

Lasertterapia no tratamento de neuropatia periférica induzida pelo uso de paclitaxel no câncer de mama: Uma revisão integrativa



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.004-025>

Suzana Grings de Oliveira da Silva

Enfermeira no Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Mestre em Enfermagem pela UFCSPA

Yanka Eslabão Garcia

Enfermeira Graduada pela UFRGS

Kimberly Bueno

Acadêmica de Enfermagem na UFCSPA

Eliane Goldberg Rabin

Doutora em ciências médicas pela UFCSPA

Bibiana Fernandes Trevisan

Enfermeira do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e
Especialista em oncologia pela Faculdade Moinhos de
Vento

Vanessa Belo Reyes

Mestre pela UFRGS

Mariana Cardoso de Oliveira

Enfermeira do HCPA e especialista em oncologia

Maryana Schwartzaupt de Matos

Enfermeira pelo HCPA e especialista em oncologia

Carla Patrícia Michelotti Pereira

Enfermeira no HCPA e especialista em Oncologia

RESUMO

Objetivo: sintetizar o conhecimento sobre a utilização da fotobiomodulação para o tratamento de neuropatias periféricas induzidas por Paclitaxel, buscando evidências para assistência a pacientes em tratamento para o câncer de mama. Método: trata-se de uma revisão integrativa entre os anos de 2018 a 2023, 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.

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

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma doença com múltiplos fatores, se manifestando de formas clínicas e genéticas diferentes, assim como seus efeitos em tratamentos. Os tratamentos para o câncer de mama podem ser a utilização de cirurgia, radioterapia, quimioterapia sistêmica adjuvante, neoadjuvante ou paliativa, tratamento hormonal adjuvante e utilização de imunoterapia^{1 2 3}.

As terapêuticas podem ser adjuvantes ou neoadjuvantes, sendo a última 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^{4 5}.

Dentre os tipos de tratamentos destinados a essa doença, os antineoplásicos denominados taxanos são 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 outros⁶. 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 NPIQ⁷.

A NPIQ afeta a qualidade de vida desses pacientes, implica diretamente na funcionalidade devido à dor, perda da sensibilidade, fraqueza muscular e parestesias, o que traz sérias complicações para a realização das atividades da vida diária. A terapia com laser de baixa intensidade tem demonstrado ser efetiva no controle analgésico da dor neuropática⁸. Estudos apontam a ação positiva da fotobiomodulação para induzir efeitos trófico-regenerativos, anti-inflamatórios e analgésicos em tecidos⁹. Especificamente em uso na NPIQ, cerca de 90% dos pacientes tiveram uma resposta clínica significativa de melhora dos sintomas com o seu uso¹⁰.

2 MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa (RI), que buscou estudos dentro da literatura sobre o tema da utilização de laserterapia como finalidade de tratamento de neuropatia periférica induzida pelo uso de paclitaxel, com filtro de publicações do período dos últimos 5 anos. 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.

Para nortear o estudo seguiram-se as seguintes etapas: 1) elaboração da pergunta norteadora; 2) busca ou amostragem na literatura; 3) coleta de dados; 4) análise crítica dos estudo incluídos; 5) discussão dos resultado e 6) apresentação da revisão integrativa. 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 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), e Outcome (Neuropatia periférica Induzida por Paclitaxel), 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.

Utilizaram-se as seguintes 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). Como critérios de inclusão foram elencados estudos publicados na íntegra realizados com seres humanos, e critérios de exclusão foram publicações que não fossem artigos indexados.

3 RESULTADOS

Foram encontrados um total de 131 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 88 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 em uma categoria de NPIQ e 8 artigos em Neuropatia Periférica Induzida por Paclitaxel.

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. Seis estudos evidenciaram uma incidência maior de NPIQ em pacientes tratadas com Paclitaxel em comparação ao Docetaxel ou outras drogas neurotóxicas. O quadro 1 apresenta a descrição dos estudos incluídos na revisão integrativa.

Quadro 1 - Descrição de artigos incluídos na revisão integrativa quanto ao seu título, objetivo, delineamento metodológico e resultados e conclusões. Porto Alegre, RS, Brasil, 2023.

