

Modalidades Fisioterapéuticas en el Manejo Del Dolor Neuropático Inducido por el Tratamiento del Cáncer de Mama: Revisión Sistemática

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2024v70n1.4392>

Physiotherapeutic Modalities in the Management of Neuropathic Pain Induced by Breast Cancer Treatment: Systematic Review

Modalidades Fisioterapéuticas no Manejo da Dor Neuropática Induzida pelo Tratamento do Câncer de Mama: Revisão Sistemática

Julia Formentini Viesser¹; Caroline Helena Lazzarotto de Lima²; Mariana Zancan³

RESUMEN

Introducción: La supervivencia de las mujeres después del tratamiento del cáncer de mama ha aumentado debido a los avances en la detección temprana y las terapias disponibles. Sin embargo, los supervivientes suelen enfrentarse a efectos adversos después del tratamiento que representan una gran carga física y psicológica. Además de la fatiga, el dolor es el síntoma persistente más común después del tratamiento del cáncer. **Objetivo:** Sistematizar los resultados de ensayos clínicos aleatorizados sobre intervención fisioterapéutica en el dolor neuropático periférico inducido por tratamientos para el cáncer de mama. **Método:** La búsqueda se realizó en las bases de datos MEDLINE a través de los portales PubMed y Cochrane. Se seleccionaron ensayos clínicos aleatorizados publicados desde 2017, en inglés, que abordaron modalidades fisioterapéuticas como intervención, dolor neuropático periférico inducido por tratamientos oncológicos como resultado y mujeres sobrevivientes de cáncer de mama como población de interés. La calidad metodológica de los estudios se evaluó mediante la herramienta Cochrane de Riesgo de Sesgo. **Resultados:** Se revisaron en su totalidad cuatro estudios. La mayoría de los efectos adversos del tratamiento del cáncer se deben a los regímenes de quimioterapia basados en taxanos. Los resultados evaluados incluyen, además del dolor, otros signos neuropáticos y su influencia en las actividades de la vida diaria. Los estudios variaron en términos de intervención y fase de tratamiento. Sólo uno de los estudios demostró un resultado significativamente positivo a favor del grupo de intervención. **Conclusión:** Los estudios clínicos aleatorizados aportan escasa evidencia sobre los efectos positivos de la intervención fisioterapéutica sobre el dolor neuropático periférico inducido por los tratamientos del cáncer de mama.

Palabras clave: Manejo del Dolor/ métodos; Polineuropatía; Neoplasias de la Mama. Antineoplásicos/farmacología; Modalidades de Fisioterapia.

ABSTRACT

Introduction: Women's survival after breast cancer treatment has increased due to advances in early detection and available therapies. However, great physical and psychological burden are the result of adverse effects that survivors commonly face. In addition to fatigue, pain is the most common persistent symptom after cancer treatment. **Objective:** Systematize the results of randomized clinical trials on physiotherapeutic intervention in peripheral neuropathic pain induced by breast cancer treatments. **Method:** The search was carried out on the MEDLINE databases via PubMed and Cochrane portals. Randomized clinical trials published since 2017 in English, that addressed physiotherapeutic modalities as intervention, peripheral neuropathic pain induced by oncological treatments as outcome were selected, and the population of interest were women surviving breast cancer. The Cochrane-risk-of-bias tool was applied to evaluate the methodological quality of the studies. **Results:** Four studies were fully reviewed. Most of the adverse effects of cancer treatment are due to taxane-based chemotherapy regimens. The outcomes assessed include, in addition to pain, other neuropathic signs and influence on activities of daily living. The studies varied in terms of intervention and treatment phase. Only one of the studies demonstrated a significantly positive result in favor of the intervention group. **Conclusion:** Randomized clinical studies provide scant evidence regarding the positive effects of physiotherapeutic intervention on peripheral neuropathic pain induced by breast cancer treatments.

Key words: Pain Management/methods; Polyneuropathy; Breast Neoplasms; Antineoplastics/pharmacology; Physical Therapy Modalities.

RESUMO

Introdução: A sobrevida de mulheres após o tratamento do câncer de mama tem aumentado em virtude de avanços na detecção precoce e terapias disponíveis. Porém, as sobreviventes comumente enfrentam efeitos adversos após o tratamento que representam grande carga física e psicológica. Além da fadiga, a dor é o sintoma persistente mais frequente após o tratamento. **Objetivo:** Sistematizar os resultados de ensaios clínicos randomizados sobre a intervenção fisioterapéutica na dor neuropática periférica induzida pelos tratamentos para o câncer de mama. **Método:** Busca realizada nas bases de dados MEDLINE via portal PubMed e Cochrane. Foram selecionados ensaios clínicos randomizados publicados a partir de 2017, em língua inglesa, que abordassem as modalidades fisioterapéuticas como intervenção, a dor neuropática periférica induzida por tratamentos oncológicos como desfecho, e mulheres sobreviventes ao câncer de mama como população de interesse. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada pela ferramenta Cochrane para o risco de viés. **Resultados:** Quatro estudos foram revisados na íntegra. Majoritariamente, os efeitos adversos do tratamento oncológico se devem a regimes quimioterápicos à base de taxanos. Os desfechos avaliados incluem, além da dor, demais sinais neuropáticos e influência nas atividades de vida diária. Os estudos variaram quanto à intervenção e fase de tratamento. Apenas um dos estudos demonstrou resultado significativamente positivo a favor do grupo intervenção. **Conclusão:** Estudos clínicos randomizados disponibilizam evidências escassas quanto aos efeitos positivos da intervenção fisioterapéutica na dor neuropática periférica induzida pelos tratamentos para o câncer de mama.

Palavras-chave: Manejo da Dor/métodos; Polineuropatia; Neoplasias da Mama; Antineoplásicos/farmacologia; Modalidades de Fisioterapia.

