBM em NPIQ. Este estudo mostrou as evidências do efeito positivo do laser sobre as células de nervos periféricos, melhorando os sintomas da NPIQ e a qualidade de vida das pacientes em tratamento para o câncer de mama, com exposição ao Paclitaxel.

## **DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES**

Nada a declarar.

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

A pesquisa não recebeu financiamento para a sua realização.

## CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram na concepção e no desenho do trabalho; na aquisição, análise e interpretação dos dados da pesquisa; na redação e na revisão crítica com contribuição intelectual; e na aprovação final da versão para publicação.

## REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Estatísticas de câncer [Internet]. Rio de Janeiro, RJ; 2020. [Acesso em 14 Nov de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
2. Ministério da Saúde (BR). Conceito e Magnitude do câncer de mama [Internet]. Rio de Janeiro, RJ; 2020. [Acesso em 14 Nov 2020 ]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>.
3. Andrade AMGMC, Rocha CHL, Barbalho DM, Silva DFR, Siqueira GSM, Neto JNM, Santos M, Sousa RB, Corrêa TS. Câncer de Mama [Internet]. Diretrizes Oncológicas; 2018. [Acesso em 21 Fev 2021 ]. Disponível em: [https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncologicas\\_separata\\_Mama.pdf](https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncologicas_separata_Mama.pdf).
4. Corrêa TS, Barbalho DM, Neto JNM, De Siqueira GSM, Santos M. Câncer de Mama - adjuvância e neoadjuvância [Internet]. Diretrizes Oncológicas; 2018 [Acesso em 21 Fev 2021]. 2(6):85-116. Disponível em: [https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2\\_Parte6.pdf](https://diretrizesoncologicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte6.pdf).
5. De Andrade DAP, Zucca-Matthes G, Vieira RAC, De Andrade CTAE, Costa AM, Monteiro AJC et al . Quimioterapia neoadjuvante e resposta patológica: coorte retrospectiva [Internet]. São Paulo: Einstein; Dez 2013 [Acesso em 01 Mar 2021].

11(4):446-450. Disponível em:  
[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1679-45082013000400007  
&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082013000400007&lng=en).

6. Testa L, Mano MS. Quimioterapia em câncer de mama [Internet]. São Paulo: Rev Bras Mastologia; 2010. [Acesso em 01 Mar 2021 ]. 20(4):190-198. Disponível em:  
[https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/Mas\\_v20n4\\_190-198.pdf](https://www.mastology.org/wp-content/uploads/2015/06/Mas_v20n4_190-198.pdf).

7. Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2012.

8. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, Colvin LA, Fallona M. Incidência, prevalência e preditores de neuropatia periférica induzida por quimioterapia: uma revisão sistemática e meta-análise. Rev PAIN; Set 2014 [Acesso em 21 Fev 2021]; 155(12):2461-2470. Doi: 10.1016/j.pain.2014.09.020.

9. Simão DAS, Murad M, Martins C, Fernandes VC, Captein KM, Teixeira AL. Neuropatia periférica induzida por quimioterapia: revisão para a prática clínica. Rev. dor; 2015 Sep [Acesso em 21 Fev 2021]; 16(3):215-220. Doi: 10.5935/1806-0013.20150043.

10. Ghoreishi, Z., Keshavarz, S., Asghari Jafarabadi, M. et al. Risk factors for paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer. BMC Cancer; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 18,958. Doi: 10.1186/s12885-018-4869-5.

11. Robertson J, Raizer J, Hodges JS, Gradishar W, Allen JA. Risk factors for the development of paclitaxel-induced neuropathy in breast cancer patients [Internet]. J Peripher Nerv Syst; Jun 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 23(2):129-133. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696771/>.

12. Salgado TM, Quinn CS, Krumbach EK, Wenceslao I, Gonzalez M, Reed HL, Syverson JG, Etz RS, Vangipuram K, Barker MR, Henry NL, Farris KB, Hertz DL. Reporting of paclitaxel-induced peripheral neuropathy symptoms to clinicians among women with breast cancer: a qualitative study [Internet]. Support Care Cancer; Set 2020 [Acesso em 01 Mar 2021]. 28(9):4163-4172. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31897779/>.

