

FABIANA PINHEIRO DA SILVA

**FATORES DE RISCO, CARACTERÍSTICAS DA DOR CRÔNICA
MUSCULOESQUELÉTICA E SEU TRATAMENTO COM TERAPIA MANUAL EM
MULHERES SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós Graduação em Fisioterapia, do Centro de Ciências da Saúde e do Esporte, da Universidade do Estado de Santa Catarina, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Fisioterapia.

Orientadora: Fabiana Flores Sperandio.

**FLORIANÓPOLIS, SC
2018**

S586f Silva, Fabiana Pinheiro da
Fatores de risco, características da dor crônica musculoesquelética e seu tratamento com terapia manual em mulheres sobreviventes ao câncer de mama: revisão sistemática e meta-análise / Fabiana Pinheiro da Silva. – 2018.
p. : il. ; 30 cm

Orientadora: Fabiana Flores Sperandio
Dissertação (mestrado)-Universidade do Estado de Santa Catarina
Programa de Pós-graduação em Fisioterapia, 2018
Inclui bibliografias

1. Mamas – Câncer – Pacientes - Reabilitação. 2 Dor crônica.
3. Manipulação (tratamento). I. Sperandio, Fabiana Flores. II.
Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de
Programa de Pós-graduação em Fisioterapia. III. Título.

CDD 20. ed. – 616.99449

Catálogo na publicação elaborada pela Biblioteca do CEFID/UDESC

FABIANA PINHEIRO DA SILVA

**FATORES DE RISCO, CARACTERÍSTICAS DA DOR CRÔNICA
MUSCULOESQUELÉTICA E SEU TRATAMENTO COM TERAPIA MANUAL EM
MULHERES SOBREVIVENTES AO CÂNCER DE MAMA: REVISÃO
SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE**

Dissertação, Mestrado em Fisioterapia, Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID),
Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC).

Banca Examinadora

Orientador:

Profª Drª Fabiana Flores Sperandio

Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Membros:

Prof Dr Rodrigo Okubo

Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Profª Drª Anelise Sonza

Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC

Prof Dr Marcos Amaral de Noronha

Universidade de Sydney, La Trobe University, Austrália.

Suplente:

Profª Drª Luciana Sayuri Sanada

Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC

Florianópolis, 27 de fevereiro de 2018

Dedico este trabalho à minha família, meu porto seguro, e ao meu namorado, que esteve sempre ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado a permissão de chegar até o final, ter colocado pessoas especiais ao meu lado nessa trajetória, sem as quais certamente não conseguira ter dado conta neste longo caminho.

Agradeço ao meu namorado Anderson, por sempre ter acreditado na minha capacidade, ter me dado forças para seguir em frente em todas as situações. Por ter me acompanhado em todas as horas, ser compreensível nas angústias e dúvidas e sempre meu amigo.

Agradeço minha irmã Catiane, minha melhor amiga, a quem sempre tenho ao lado para as horas difíceis e de alegria. Muito obrigada pelos desabafos, carinho e suporte.

Agradeço meus familiares, mãe e irmã, que mesmo à distância me incentivam em todos os caminhos que escolho trilhar em minha vida.

A todos os amigos que conquistei ao longo de minha vida, e principalmente no mestrado, por tornarem mais leve meu trabalho, me acompanhando e incentivando sempre.

Agradeço a minha orientadora Prof^ª Dr^ª Fabiana Flores Sperandio por ter acreditado no meu potencial, por ter me incentivado e auxiliado no meu desenvolvimento profissional.

A toda equipe do Laboratório de Saúde da Mulher pelo acolhimento e ensinamentos, em especial Kamilla Zomkowski e Priscila Cibils pela paciência, motivação, desabafos, jantas e risadas, e por toda troca experiências e carinho.

Aos professores que me auxiliaram durante todo o percurso e colaboraram para a realização deste trabalho.

Agradeço a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa Uniedu de Pós-Graduação pelo apoio financeiro durante todo o período.

“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana.”