^{1,3}Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões. Campus Frederico Westphalen. Frederico Westphalen (RS) Brasil. E-mails: viesserjulia@gmail.com; carollima@uri.edu.br; marianazancan@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0009-1854-2012>; Orcid iD: <https://orcid.org/0009-0002-1574-5681>; Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-7082-2267>

Dirección para correspondencia: Julia Formentini Viesser. Avenida São Paulo, 1054, apto. 102 – Itapagé. Frederico Westphalen (RS) Brasil. CEP 98400-000. E-mail: viesserjulia@gmail.com



INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública mundial y el de mama, específicamente, es el más prevalente entre las mujeres de todas las edades en todo mundo¹. En el Brasil, la alta incidencia en la población femenina se mantiene; exceptuando los tumores de piel no melanoma, el cáncer de mama ocupa el primer lugar como el más frecuente en todas las regiones brasileñas². En las últimas décadas, se observaron avances significativos en técnicas diagnósticas, tratamiento y cuidados en el universo oncológico. A pesar de que tales avances hayan resultado en un aumento en la tasa de sobrevivencia, se establecieron nuevos desafíos para el sistema de salud, en lo que concierne a la rehabilitación ideal a largo plazo y al apoyo integral a esas pacientes. Se entiende como sobrevivencia al cáncer el estado que se inicia en el día del diagnóstico y continúa hasta el final de la vida. Se pueden reconocer tres fases: (1) sobrevida aguda – estadio inicial o tiempo durante el tratamiento y la cura; (2) sobrevida permanente – convivir con el cáncer; y (3) sobrevida extendida – curado, pero no libre del sufrimiento relacionado. En la fase extendida, es constante el informe de síntomas que surgen y/o persisten más allá de la conclusión del tratamiento, una importante población que necesita de rehabilitación³.

En suma, los tratamientos para el cáncer de mama son multimodales, introducidos de modo neoadyuvante o adyuvante, combinan terapias locales, o sea, cirugías y radiación, con terapias sistémicas, las cuales incluyen una amplia gama de medicamentos, entre quimioterapia y terapia objetivo molecular, pudiendo ser administradas aisladamente o en regímenes de múltiples fármacos⁴. Las conductas terapéuticas utilizadas buscan primariamente erradicar la enfermedad y/o aumentar las probabilidades de sobrevivencia, aunque, al mismo tiempo en el que la evolución en el diagnóstico, el tratamiento y los cuidados lograron tales objetivos, las características heterogéneas y agresivas de los tratamientos contra el cáncer conducen a efectos colaterales importantes, estableciendo así nuevos desafíos para el sistema de salud. Se volvió esencial, entonces, una asistencia para rehabilitación a largo plazo, puesto que pacientes sometidas al tratamiento frecuentemente informan dolor, en especial de carácter crónico, linfedema, fatiga y depresión, culminando en la reducción de la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS)³.

Se estima que hasta el 50% de las pacientes sometidas a tales terapias sufrirá con el dolor crónico con componente neuropático, inducido por daños intraoperatorios a las estructuras del sistema nervioso o después de la radioterapia y/o quimioterapia⁵. Los síndromes neuropáticos, en este contexto, presentan tres subdivisiones que serán tratadas en este estudio: polineuropatía crónica dolorosa

inducida por quimioterapia (PCDQ); neuropatía crónica dolorosa inducida por radiación (NCDR); dolor crónico posquirúrgico (DCPQ)⁶. La PCDQ se observa en el 90% de los pacientes expuestos a los agentes neurotóxicos quimioterápicos. En sincronidad, el dolor crónico de naturaleza neuropática es predominante tras los procedimientos quirúrgicos en el cáncer de mama⁷.

Muchas directrices son establecidas mundialmente para el manejo del dolor crónico y, cada vez más, se estudia respecto a ese cuadro en el universo del cáncer. A pesar de esto, el dolor crónico permanece como poco reconocido y subtratado en la fase de sobrevivencia extendida en el cáncer de mama. Algunos factores pueden ser atribuidos a esta realidad, tales como la creencia de los pacientes de que el dolor es inevitable, haciendo que el dolor no se informe a los profesionales de la salud; la evaluación del dolor realizada de forma pobre por el profesional; la falta de compromiso de los pacientes con el tratamiento, muchas veces por equivocaciones en la intervención medicamentosa; o aun, conocimiento y/o confianza que no es de excelencia por parte del profesional de salud en la aplicación de las guías de manejo del dolor crónico. No menos importante, la información incompleta y la falta de educación en salud impiden que los sobrevivientes del cáncer busquen apoyo cuando sea necesario y conozcan las posibilidades para el alivio del dolor.

Para esto, pensando en la actuación del profesional fisioterapeuta, su papel en la rehabilitación oncológica y su íntima relación con el manejo del dolor humano, se propone el estudio de los efectos de las modalidades fisioterapéuticas como una alternativa de intervención en el dolor neuropático resultante de las terapias utilizadas contra el cáncer de mama. El objetivo es revisar cuáles son las modalidades fisioterapéuticas utilizadas en el manejo y sus efectos en el dolor neuropático periférico resultante de las terapias integradoras utilizadas en el tratamiento del cáncer de mama.

MÉTODO

La pregunta de investigación fue formulada de acuerdo con el acrónimo PICO (población, intervención, comparación, desenlace), conforme a las guías del *Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P)⁸. Los demás pasos para la elaboración del protocolo de investigación siguieron las mismas guías. Este estudio fue registrado en la base de revisiones sistemáticas del *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) con ID CRD42023382715.

La siguiente combinación de descriptores fue entonces utilizada como estrategia de búsqueda “chronic cancer

treatment pain AND neuralgia OR neuropathic pain OR painful peripheral neuropathy AND breast cancer OR breast neoplasms AND pain management AND physical therapy”, la cual fue realizada en las bases de datos MEDLINE en el portal PubMed y *Cochrane Library*. Relacionado a la estrategia de búsqueda utilizada en las referidas bases, se aplicaron los filtros metodológicos, restringiendo la búsqueda a ensayos clínicos, y temporal, que delimitó los resultados en publicaciones hechas a partir de 2017. El período de búsqueda comprendió de septiembre de 2022 a julio de 2023.

Para contemplar las evidencias relevantes, fueron incluidos ensayos clínicos aleatorizados, publicados en idioma inglés, ciegos y no ciegos, para terapeuta y participantes, considerando la naturaleza y el momento de las intervenciones elegidas. La población del estudio fue de mujeres adultas, ya sometidas o en tratamiento oncológico para el cáncer de mama, por procedimientos quirúrgicos, quimioterapia o radioterapia, neoadyuvante o adyuvante, que describiesen dolor por neuropatía inducida por el tratamiento. Se excluyeron a aquellas con dolor provocado por el cáncer propiamente dicho, por compresión o infiltración del sistema nervioso central o periférico; o por comorbilidades. En cuanto a la intervención, se incluyeron estudios que evaluaron modalidades específicas de la fisioterapia en el manejo del dolor neuropático periférico resultante del tratamiento oncológico contra el cáncer de mama. Esto cubre a los estudios que usaron técnicas pertinentes a las especialidades de la fisioterapia reconocidas por el Consejo Federal de Fisioterapia y Terapia Ocupacional (Coffito). Para el momento de intervención, fueron considerados los estudios realizados para prevención o para gerenciamiento de los síntomas, antes, durante y después de la finalización del tratamiento oncológico. Fueron excluidos los estudios que evaluaran otras terapias de modo concomitante a la intervención de la fisioterapia.