13. Simão DA da S, Abreu MNS, Gomez RS, Oliveira LD de, Souza RS, Silva TMR da, Teixeira AL. Evolução Clínica e Preditores da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia [Internet]. Rev. Bras. Cancerol; Ago 2019 [Acesso em 18 Jan 2021]; 65(2):e-04392. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/392>.
14. Henrique GCF, Ferreira TTC, Silva APA, Santos IBVM, Oliveira ECF, Souza VLM. Intervenções não farmacológicas no tratamento da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia. Revista Eletrônica Acervo Saúde; 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. (28). Doi: 10.25248/reas.e1029.2019.
15. Griffiths, C., Kwon, N., Beaumont, JL et al. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Support Care Cancer; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 26, 3461-3469. Doi: 10.1007/s00520-018-4199-9.
16. Andrade AL, Bossini PS, Parizotto NA. Use of low level laser therapy to control neuropathic pain: A systematic review [Internet]. J Photochem Photobiol B; Nov 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 164:36-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639607/>.
17. Piva JAAC, Abreu EMC, Silva VS, Nicolau RA. Effect of low-level laser therapy on the initial stages of tissue repair: basic principles. An. Bras. Dermatol; 2011. [Acesso em 01 Mar 2021]. 86(5):947-54. Doi: 10.1590/S0365-05962011000500013.
18. Argenta PA, Ballman KV, Geller MA, Carson LF, Ghebre R, Mullany SA, et al. The effect of photobiomodulation on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A randomized, sham-controlled clinical trial. Gynecologic oncology; 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 144:1. Doi: 10.1016/j.ygyno.2016.11.013.
19. Andreo L, Soldera CB, Ribeiro BG, de Matos PRV, Bussadori SK, Fernandes KPS, Mesquita-Ferrari RA. Effects of photobiomodulation on experimental models of peripheral nerve injury [Internet]. Lasers Med Sci; Dez 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 32(9):2155-2165. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29063472/>.
20. Mandelbaum-Livnat MM, Almog M, Nissan M, Loeb E, Shapira Y, Rochkind S. Photobiomodulation Triple Treatment in Peripheral Nerve Injury: Nerve and Muscle

- Response [Internet]. Photomed Laser Surg; Dez 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 34(12):638-645. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28001757/>.
21. Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it?. São Paulo: Einstein; 2010. [Acesso em 01 Mar 2021]. 8(1):102-106. Doi: 10.1590/S1679-45082010RW1134.
22. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Níveis de Evidência Científica [Internet]. 2001. [Acesso em 24 Abr 2021]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/28/tabela-nivel-evidencia.pdf>.
23. Kober K, Olshen A, Conley YP, Schumacher MA, Topp K, Smoot B, et al. Expression Of Mitochondrial Dysfunction Related Genes And Pathways In Paclitaxel-induced Peripheral Neuropathy In Breast Cancer Survivors. Molecular Pain; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 14:1744806918816462. Doi: [10.1177%2F1744806918816462](https://doi.org/10.1177/1744806918816462).
24. Kober KM, Schumacher M, Conley YP, Topp K, Mazor M, Hammer MJ, Paul SM, Levine JD, Miaskowski C. Signaling pathways and gene co-expression modules associated with cytoskeleton and axon morphology in breast cancer survivors with chronic paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Mol Pain; Jan-Dez 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 15:1744806919878088. Doi: 10.1177%2F1744806919878088.
25. Mustafa Ali M, Moeller M, Rybicki L, et al. Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors. Breast Cancer Research and Treatment; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 166(2):519-526. Doi: 10.1007/s10549-017-4437-8.
26. Nyrop KA, Deal AM, Reeder-Hayes KE, Shachar SS, Reeve BB, Basch E, et al. Patient-reported and clinician-reported chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with early breast cancer: Current clinical practice [Internet]. Cancer; 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 125(17):2945-2954. Disponível em <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.32175>.
27. Pabst L, Velten M, Fischbach C, et al. Persistent taxane-induced neuropathy in elderly patients treated for localized breast cancer. Breast J; 2020. [Acesso em 01 Mar 2021]. 26:2376- 2382. Doi: 10.1111/tbj.14123.