(Carl G. Jung)

RESUMO

O câncer de mama é a neoplasia feminina mais frequente, os tratamentos utilizados compreendem a cirurgia radical ou conservadora, a dissecação dos linfonodos axilares, a radioterapia, a quimioterapia e a terapia hormonal. Estes, comumente, geram morbidades, impactando na qualidade de vida e no bem-estar psicossocial. A principal morbidade é a dor crônica musculoesquelética (DCM), uma queixa extremamente relevante, e por isso essas mulheres devem ser encaminhadas para a reabilitação, por meio de diversos métodos, sendo um deles a terapia manual (TM). Esta tem demonstrado resultados positivos na diminuição da dor, no entanto, pouco se sabe sobre quais procedimentos manuais devem ser incluídos. Dessa forma, uma revisão sistemática é um método eficiente para oferecer um elevado nível de evidência sobre a eficácia das intervenções, e fornecer recomendações sobre os cuidados e melhores tratamentos a serem seguidos por profissionais da saúde. Assim, o objetivo geral foi analisar quais são os fatores de risco e características da DCM nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama, e tendo a TM como uma das técnicas de tratamento desta dor, igualmente, analisou-se qual a efetividade do tratamento com TM na DCM nessa população. Foram realizadas duas revisões sistemáticas: revisão sistemática 1 (RS1) e revisão sistemática 2 (RS2). A RS1 com objetivo de verificar os fatores de risco e as características da DCM, por meio de uma busca sistemática nas bases de dados: Embase, PubMed, Lilacs, Cinahl e Web of Science em maio de 2017. A RS2 avaliou a efetividade da TM nesta dor e utilizou-se das bases de dados eletrônicas: PubMed, Cinahl, Web of Science e PEDro em agosto de 2017, e foi realizada uma meta-análise. Nas duas revisões a busca foi atualizada em março de 2018. Na RS1 foram encontrados 4719 estudos, e incluídos 16. Os fatores de risco e as características da DCM foram estudados em dois momentos, após o procedimento cirúrgico e a utilização dos inibidores de aromatase. Os principais fatores de risco para a DCM foram idade, dor pré-operatória, dor pós-operatória aguda, dissecação dos linfonodos axilares, tratamento endócrino com inibidores de aromatase, radioterapia, IMC, renda, quimioterapia, cirurgia conservadora da mama, depressão, ansiedade e a etnia. Em decorrência da cirurgia, a incidência de dor crônica foi de até 68,3%, com dor diariamente de intensidade moderada no braço. Após o uso de inibidores de aromatase, a incidência foi de até 57%, com dor moderada nas mãos. Na RS2 foram encontrados 1562 títulos, e incluídos cinco, nos quais foi encontrada que a TM é efetiva para o tratamento da DCM, segundo a meta-análise realizada. As principais técnicas foram a indução miofascial, liberação miofascial, massagem clássica, compressão isquêmica dos pontos gatilhos miofasciais e a terapia miofascial, onde todas, exceto a liberação miofascial, diminuíram significativamente a intensidade da DCM. A DCM apresentou-se com múltiplos fatores de risco e as características identificadas devem servir como alerta aos profissionais da saúde que acompanham o tratamento dessas mulheres em longo prazo, e como a TM mostrou-se uma terapia segura de tratamento da DCM, ela pode ser eficaz na diminuição da intensidade da dor crônica.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Dor crônica. Dor musculoesquelética. Manipulações Musculoesqueléticas. Reabilitação. Revisão.