La extracción de datos fue realizada por un revisor utilizando un formulario estandarizado con las siguientes informaciones de cada estudio: (a) investigador que realizó la extracción; (b) fecha de la extracción; (c) elementos de identificación; (d) objetivos; (e) diseño del estudio; (f) criterios de elegibilidad; (g) participantes; (h) descripción de la intervención utilizada; (i) resultados. La calidad de los estudios fue evaluada por la herramienta de riesgo de sesgo de la Cochrane para estudios aleatorizados versión actualizada (*Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials - RoB 2*)⁹ e informada posteriormente en la sección de resultados.

La síntesis involucró la combinación y resumen de los resultados individuales de cada estudio incluido, por un enfoque narrativo, en el cual fueron evaluados, además de

los resultados, metodología, consistencias e inconsistencias entre los estudios y correlación con la literatura previa. Para el cierre de la síntesis, la pregunta de investigación fue retomada.

RESULTADOS

La estrategia de búsqueda utilizada encontró 1871 artículos correspondientes en la base de datos *Cochrane Library* y 33 en el portal PubMed, totalizando 1904 estudios disponibles para filtrar. Fueron excluidos 132 duplicados, quedando 1772 estudios para considerar. A partir de dicho número, se removieron cuatro artículos por no estar en el idioma adecuado. A continuación, se hizo la selección por la lectura del título y del resumen, siendo removidos 1693 artículos que no correspondieron al tema o a la metodología buscadas; 39 que no cumplían con los principales criterios de caracterización de la población e intervención o desenlace estudiados, y 26 que no estaban disponibles en su totalidad, sin contacto con el autor correspondiente. Finalmente, diez artículos fueron examinados en texto completo, seis de ellos no cumplían con los criterios de inclusión, resultando en cuatro estudios elegibles para esta revisión. El flujograma que describe el proceso de selección realizado está presentado en la Figura 1.

Una síntesis de las informaciones extraídas de cada uno de los cuatro estudios que cumplieron todos los criterios de inclusión para esta revisión está descrita

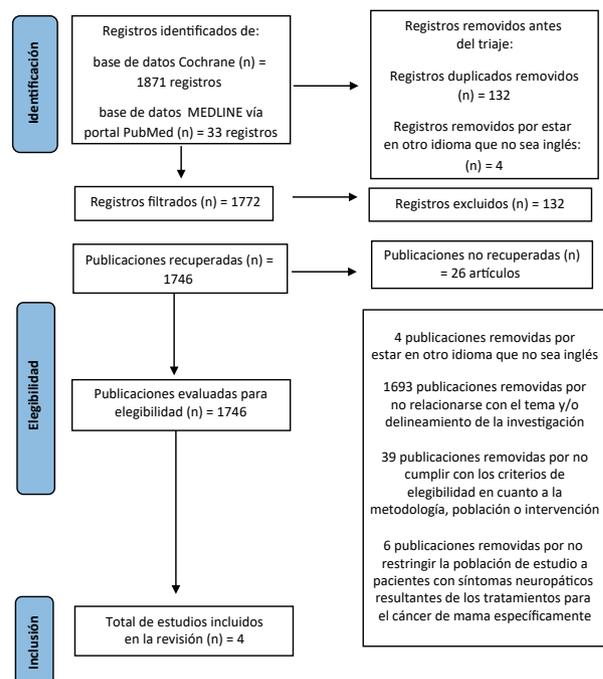


Figura 1. Flujograma del triaje de estudios

Fuente: Adaptado de PRISMA⁸.

en el Cuadro 1. Los estudios varían especialmente en cuanto a la intervención elegida y al momento con carácter preventivo o curativo de gerenciamiento. Solo un estudio aborda otras terapias oncológicas que no sea la intervención quirúrgica y la quimioterapia. Todos los ensayos incluidos señalan los efectos nocivos surgidos de un régimen quimioterápico por taxanos que puede ser adyuvante o neoadyuvante, del mismo modo, presentan diversos puntos de evaluación a lo largo del período de intervención. Todas las intervenciones elegidas apuntan hacia alguna especialidad de la fisioterapia, incluyendo kinesioterapia, termoterapia y terapia manual.

La posibilidad de sesgo entre los estudios considerados se analizó con la herramienta Cochrane para riesgo de sesgo Rob 2⁹. Los ítems fueron evaluados subjetivamente por dos revisores de forma independiente, resultando en la inclusión de todos los artículos previamente seleccionados, con la aspiración de reunir todas las evidencias disponibles en la literatura. Mayoritariamente, la naturaleza de las

intervenciones imposibilitó la realización de ensayos del tipo doble ciego. Las eventuales discordancias entre los revisores fueron resueltas en una reunión de consenso. Un resumen de los riesgos de sesgo de los estudios incluidos se encuentra en la Figura 2.

DISCUSIÓN

Al revisar los mecanismos y los métodos de detección del dolor neuropático periférico inducido por el tratamiento del cáncer de mama y los efectos de las modalidades fisioterapéuticas en el manejo de este dolor, este estudio tiene como objetivo reunir las evidencias clínicas que puedan contribuir para la labor del equipo multiprofesional, en especial fisioterapeutas que trabajarán en el manejo y gerenciamiento del dolor entre esas pacientes. Fue incluido un total de cuatro ensayos clínicos aleatorizados que propusieron diferentes métodos de intervención utilizados como técnicas fisioterapéuticas,