Título	Objetivo	Método	Resultados e conclusões
Expression of mitochondrial dysfunction-related genes and pathways in	Avaliar a expressão diferencial de genes e vias perturbadas entre sobreviventes de câncer de mama	Estudo de Coorte Prospectiva; A expressão gênica no sangue periférico foi	Nenhuma diferença entre os grupos foi encontrada na dose cumulativa de



paclitaxel-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors ¹¹	com e sem neuropatia periférica induzida por paclitaxel.	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.	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.
Long-term peripheral neuropathy symptoms in breast cancer survivors ¹²	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.	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.
Patient-Reported and Clinician Reported Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy in Patients With Early Breast Cancer: Current Clinical Practice ¹³	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 desintomas relatados pelo paciente</i> e os oncologistas preencheram um <i>formulário comum de critérios de terminologia para eventos adversos</i> . Os relatórios de Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia foram coletados prospectivamente	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



		durante as visitas de infusão agendadas regularmente ao longo da duração da quimioterapia.	contendo paclitaxel foram associados a maior gravidade de NP. Além disso, foi observada discrepância entre os relatos dos pacientes e as avaliações dos médicos.
Persistent taxane induced neuropathy in elderly patients treated for localized breast cancer ¹⁴	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.	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.	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.
Risk of Incident Claims for Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy Among Women with Breast	Comparar a ocorrência de neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN) por diferentes	Estudo de coorte retrospectiva; Foram examinados preditores de NP entre 11.149 mulheres de 66 anos ou mais com câncer de mama em	No geral, o risco surgiu \pm 3 meses após o início da quimioterapia e aumentou ao longo de 1 ano. O paclitaxel como parte da



<p>Cancer in a Medicare Population⁵</p>	<p>agentes quimioterápicos recebidos para explicar a heterogeneidade no risco de CIPN entre pacientes com câncer de mama.</p>	<p>estágio AJCC II-IV (e sem diagnóstico de câncer secundário ou neuropatia preexistente) que receberam quimioterapia.</p>	<p>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.</p>
<p>Signaling pathways and gene co-expression modules associated with cytoskeleton and axon morphology in breast cancer survivors with chronic paclitaxel induced peripheral neuropathy¹⁶</p>	<p>Avaliar se a expressão gênica diferencial e os padrões de co-expressão nessas vias estão associados com neuropatia periférica induzida por paclitaxel.</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>



<p>Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Objective and Subjective Comparison Between Paclitaxel and Docetaxel in Patients With Breast Cancer¹⁷</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>The prevalence and pattern of chemotherapy induced peripheral neuropathy among women with breast cancer receiving care in a large community oncology practice¹⁸</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>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</p>



		Hipóteses pré especificadas foram testadas.	comprometimento sensorial de NP foi ligeiramente maior para pacientes tratados com paclitaxel em comparação com docetaxel.
--	--	---	--

4 DISCUSSÃO

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^{19 20}. Os efeitos danosos do estresse oxidativo estão principalmente ligados à formação de radicais livres que levam ao envelhecimento e à morte celular^{21 22}. A ação do Paclitaxel acontece nos microtúbulos e não no DNA ou RNA como muitas drogas quimioterápicas³. 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 estável²⁴. 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, 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 ambos²⁵. O estado nutricional teve impacto como fator preditor e de gravidade da NPIQ e a obesidade ou índice de massa corporal elevada foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento da NPIQ. 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 nutricional²⁶. 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 quimioterápico⁵¹. 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 neurotóxico²⁷.

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- americanas²⁸. 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 negras²⁹. 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 saúde³⁰.

Seis estudos evidenciaram uma incidência maior de NPIQ em pacientes tratadas com Paclitaxel em comparação ao Docetaxel ou outras drogas neurotóxicas. 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. 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, sendo o comprometimento sensorial o mais afetado, com impacto considerável ocorrido no período de 3 meses, após o início do tratamento com Paclitaxel. 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 lazer³¹.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

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.