28. Greenwald MK, Ruterbusch JJ, Beebe-Dimmer JL, Simon MS, Albrecht TL, et al. Risk of incident claims for chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer in a Medicare population. *Cancer*; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 125(2):269-277. Doi: 10.1002/cncr.31798.
29. Chan YN, Jheng YW, Wang PJ, Chen CY, Lin MW, et al. Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Objective and Subjective Comparison Between Paclitaxel and Docetaxel in Patients With Breast Cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*; 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 23(5):494-501. Doi: 10.1188/19.cjon.494-501.
30. Simon NB, Danso MA, Alberico TA, Basch E, et al. The prevalence and pattern of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among women with breast cancer receiving care in a large community oncology practice. *Quality of Life Research*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 26(10):2763-2772. Doi: 10.1007/s11136-017-1635-0.
31. Song SJ, Min J, Suh SY, Jung SH, Hahn, HJ, et al. Incidence of taxane-induced peripheral neuropathy receiving treatment and prescription patterns in patients with breast cancer. *Supportive Care in Cancer*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 25(7):2241-2248. Doi: 10.1007/s00520-017-3631-x.
32. Barginear M, Dueck AC, Allred JB, Bunnell C, Cohen HJ, Freedman RA, et al. Age and the Risk of Paclitaxel-Induced Neuropathy in Women with Early-Stage Breast Cancer (Alliance A151411): Results from 1,881 Patients from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 40101 [Internet]. *The Oncologist*; Maio 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 24(5):617-623. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409792/>.
33. Hou S, Huh B, Kim HK, Kim KH, Abdi S. Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations [Internet]. *Pain Physician*; Nov 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 21(6):571-592. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30508986/>.
34. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment [Internet]. *CA Cancer J Clin*; Maio 2017.

[Acesso em 01 Mar 2021]. 6;67(3):194-232. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28436999/>.

35. Fallah A, Mirzaei A, Gutknecht N, et al. Clinical effectiveness of low-level laser treatment on peripheral somatosensory neuropathy. *Lasers in Medical Science*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 32(3):721-728. Doi: 10.1007/s10103-016-2137-y.

36. Andrade ALM, Bossini PS, de Souza ALMC, et al. Effect of photobiomodulation therapy (808 nm) in the control of neuropathic pain in mice. *Lasers Med Sci*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 32, 865-872. Doi: [10.1007/s10103-017-2186-x](https://doi.org/10.1007/s10103-017-2186-x).

37. Oliveira ME, Santos FM, Bonifácio RP, Freitas MF, Martins DO, et al. Low level laser therapy alters satellite glial cell expression and reverses nociceptive behavior in rats with neuropathic pain [Internet]. *Photochemical & Photobiological Sciences*; 2017. [Acesso em 01 Mar 2021]. 16(4):547-554. Disponível em <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/pp/c6pp00360e#!divAbstract>.

.

38. Duarte KCN, Soares TT, Magri AMP, Garcia LA, Le Sueur Maluf L, Renno ACM, et al. Low-level laser therapy modulates demyelination in mice. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*; 2018. [Acesso em 01 Mar 2021]. 189:55-65. Doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.09.024.

39. Janzadeh A, Nasirinezhad F, Masoumpoor M, Jameie SB, et al. Photobiomodulation therapy reduces apoptotic factors and increases glutathione levels in a neuropathic pain model. *Lasers in Medical Science*; 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 31(9):1863-1869. Doi: 10.1007/s10103-016-2062-0.

40. Robijns J, Censabella S, Bulens P, Maes A, et al. The use of low-level light therapy in supportive care for patients with breast cancer: review of the literature. *Lasers in Medical Science*; 2016. [Acesso em 01 Mar 2021]. 32(1):229-242. Doi: 10.1007/s10103-016-2056-y.

41. Paglioni MP, Araújo ALD, Arboleda, LPA, Palmier NR, Fonseca JM, Silva, WG, et al. Tumor safety and side effects of photobiomodulation therapy used for prevention and management of cancer treatment toxicities. A systematic review.