Cuadro 1. Extracción de datos de los artículos seleccionados para revisión

Autor, año		Hammond <i>et al.</i>, 2020	Griffiths <i>et al.</i>, 2018	Ammitzbell <i>et al.</i>, 2019	Izgua <i>et al.</i>, 2019
Delineamiento		Ensayo exploratorio aleatorizado controlado simple ciego	Ensayo controlado aleatorizado	Ensayo controlado aleatorizado	Ensayo prospectivo, controlado, aleatorizado y ciego para evaluadores
Objetivos		Evaluar el potencial de un protocolo de ejercicios en el hogar para la mejora del dolor y de la función durante y después del tratamiento quimioterápico adyuvante	Evaluar la eficacia de la crioterapia en la prevención de la neuropatía periférica inducida por paclitaxel en mujeres con cáncer de mama	Evaluar los efectos de un programa de entrenamiento resistido sobre el dolor en el primer año posoperatorio en mujeres sometidas a la disección de ganglios axilares para el cáncer de mama	Examinar el efecto del masaje clásico sobre la neuropatía periférica inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama recibiendo paclitaxel adyuvante
Población	Participantes (n)	Pacientes con cáncer de mama estadios I al III que acudieron a las clínicas de oncología del Cancer Care Manitoba (n = 48)	Mujeres recibiendo terapia de antirracina y paclitaxel para el cáncer de mama (n = 29)	Mujeres diagnosticadas con cáncer de mama unilateral agendadas para procedimiento quirúrgico incluyendo disección de ganglio axilar (n = 158)	Mujeres con cáncer de mama recibiendo paclitaxel adyuvante (n = 40)
	Edad	El promedio de edad de la muestra fue de 61,5 años (variación de 37-78)	El promedio de edad de la muestra fue de 47,3 años (variación de 35-68)	El promedio de edad fue de 53 años en el GC y 52 años en el GI	El promedio de edad fue de 47 años en el GC y 44,5 años en el GI
	Aleatorización	La aleatorización fue realizada de modo tal que garantice el acomodo oculto de 1:1 –control e intervención	Las pacientes elegibles sirvieron como su propio control emparejado para la aleatorización de la intervención en el miembro dominante (mano y pie). La aleatorización general de las participantes se dio en cuatro bloques mediante un software generador de números aleatorios	El método de aleatorización no fue detallado	Los participantes fueron aleatorizados en dos grupos mediante una tabla de números aleatorios generada con el software MS Excel por el 2º consultor que no se involucró en los procedimientos de intervención

continúa

Cuadro 1. continuación

Criterios de elegibilidad	Criterios de inclusión	Pacientes con cáncer de mama estadios I al III recibiendo quimioterapia estándar adyuvante con taxanos	18 años o más, con cáncer de mama confirmado histológicamente recibiendo antraciclina de dosis densa adyuvante o neoadyuvante más quimioterapia a base de taxano	Edad entre 18 y 75 años, diagnóstico de cáncer de mama unilateral, que fuesen sometidas al procedimiento quirúrgico con disección de ganglio axilar, ausencia de metástasis conocidas, que entendiesen el danés y fuesen física y mentalmente capaces de participar del estudio	18 años o más, sin antecedentes de neuropatía inducida por la quimioterapia, ya habiendo recibido cuatro ciclos de adriamicina y ciclofosfamida, agendadas para recibir una dosis de 80 mg/m ² de paclitaxel adyuvante una vez por semana durante 12 semanas y estaban recibiendo el primer ciclo de paclitaxel
Criterios de elegibilidad	Criterios de exclusión	Pacientes con comorbilidades que causasen síntomas neuropáticos, que no estuviesen agendados para un régimen quimioterápico con taxanos, con antecedentes de síntomas neurales por aprisionamiento mecánico, muy debilitados para proseguir con el estudio, radiodiagnosticados con cáncer de mama estadio IV o que estuviesen recibiendo otro régimen quimioterápico que no sea con taxanos	Pacientes que hubiesen recibido cualquier tratamiento previo con taxano o se presentasen antecedentes de neuropatía periférica, diabetes mellitus o enfermedad de Raynaud	Los criterios de exclusión no fueron citados en el presente trabajo	Mujeres con antecedentes de tratamiento psiquiátrico grave, con antecedentes de neuropatía periférica debido a la quimioterapia neurotóxica previa, con comorbilidades, incluyendo diabetes mellitus, enfermedad autoinmune, anemia megaloblástica, síndrome del túnel carpiano, hernias de disco cervicales/lumbares, que presentaban lesiones activas en las manos o pies, que tuvieron sangrado o disturbios de coagulación
Tratamiento	General	Quimioterapia estándar adyuvante con taxanos en regímenes que incluían docetaxel, ciclofosfamida, 5-fluorouracil y epirrubicina en diferentes dosis	Terapia quimioterápica por antraciclina de dosis densa asociada a la infusión de paclitaxel	Todas las participantes recibieron tratamiento para el cáncer prescrito de acuerdo con las directrices del Danish Breast Cancer Group. Las técnicas quirúrgicas adoptadas fueron la cirugía conservadora de la mama o mastectomía, con vaciado ganglionar axilar para todas las participantes. Todas las participantes recibieron radioterapia con campo de radiación que incluyó axila, pared torácica o mama residual, así como ganglios paraesternales para el cáncer del lado derecho. La quimioterapia fue administrada de acuerdo con el estado de riesgo, y consistió en ciclofosfamida, antraciclina y taxano. Del mismo modo, la endocrinoterapia fue administrada de acuerdo con el estado de riesgo, siendo que los pacientes HER-positivo recibieron trazuzumabe.	Todos los pacientes recibieron infusión de paclitaxel adyuvante en el servicio ambulatorio de oncología una vez por semana, totalizando 12 semanas