REFERÊNCIAS

- Ministério da Saúde (BR). Estatísticas de câncer [Internet]. Rio de Janeiro, RJ; 2022. [Acesso em 23 Jun de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>.
- Ministério da Saúde (BR). Conceito e Magnitude do câncer de mama [Internet]. Rio de Janeiro, RJ; 2022. [Acesso em 23 Jun de 2023]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>.
- 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 23 Jun de 2023]. Disponível em: https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2019/10/Diretrizes-oncológicas_separata_Mama.pdf.
- Corrêa TS, Barbalho DM, Neto JNM, De Siqueira GSM, Santos M. Câncer de Mama – adjuvância e neoadjuvância [Internet]. Diretrizes Oncológicas; 2018 [Acesso em 23 Jun de 2023]. 2(6):85-116. Disponível em: https://diretrizesoncológicas.com.br/wp-content/uploads/2018/10/Diretrizes-oncol%C3%B3gicas-2_Parte6.pdf.
- 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 23 Jun de 2023]. 11(4):446-450. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-45082013000400007&lng=en.
- Bonassa EMA, Gato MIR. Terapêutica Oncológica para Enfermeiros e Farmacêuticos. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2012.
- 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 23 Jun de 2023]. 164:36-42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27639607/>.
- 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 23 Jun de 2023]. 86(5):947-54. Doi: 10.1590/S0365-05962011000500013.
- 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 23 Jun de 2023]. 144:1. Doi: 10.1016/j.ygyno.2016.11.013.
- 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 23 Jun de 2023]. 14:1744806918816462. Doi: 10.1177%2F1744806918816462.
- 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 23 Jun de 2023]. 15:1744806919878088. Doi: 10.1177%2F1744806919878088.
- 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 23 Jun de 2023]. 166(2):519–526. Doi: 10.1007/s10549-017-4437-8.

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 23 Jun de 2023]. 125(17):2945-2954. Disponível em <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.32175>.

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 23 Jun de 2023]. 125(2):269-277. Doi: 10.1002/cncr.31798.

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 23 Jun de 2023]. 23(5):494–501. Doi: 10.1188/19.cjon.494-501.

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 23 Jun de 2023]. 26(10):2763–2772. Doi: 10.1007/s11136-017-1635-0.

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 23 Jun de 2023]. 31(9):1863–1869. Doi: 10.1007/s10103-016-2062-0.

Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms?. *Neuroscience Letters*; Jun 2015. [Acesso em 23 Jun de 2023]. 90-107. 10. Doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.014.

Cavaletti G, Marmiroli P. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Nat. Rev. Neurol.*; Dez 2010. [Acesso em 23 Jun de 2023]. 6:657-666. Doi: 10.1038/nrneurol.2010.160.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Estresse Oxidativo Em Sistemas Biológicos: Consequências - Introdução [Internet]. UFRGS; 21 Out 2021. [Acesso em 23 Jun de 2023]. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/leo/eosb/consequencias.htm>.

Ferreira ALA, Matsubara LS. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev. Assoc. Med. Bras.*; Mar 1997. [Acesso em 23 Jun de 2023]. 43(1). Doi: 10.1590/S0104-42301997000100014.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE. ANVISA. [Acesso em 23 Jun de 2023].

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.

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 Jun de 2023]. 21(22):5082-5091. Doi: 1078- 0432.CCR-15-0586.



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 Jun de 2023]. 26(3):139-143. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatr/article/view/167069>.

Simão DAS. ESTUDO DA NEUROPATIA PERIFÉRICA INDUZIDA POR QUIMIOTERAPIA: Possíveis preditores clínicos e validação de instrumento de avaliação [Internet]. Repositório UFMG; 2015. [Acesso em 23 Jun de 2023]. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD.A57E6T/1/versao_final_tese_delma_simao_depositada_ufmg__1_.pdf.

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 23 Jun de 2023]. 24(5):617-623. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409792/>.

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. *Revista Brasileira de Cancerologia*; Abr 2021. [Acesso em 23 Jun de 2023]. Doi: 10.21203/rs.3.rs-420370/v1.

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 23 Jun de 2023]. 17(2):138-141. Doi: 10.5123/S1679-49742008000200011.

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 23 Jun de 2023]. Doi: 10.25248/reas.e6512.2021.