- Oral Oncology; Jun 2019. [Acesso em 01 Mar 2021]. 93:21-28. Doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.004.
42. Pizzamiglio C, Ripellino P, Prandi P, Clemente N, Saggia C, Rossi, V, et al. Nerve conduction, circulating osteopontin and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients [Internet]. Neurophysiologie Clinique; Fev 2020. [Acesso em 01 Mar 2021]. 50(1):47-54. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31928832/>.
43. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms?. Neuroscience Letters; Jun 2015. [Acesso em 21 Out 2021]. 90-107. 10. Doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.014.
44. Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Nat. Rev. Neurol.; Dez 2010. [Acesso em 21 Out 2021]. 6:657-666. Doi: 10.1038/nrneurol.2010.160.
45. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Estresse Oxidativo Em Sistemas Biológicos: Consequências - Introdução [Internet]. UFRGS; 21 Out 2021. [Acesso em 21 Out 2021]. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/leo/eosb/consequencias.htm>.
46. Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. Rev. Assoc. Med. Bras.; Mar 1997. [Acesso em 21 Out 2021]. 43(1). Doi: 10.1590/S0104-42301997000100014.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. ANVISA. [Acesso em 23 Out 2021].
48. Alberts B, et al. Biologia molecular da célula [Internet]. 6a Ed. ArtMed; 2017. Disponível em: [https://tga.blv.ifmt.edu.br/media/filer\\_public/57/cc/57cc20c0-9ebd-48b4-b539-4b7e85100837/alberts\\_-\\_biologia\\_molecular\\_da\\_celula\\_-\\_6ed\\_-\\_2017.pdf](https://tga.blv.ifmt.edu.br/media/filer_public/57/cc/57cc20c0-9ebd-48b4-b539-4b7e85100837/alberts_-_biologia_molecular_da_celula_-_6ed_-_2017.pdf).
49. Schneider BP, Lang L, Radovich M, Fei S, Miller KD, Flockhart DA, et al. Genome-Wide Association Studies for Taxane-Induced Peripheral Neuropathy in ECOG-5103 and ECOG-1199. Clin Cancer Res; Nov 2015 [Acesso em 23 Out 2021]. 21(22):5082-5091. Doi: 1078-0432.CCR-15-0586.

50. Adan LBF, Medina XW, Imamura M, Brito CMM, Battistella LR, Cecatto RB. Obesidade como fator de risco para neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento com Paclitaxel [Internet]. Acta Fisiatr; Set 2019 [Acesso em 23 Out 2021]. 26(3):139-143. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatr/article/view/167069>.
51. Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. Breast Cancer Res Treat; Set 2016. [Acesso em 15 Nov 2021]. 159(2):327-33. Doi: 10.1007/s10549-016-3939-0.
52. Simão DAS. ESTUDO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA: Possíveis preditores clínicos e validação de instrumento de avaliação [Internet]. Repositório UFMG; 2015. [Acesso em 15 Nov 2021.]. Disponível em: [https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A57E6T/1/versao\\_final\\_tese\\_de\\_lma\\_simao\\_depositada\\_ufmg\\_1\\_.pdf](https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-A57E6T/1/versao_final_tese_de_lma_simao_depositada_ufmg_1_.pdf).
53. Marcelino AC, Gozzi B, Cardoso-Filho C, Machado H, Zeferino LC, Vale DB. Race Disparities in Mortality By Breast Cancer From 2000 to 2017 in São Paulo, Brazil: A Time-Series Study. Abr 2021. [Acesso em 15 Nov 2021]. Doi: 10.21203/rs.3.rs-420370/v1.
54. Bairros FS, Meneghel SN, Olinto MTA. Citopatológico e exame de mama: desigualdade de acesso para mulheres negras no sul do Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde; Jun 2008 [Acesso em 15 Nov 2021]. 17(2):138-141. Doi: 10.5123/S1679-49742008000200011.
55. Ribeiro MA, Santana ME, Figueiredo AR. Prejuízos da neuropatia periférica induzida por quimioterapia no cotidiano de pacientes com câncer de mama. Revista Eletrônica Acervo Saúde; Mar 2021. [Acesso em 15 Nov 2021]. Doi: 10.25248/reas.e6512.2021.
56. Espinoza HJG, Bustamante IPL, Pérez SJM. Revisión sistemática sobre el efecto analgésico de la crioterapia en el manejo del dolor de origen músculo esquelético [Internet]. Revista de la Sociedad Española del Dolor; Jun/Jul 2010. [Acesso em 15

Nov 2021]. 17(5):242-252. Disponível em: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462010000500005](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462010000500005).