continua

Cuadro 1. continuación

	GI	<p>22 participantes</p> <ul style="list-style-type: none"> Ejercicios en el hogar Mobilización neural de miembros superiores, realizadas 3 veces al día, con duración entre 5 y 10 minutos Orientaciones respecto al manejo del dolor neuropático, hipotalgesia, seguridad y protección. Recomendación del uso de guantes de compresión, guantes calentados, desensibilización y ejercicios de estereognosia Ejercicios de alongamiento y amplitud de movimiento para cuello, miembros superiores y red axilar 	<p>16 participantes fueron aleatorizadas para intervención en miembros dominantes, y 13 para miembros no dominantes</p> <p>El período de intervención fue realizado desde la primera hasta la última semana de infusión de paclitaxel con evaluación subsiguiente</p> <ul style="list-style-type: none"> Las pacientes usaron guante y medias elasto-gel conteniendo glicerina sobre un guante y media descartables, por 15 minutos antes y 15 minutos después del término de la quimioterapia, así como durante los 180 minutos de infusión, totalizando 210 minutos de uso. Las partes de elasto-gel fueron mantenidas entre -25 y -30 °C en freezer por 3h antes de la aplicación, y para mantener la temperatura adecuada, el coordinador del estudio sustituía el guante y la media cada 45 a 50 minutos durante el tratamiento En el caso de que no haya tolerancia al uso al menos en los primeros 90 minutos, los datos fueron considerados incompletos 	<p>82 participantes</p> <p>El programa tuvo inicio dentro de una semana del posoperatorio y continuó con ejercicios tres veces semanales durante todo el primer año posoperatorio. Las primeras 20 semanas fueron realizadas quincenalmente con la supervisión de un fisioterapeuta. En la 30 semanas subsiguientes, todos los ejercicios fueron autoadministrados en un lugar de preferencia individual</p> <ul style="list-style-type: none"> La carga inicial fue estimada a partir de pruebas individuales de siete repeticiones máximas; así, la carga fue iniciada entre la 1ª y 4ª semana en 25 RM con 2-3 repeticiones y 2-3 series Entre la 5ª y 8ª semana, la variación se dio para 20 RM, 15-17 repeticiones y 3 series. Para la 13ª a 16ª semanas 10-12 RM, 10-12 repeticiones y 3 series Entre la 17ª y 20ª semana, 10-12 RM, 10-12 repeticiones y 3 series Para el período final de ejercicios autoadministrados, entre las semanas 21 y 50, 10-12 RM, 10-12 repeticiones y 3 series Los ejercicios propuestos involucraron abducción y extensión de hombro, curl de bíceps, triceps push-down en la máquina y remada aserrada con haltera Otros ejercicios fueron dirigidos hacia grandes grupos musculares de miembros inferiores, así como al <i>core</i> 	<p>19 participantes</p> <p>Cada participante recibió masaje clásico por 30 minutos en cada sesión, 20 minutos para los pies y 10 minutos para las manos en los días de los ciclos de quimioterapia antes de la infusión de paclitaxel en cuarto especial con temperatura controlada entre 20-22 °C. La intervención siempre se dio con una hora de antecedencia con relación a la sesión quimioterápica. La evaluación de acompañamiento fue realizada solo una vez en la semana 16, que correspondió a 4 semanas después de la última aplicación del quimioterápico</p>
	GC	<p>26 participantes</p> <ul style="list-style-type: none"> Las orientaciones se restringieron a la comparecencia para evaluaciones, pero ninguna consulta fisioterapéutica o recomendación de ejercicios fue proporcionada 		<p>75 participantes</p> <p>Los cuidados no fueron estandarizados para los pacientes control y variaron de acuerdo con el contacto con el fisioterapeuta</p> <ul style="list-style-type: none"> Informaciones por escrito respecto a los cuidados posoperatorios, ejercicios de movilidad, actividad física y adecuación al dolor Envío hacia el fisioterapeuta de la comunidad que, muchas veces, incluía terapia manual y ejercicios correctivos para movilidad y restauración de la función del miembro superior 	<p>21 participantes</p> <p>No recibieron ninguna intervención más allá de los cuidados habituales</p>

continúa

Cuadro 1. continuación

<p>Resultados</p>	<ul style="list-style-type: none"> El GI presentó una disminución de dolor con tendencia estadísticamente significativa en el transcurso del tiempo El GI presentó umbrales de presión de dolor más altos y fuerza de agarre mejorada (respectivamente $p = 0,034$ y $p < 0,001$) No fueron encontrados resultados estadísticamente significativos entre los grupos para DASH y S-LANSS y sensación de vibración La comparación sensorial cuantitativa entre la extremidad superior posquirúrgica con la no quirúrgica, no encontró diferencias para síntomas neuropáticos. Participantes activos demostraron preservación bilateral de los umbrales de vibración y dolor al calor para niveles normales 	<ul style="list-style-type: none"> Variación NPSI entre manos tratadas y no tratadas (todos $p > 0,15$) o pies (todos $p > 0,30$) Los puntajes para el BPI presentaron resultados positivos cuando fue evaluado individualmente el subconjunto de participantes con datos hasta el punto 6 ($n = 7$), la puntuación de menor dolor aumentó El QST no mostró diferencias significativas en ninguno de los puntos evaluados para medir neuropatía periférica comparando manos y pies tratados y no tratados (todos $p < 0,15$) 	<p>Los resultados favorecieron al GI para todos los desenlaces (dolor, dolor neuropático e influencia del dolor en seis aspectos de la vida diaria), sin embargo, la mayoría de las diferencias no fue estadísticamente significativa</p>	<ul style="list-style-type: none"> Los índices en el S-LANSS fueron mayores en el GC que en el GI ($p < 0,05$). En los puntajes del EORTC QLQ CIPN20, el aumento en el GC fue mayor al del GI ($p = 0,001$) La prevalencia de dolor neuropático periférico en el GC aumentó significativamente de la semana 4 hasta la semana 12 ($p < 0,05$) SNAP en la semana 12, nervio mediano, estadísticamente mayor en el GI La velocidad de conducción en NCS del nervio tibial anterior fue significativamente menor en el GI comparado al GC Las amplitudes CMAP y velocidad de conducción de ambos grupos fueron estadísticamente semejantes
--------------------------	--	--	---	--

Leyendas: GC = grupo control; GI = grupo intervención; BPI = *brief pain inventory*; CAMP = *compound muscle action potential*; DASH = *disabilities of the arm, shoulder, and hand*; EORTC QLQ CIPN20 = *European organization for research and treatment of cancer-quality of life questionnaire for chemotherapy-induced peripheral neuropathy*; NCS = *nerve conduction studies*; NPSI = *neuropathic pain symptom inventory*; QST = *quantitative sensory testing*; RM = repeticiones máximas; S-LANSS = *leeds assessment of neuropathic symptoms and signs*; SNAP = *sensory nerve action potential*.

Autor/año	D1	D2	D3	D4	D5	General
Hammond et al., 2020	+	+	+	+	+	+
Griffiths et al., 2018	×	+	×	-	+	×
Ammitzbell et al., 2019	+	+	+	+	+	+
Izgua et al., 2019	+	+	+	+	+	+

Domínios:

D1: Sesgo debido al proceso de aleatorización.

D2: Sesgo debido a la intervención pretendida.

D3: Sesgo debido a la falta de datos.

D4: Sesgo debido a la evaluación de los resultados.

D5: Sesgo debido a la selección de los resultados.

Riesgo: + Bajo - Medio × Alto

Figura 2. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios considerados para revisión

entre ellas la kinesioterapia incorporada a un programa de ejercicios en casa, un programa de entrenamiento resistido con progresión de carga, la termoterapia por medio de la crioterapia y la terapia manual con el masaje clásico como método preventivo. Diferentes intervenciones pueden presentar beneficios en el alivio del dolor, de la función, y en la CVRS como una alternativa viable para la neuropatía periférica inducida por el tratamiento oncológico. Hasta el momento, esta es la primera revisión sistemática de literatura que informa sobre la intervención de la fisioterapia para la neuropatía periférica en pacientes con cáncer de mama.

Predominantemente, las muestras de los presentes ensayos estaban bajo regímenes quimioterápicos a base de taxanos (p. ex. paclitaxel y docetaxel). Actualmente, este es el régimen de quimioterapia de primera línea usado en el tratamiento para el cáncer de mama tanto en estadios iniciales como avanzados y metastásicos, actúa previniendo el crecimiento tumoral mediante mecanismos de estabilización de microtúbulos celulares. Aun así, la alta neurotoxicidad está asociada a la reducción de la dosis administrada y, algunas veces, a la discontinuidad del tratamiento, tornando mayor el riesgo de morbilidad entre las pacientes. La neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (NPIQ) es el principal efecto adverso dosis-limitante entre taxanos, con prevalencia estimada en hasta un 81%¹⁰. Se desarrolla en manos y pies, afectando fibras nerviosas A β , A δ y fibras C, las cuales involucran percepción y conducción sensorial de toque, vibración, detección térmica y de dolor, y resultando como consecuencia en síntomas neuropáticos clásicos que incluyen la hipoestesia, la hiperalgesia, la alodinia y el dolor neuropático¹¹.

Hammond *et al.*¹¹ evaluaron los efectos de un programa de fisioterapia en la prevención y manejo posterior al régimen quimioterápico de la NPIQ. Los resultados obtenidos no mostraron significancia estadística, aunque todos indicaron un movimiento unilateral de mejoría en los puntajes obtenidos por los pacientes del grupo intervención, además, observaron también la asociación entre la práctica de actividad física moderada (120 minutos/semana) y la preservación sensorial. A pesar de no haber sido este un resultado controlado y aleatorizado, corrobora otros estudios presentes en la literatura, los cuales describen los efectos del ejercicio físico en la neuromodulación del dolor por daño neural. En revisión sistemática, Zhang *et al.*¹² reunieron un total de ocho revisiones sistemáticas y 21 ensayos clínicos, los cuales evaluaron diferentes modalidades de ejercicios, entre alongamientos, entrenamientos resistidos, entrenamientos aeróbicos, ejercicios acuáticos y propioceptivos, utilizados en el manejo de la neuropatía de diferentes etiologías, entre

ellas la inducida por quimioterapia, y concluyeron que el ejercicio físico puede ser considerado una alternativa viable y eficaz en el tratamiento de la neuropatía periférica. En ese mismo estudio, la movilización neural de miembros superiores fue la técnica fisioterapéutica utilizada.

La movilización neural es una técnica no invasiva que se ha mostrado clínicamente efectiva en la reducción del dolor. Esta técnica busca restaurar la movilidad y elasticidad del sistema nervioso periférico y, así, proporcionar mejores condiciones homeostáticas ante la presencia de daño neural. Sin embargo, son necesarios más estudios para armar una base de datos y ensayos con humanos. En su estudio de modelo animal, Santos *et al.*¹³ sugirieron la activación de vías endógenas activadas por la modulación neural del dolor por medio de la técnica, confirmando la hipótesis inicial de que la analgesia por técnicas no invasivas se da por mecanismos neuronales centrales, siendo los opiáceos endógenos y los mecanismos inhibitorios descendentes los más reconocidos.

Hoy el manejo de las neuropatías periféricas, con énfasis en el dolor neuropático, busca controlar o suavizar los síntomas, dada la dificultad en tratar el daño nervioso directamente. Incontables opciones farmacológicas están disponibles como tratamiento, sin embargo, continúan presentando baja eficacia y muchos efectos adversos, anticolinérgicos o relacionado al uso y dependencia de opioides; así, los enfoques alternativos, como el ejercicio físico terapéutico, ganan cada vez más atención del equipo de salud. En este ámbito, la fisioterapia puede actuar en una gama de opciones terapéuticas asociadas a la movilización, alongamientos, y ejercicios resistidos y aeróbicos¹⁴.

En armonía con este escenario, Ammitzbel *et al.*¹⁵ investigaron el efecto del entrenamiento resistido progresivo sobre el dolor en régimen posoperatorio, considerando que métodos distintos para el ejercicio, diferentes intensidades y frecuencia de entrenamiento pueden producir diferentes efectos. Anteriormente, la acción del entrenamiento resistido fue evaluada para otros resultados, mostrándose útil en la rehabilitación de fuerza y función después de procedimientos quirúrgicos para determinados cánceres de mama. En este estudio, los resultados no mostraron efectos estadísticamente significativos. Sin embargo, las evaluaciones realizadas apuntaron hacia un efecto de control del dolor, favoreciendo al grupo intervención para todos los resultados continuos analizados: dolor, dolor neuropático e influencia del dolor en seis aspectos de la vida diaria. La hipótesis de estos autores es la existencia de un subgrupo no identificado en el cual el entrenamiento resistido sea más eficaz, como, por ejemplo, mujeres sedentarias con informe de dolor posoperatorio. Además, el estudio

presenta limitaciones en cuanto al poder de detectar diferencias suficientes en la evaluación del dolor, puesto que el dolor y el dolor neuropático no fueron resultados primarios analizados. En ensayo clínico aleatorizado realizado por Dhawan *et al.*¹⁴, con una muestra de 45 pacientes con cáncer recibiendo terapia adyuvante con paclitaxel, se observó que un entrenamiento en el hogar de fuerza y equilibrio es capaz de reducir el dolor neuropático por NPIQ y mejorar la CVRS. En este estudio, fueron utilizados puntajes de dolor neuropático evaluado con el cuestionario *Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs* (S-LANSS).

Ambos estudios sobre los efectos del ejercicio físico en el manejo de la neuropatía presentaron limitaciones en cuanto al número de variables estudiadas y prioridad del desenlace dolor, las cuales pueden haber sugestionado los resultados en términos estadísticos. No obstante, la literatura trae, en estudios con muestra e intervención, resultados similares con relevancia estadística. Otro punto para destacar es respecto al método de autoadministración del programa de ejercicios y educación en salud aportada por el profesional del equipo de salud, destacando que, a pesar de autoadministrado, aun así, es reevaluado por el profesional capacitado. Proporcionar informaciones claras y orientaciones sobre la condición del paciente es crucial. Educar sobre el manejo del dolor no solo se resume a proporcionar conocimiento, involucra además promover cambios comportamentales y desafiar creencias limitantes. Estas acciones no solo ayudan a aliviar la angustia, miedo y ansiedad¹⁶, ya de por sí significativos para la mayoría de los pacientes con cáncer, sino también contribuyen para una mejor calidad de vida. Traer autonomía y mayor seguridad al paciente puede interferir positivamente ante la acción del sistema límbico sobre la vía dolorosa y, como se ha visto mucho en la práctica clínica, el comportamiento positivo por parte del paciente puede influir sustancialmente en el compromiso con el tratamiento.