57. Ferreira PM, Souza TC, Freitas PS, Bressan VR, Silva LJA, Terra FS. Uso das práticas integrativas e complementares pela enfermagem em pessoas com câncer: revisão integrativa [Internet]. Brazilian Journal of Health Review; Jan/Fev 2021. [Acesso em 20 Nov 2021]. 4(1):1841-1858. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/23636>.

58. Conde DM, Pinto-Neto AM, Freitas Júnior R, Aldrighi JM. Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama [Internet]. Rev Bras Ginecol Obstet. Mar 2006. [Acesso em 20 Nov 2021]. 28(3):195-204. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/jqd6v4SV3yPd5hygWfyTmBb/?lang=pt&format=pdf>.

59. Xavier LM, Taets GGCC. A importância de práticas integrativas e complementares no tratamento de pacientes com câncer. Enfermagem Brasil; Mar 2021. [Acesso em 20 Nov 2021]. 20(1). Doi: 10.33233/eb.v20i1.4379.

60. Chalk CH. Diseases of the peripheral nervous system [Internet]. Decker Intellectual Properties; 2008. [Acesso em 05 Dez 2021]. Disponível em: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5390/doencas\\_do\\_sistema\\_nervoso\\_periferico\\_%E2%80%93\\_colin\\_h\\_chalk.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5390/doencas_do_sistema_nervoso_periferico_%E2%80%93_colin_h_chalk.htm).

61. Fukuda VO, Fukuda TY, Guimarães M, Shiwa S, Lima BDCD, Martins RÁBL, et al. Eficácia a curto prazo do laser de baixa intensidade em pacientes com osteoartrite do joelho: ensaio clínico aleatório, placebo-controlado e duplo-cego. Revista Brasileira de Ortopedia; Out 2011. [Acesso em 05 Dez 2021]. 46(5):526-533. Doi: 10.1590/S0102-36162011000500008.

62. Ferreira ES, Dos Santos ETA, Leal SS. Efeitos da fotobiomodulação e exercícios na dor e força muscular na osteoartrose de joelho: Uma revisão sistemática. Research, Society and Development; Jun 2021. [Acesso em 05 Dez 2021]. 10(7):e2010716668. Doi: 10.33448/rsd-v10i7.16668.

63. Gasparini F, Di Paolo T, Gomez-Mancilla B. Metabotropic glutamate receptors for Parkinson's disease therapy. *Parkinsons Dis.*; 2013. [Acesso em 05 Dez 2021]. 2013:196028. Doi: 10.1155/2013/196028.
64. Miller A, Chen J, Takasuka TE, Jacobi JL, Kaufman PD, Irudayaraj JMK, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) is required for cell cycle-regulated silent chromatin on replicated and nonreplicated genes. *J Biol Chem*; Nov 2010. [Acesso em 05 Dez 2021]. 285(45):35142-54. Doi: 10.1074/jbc.M110.166918.
65. Mansano-Schlosser, Ceolim MF. QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM CÂNCER NO PERÍODO DE QUIMIOTERAPIA [Internet]. *Texto Contexto Enferm.*; Jul-Set 2012. [Acesso em 12 Dez 2021]. 21(3):600-7. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/KpBmYVHh3TpYxRR8fj9j9gf/?lang=pt&format=pdf>.
66. Alves GML, Prado PL, Sene TP, Lima FPS, Lima MO, Mendes IS. CÂNCER DE MAMA E SUAS COMPLICAÇÕES CLÍNICAS E FUNCIONAIS: REVISÃO DE LITERATURA [Internet]. In: *Anais do XX Encontro Latino Americano de Iniciação Científica, XVI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação e VI Encontro de Iniciação à Docência - Universidade do Vale do Paraíba*; Out 2016. [Acesso em 12 Dez 2021]. 27-28. Disponível em: [http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC\\_2016/anais/arquivos/RE\\_0246\\_0778\\_01.pdf](http://www.inicepg.univap.br/cd/INIC_2016/anais/arquivos/RE_0246_0778_01.pdf).