Siguiendo las modalidades terapéuticas revisadas, la crioterapia es una de las técnicas ampliamente utilizadas en la fisioterapia como parte de la termoterapia, se trata de la aplicación superficial de frío como agente terapéutico, comúnmente utilizada en el alivio del dolor. La aplicación se da en áreas específicas por medio de aplicación local o más ampliamente por aplicaciones no locales. La inflamación crónica, mediada por la estimulación química y mecánica de las terminaciones nerviosas, tiene un papel importante en la perpetuación del dolor frente a un daño, inclusive a nivel neural, lo que justifica el uso de la crioterapia para reducir la inflamación en dolores crónicos. Evidencias sugieren que la crioterapia disminuye la inflamación reduciendo la acción de citocinas proinflamatorias TNF- α y propiciando la acción

antinflamatoria mediada por interleucina-10 (IL-10) e interleucina-6 (IL-6), de la cual recientemente se sugirió también que presenta propiedades antinflamatorias. Otro mecanismo propuesto para acción del frío como medio terapéutico es la acción sobre la velocidad de conducción nerviosa de las vías de dolor, hay estudios que aportan una reducción considerable en la latencia de transmisión tanto en vías motoras como sensoriales, resultando en el aumento del umbral del dolor. Y, finalmente, la crioterapia está también asociada a la reducción del estrés oxidativo¹⁷.

Griffiths¹⁸ realizó un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de la crioterapia en la prevención de la neuropatía periférica inducida por paclitaxel. Tal estudio presentó limitaciones metodológicas importantes. La muestra sufrió con variaciones significativas durante los puntos de evaluación, inicialmente con n = 29, después de 22 declinaciones, el n final fue de solo siete participantes. De esta forma, las evaluaciones estadísticas de los resultados fueron influenciadas, y el estudio fue incapaz de demostrar beneficios de la crioterapia para la prevención de la neuropatía inducida por paclitaxel. Los autores atribuyeron los resultados por lo menos en parte a la alta tasa de declinación, pero también a la imposibilidad de “cegar” a las participantes, debido a la naturaleza de los equipamientos utilizados (piezas de histogel), lo que puede afectar las respuestas a los cuestionarios autoinformados, como NPSI, BPI y QST.

La declinación relacionada a la incomodidad en la intervención, la necesidades de inversiones adicionales por parte del equipo oncológico, en lo que respecta a la instalación de *freezers*, y el equipo responsable para controlar el tiempo y la temperatura de preparación de las piezas trajeron el cuestionamiento sobre la viabilidad de la terapia, al mismo tiempo en que el tamaño final de la muestra imposibilitó la comprensión sobre los posibles beneficios de la terapia. Considerando el amplio tiempo de aplicación utilizado para esta intervención, existe la hipótesis de que la reducción de dicho tiempo puede reducir el abandono por parte de las participantes.

Izgua *et al.*¹⁹ investigaron el efecto del masaje clásico como prevención de la neuropatía periférica inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama que reciben paclitaxel. Los investigadores constataron que el masaje contribuye para el control de los síntomas neuropáticos, de modo que, luego de 12 sesiones de masaje clásico, los pacientes con dolor neuropático periférico aumentaron los puntajes en el grupo control, mientras que en el grupo intervención no hubo alteraciones a partir de la línea de base, siendo los resultados presentados estadísticamente significantes. Más ensayos aleatorizados y controlados realizados en humanos son necesarios para apoyar los hallazgos y contribuir con la literatura existente.

Evidencias en cuanto a los mecanismos de analgesia de la técnica surgen en modelos animales. Según Chimenti; Frey-Law; Sluka¹⁶, se demostró en modelos animales de dolor neuropático que la terapia manual promueve condiciones propicias para la cicatrización, aumentando el grosor de la vaina de mielina en nervios periféricos lesionados, además de reducir la compresión nerviosa. Análogamente, también en modelo animal, Wang *et al.*²⁰ traen los efectos del masaje sobre el *toll-like receptor 4* (TLR4), un tipo de receptor que actúa en la transducción de la respuesta inmune e identifica patrones moleculares asociados a la patogenicidad, con desempeño importante en la mediación del dolor neuropático, siendo que el masaje puede inhibir la señalización TLR4 y reducir los factores inflamatorios, pudiendo ser un mecanismo válido en el alivio del dolor neuropático.

En el estudio realizado por Izgua *et al.*¹⁹, el masaje clásico sueco aparece como una de las técnicas utilizadas por el equipo de enfermería. Considerando el modelo multiprofesional en la asistencia y naturaleza de la técnica, el fisioterapeuta, como profesional habilitado para el uso de terapias manuales, caracterizado en especial por el uso de las manos como una de sus herramientas terapéuticas, así como con posibilidad de habilitación específica en fisioterapia oncológica, puede ser designado para la práctica de la técnica, considerando la asistencia profesional adecuada y específica, que cumpla con las exigencias clínico-kinesiológico-funcionales de los pacientes oncológicos, en especial de aquellos sufriendo por los efectos nocivos de los tratamientos a los que fueron sometidos.

La fisioterapia propone una pluralidad amplia en alternativas no farmacológicas que pueden actuar en la prevención, gerenciamiento y manejo de la neuropatía periférica. Notablemente, el ejercicio físico terapéutico, con uso de la kinesioterapia, ostenta efectos importantes sobre la neuromodulación del dolor neuropático, además de operar en otros aspectos biopsicosociales relacionados al dolor crónico, especialmente respecto a la CVRS. Considerando esto, al tener en cuenta la posible contribución del fisioterapeuta en el amparo de esta población, pocos estudios fueron elegibles para esta revisión. Uno de los desafíos encontrados a lo largo del triaje se refiere a la restricción del análisis de los resultados para mujeres tratadas por cáncer de mama, debido a que una gran parte de los estudios no puede ser incluida por la característica mixta de la población. La elección de la delimitación muestral para pacientes con cáncer de mama se dio, en principio, por la alta incidencia y prevalencia de la malignidad en la población femenina, además de propiciar un análisis más preciso acerca de los efectos de las intervenciones de elección, ponderando los agentes antineoplásicos específicos utilizados. Además, no fue

realizada una búsqueda manual ni una consulta a la lista de referencias que podría identificar estudios potencialmente elegibles para la revisión. Finalmente, puede haber sesgo del idioma, puesto que, por no estar en inglés, cuatro artículos terminaron siendo excluidos considerando la dificultad de análisis y comprensión.

CONCLUSIÓN

Los resultados del efecto fisioterapia en el manejo y gerenciamiento de la neuropatía periférica inducida por los tratamientos oncológicos para el cáncer de mama son escasos, siendo que, en la mayoría de los estudios evaluados, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y control. Esta escasez de resultados puede estar relacionada con el número limitado de estudios aquí revisados, vista la dificultad en encontrar ensayos clínicos realizados con exclusividad en la población objetivo. Ponderando la singularidad de las conductas de intervención en cada tipo de cáncer, se sugiere la producción de más ensayos clínicos aleatorizados que evalúen a poblaciones oncológicas específicas. Análogamente, se destacan la necesidad y la importancia de actualizaciones constantes respecto a la fisiopatología, a los protocolos y a las intervenciones basados en ensayos clínicos aleatorizados, así como la evaluación del compromiso y los efectos adversos para crear una base consciente y juiciosa con las evidencias actuales para la toma de decisiones sobre el cuidado individual del paciente.

APORTES

Julia Formentini Viesser, Caroline Helena Lazzarotto de Lima y Mariana Zancan contribuyeron sustancialmente en la concepción y/o en el planeamiento del estudio; en la obtención, análisis e interpretación de los datos; en la redacción y revisión crítica y aprobaron la versión final a publicarse.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Nada a declarar.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. Hauth F, De-Colle C, Weidner N, et al. Quality of life and fatigue before and after radiotherapy in breast cancer

- patients. *Strahlenther Onkol.* 2021;197(4):281-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s00066-020-01700-1>
2. Santos MO, Lima FCS, Martins LFL, et al. Estimativa de incidência de câncer no brasil, 2023-2025. *Rev. Bras. Cancerol.* 2023;69(1):e-213700. doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700>
 3. Olsson Möller U, Beck I, Rydén L, et al. A comprehensive approach to rehabilitation interventions following breast cancer treatment - a systematic review of systematic reviews. *BMC Cancer.* 2019;19(1):472. doi: <https://doi.org/10.1186%2Fs12885-019-5648-7>
 4. Shien T, Iwata H. Adjuvant and neoadjuvant therapy for breast cancer. *JPN J Clin Oncol.* 2020;50(3):225-9. doi: <https://doi.org/10.1093/jjco/hyz213>
 5. Fontes F, Gonçalves M, Pereira S, et al. Neuropathic pain after breast cancer treatment and its impact on sleep quality one year after cancer diagnosis. *Breast.* 2017;33:125 -31 doi <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.03.013>
 6. Ilhan E, Chee E, Hush J, et al. The prevalence of neuropathic pain is high after treatment for breast cancer: a systematic review. *Pain.* 2017;158(11):2082-91. doi: <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001004>
 7. Leysen L, Adriaenssens N, Nijs J, et al. Chronic pain in breast cancer survivors: nociceptive, neuropathic, or central sensitization pain? *Pain Pract.* 2019;19(2):1983-5. doi: <https://doi.org/10.1111/papr.12732>
 8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. A declaração PRISMA 2020: diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e112. doi: <https://doi.org/10.26633%2FRPSP.2022.112>
 9. RoB 2: Risk of Bias 2 [Internet]. Versão 5. [Copenhagen]: Cochrane Denmark; 2011. [acesso 2023 mar 9]. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/>
 10. Guijosa A, Freyria A, Espinosa-Fernandez Jr, et al. Pharmacogenetics of taxane-induced neurotoxicity in breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Sci.* 2022;15(10):2403-36. doi: <https://doi.org/10.1111%2Fcts.13370>
 11. Hammond EA, Pitz M, Shay B. Neuropathic pain in taxane-induced peripheral neuropathy: evidence for exercise in treatment. *Neurorehabil Neural Repair.* 2019;33(10):792-9. doi: <https://doi.org/10.1177/1545968319860486>
 12. Zhang YH, Hu HY, Xiong YC, et al. Exercise for neuropathic pain: a systematic review and expert consensus. *Front Med (Lausanne).* 2021;24(8). doi: <https://doi.org/10.3389%2Ffmed.2021.756940>
 13. Santos FM, Grecco LH, Pereira MG, et al. The neural mobilization technique modulates the expression of endogenous opioids in the periaqueductal gray and improves muscle strength and mobility in rats with neuropathic pain. *Behav Brain Funct.* 2014;19(19). doi: <https://doi.org/10.1186%2F1744-9081-10-19>
 14. Dhawan S, Andrews R, Kumar L, et al. A randomized controlled trial to assess the effectiveness of muscle strengthening and balancing exercises on chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain and quality of life among cancer patients. *Cancer Nurs.* 2020;43(4):269-80. doi: <https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000693>
 15. Ammitzbel G, Andersen KG, Bidstrup PE, et al. Effect of progressive resistance training on persistent pain after axillary dissection in breast cancer: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;179(1):173-83. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-019-05461-z>
 16. Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A mechanism-based approach to physical therapist management of pain. *Phys Ther.* 2018;98(5):302-14. doi: <https://doi.org/10.1093%2Fptj%2Fpzy030>
 17. Garcia C, Karri J, Zacharias NA, et al. Use of cryotherapy for managing chronic pain: an evidence-based narrative. *Pain Ther.* 2021;10(1):81-100. doi: <https://doi.org/10.1007%2Fs40122-020-00225-w>
 18. Griffiths C, Kwon N, Beaumont JL, et al. Cold therapy to prevent paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer.* 2018;26:3461-9. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4199-9>
 19. Izgua N, Metin ZG, Karadas C, et al. "Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy with Classical Massage in Breast Cancer Patients Receiving Paclitaxel: An Assessor-Blinded Randomized Controlled Trial." *European Journal of Oncology Nursing.* 2019;40:36-43, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2019.03.002>
 20. Wang Q, Lin J, Yang P, et al. Effect of massage on the tlr4 signalling pathway in rats with neuropathic pain. *Pain Res Manag.* 2020;2020:8309745. doi: <https://doi.org/10.1155%2F2020%2F8309745>

Recebido em 12/9/2023
Aprovado em 1/2/2024