ABSTRACT

Breast cancer is the most frequent female neoplasia, the treatments used include radical or conservative surgery, dissection of axillary lymph nodes, radiotherapy, chemotherapy and hormone therapy. These, commonly, generate morbidities, impacting the quality of life and the psychosocial well-being. The main morbidity is chronic musculoskeletal pain (MDC), an extremely relevant complaint, and therefore, these women should be referred for rehabilitation, through several methods, one of them being manual therapy. This has shown positive results in reducing pain, however, little is known about which manual procedures should be included. Thus, a systematic review is an efficient method to provide a high level of evidence on the effectiveness of interventions, and provide recommendations on care and better treatments to be followed by health professionals. Thus, the general objective was to analyze the risk factors and characteristics of DCM in the upper limbs and thorax in women who survived breast cancer, and having TM as one of the techniques for treating this pain, we also analyzed the effectiveness of TM treatment in DCM in this population. Two systematic reviews were carried out: systematic review 1 (RS1) and systematic review 2 (RS2). The RS1 aimed to verify the risk factors and characteristics of DCM through a systematic search in the databases: Embase, PubMed, Lilacs, Cinahl and Web of Science in May 2017. RS2 evaluated the effectiveness of TM in this pain and was used from the electronic databases: PubMed, Cinahl, Web of Science and PEDro in August 2017, and a meta-analysis was performed. In the two reviews, the search was updated in March 2018. In RS1, 4719 studies were found, and included 16. Risk factors and characteristics of DCM were studied in two moments, after the surgical procedure and the use of aromatase inhibitors. The main risk factors for DCM were age, preoperative pain, acute postoperative pain, dissection of the axillary lymph nodes, endocrine treatment with aromatase inhibitors, radiotherapy, BMI, income, chemotherapy, breast conserving surgery, depression, anxiety and ethnicity. As a result of surgery, the incidence of chronic pain was up to 68.3%, with daily pain of moderate intensity in the arm. After the use of aromatase inhibitors, the incidence was up to 57%, with moderate pain in the hands. In RS2, 1562 titles were found, and five were included, in which TM was found to be effective for the treatment of DCM, according to the meta-analysis performed. The main techniques were myofascial induction, myofascial release, classical massage, ischemic compression of myofascial trigger points and myofascial therapy, where all but myofascial release significantly reduced the intensity of DCM. DCM presented with multiple risk factors and the characteristics identified should serve as a warning to health professionals that accompany the treatment of these women in the long term, and since TM has proved to be a safe therapy for DCM treatment, it may be effective in reducing the intensity of chronic pain.

Keywords: Breast neoplasms. Chronic pain. Musculoskeletal pain. Musculoskeletal Manipulations. Rehabilitation. Review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Métodos de Terapia Manual e respectivas definições.....	38
Quadro 2 – Resumo dos artigos da revisão sistemática de BASILIO et al., 2014	41
Figura 1 – Pirâmide indicando os níveis de evidência dos estudos.....	43
Figura 1 (RS1) – Seleção e análise dos artigos encontrados na busca.....	64
Quadro 1 (RS1) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica PubMed.....	77
Quadro 2 (RS1) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Web of Science.....	78
Quadro 3 (RS1) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Lilacs.....	79
Quadro 4 (RS1) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Cinahl.....	79
Quadro 5 (RS1) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Embase.....	80
Figura 1 (RS2) – Seleção e análise dos artigos encontrados na busca.....	93
Figura 2 (RS2) – Meta-análise para DCM pós-intervenção com TM.....	95
Quadro 1 (RS2) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica PubMed.....	104
Quadro 2 (RS2) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Web of Science.....	105
Quadro 3 (RS2) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Cinahl.....	105
Quadro 4 (RS2) – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Pedro.....	106

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Diferenças entre revisão bibliográfica narrativa e revisão sistemática.....	44
Tabela 1 (RS1) – Dados referentes aos fatores de risco da DCM nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama (Continua).....	81
Tabela 2 (RS1) – Dados referentes às características da DCM nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama (Continua).....	84
Tabela 3 (RS1) – Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos pelo Downs & Black Checklist adaptada do estudo de Munn (2010) (Continua).....	86
Tabela 1 (RS2) – Dados referentes às intervenções com terapia manual no tratamento da dor crônica musculoesquelética em sobreviventes ao câncer de mama (Continua).....	102
Tabela 2 (RS2) – Avaliação da qualidade metodológica dos ECR por meio da escala PEDro.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASQ	<i>Arm/Shoulder Symptoms</i>
BSQ	<i>Breast Symptoms Questionnaire</i>
CGRP	Receptores do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina
DCM	Dor crônica musculoesquelética
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EVA	Escala Visual Analógica
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30</i>
EUA	Estados Unidos da América
GE	Grupo experimental
GC	Grupo controle
IASP	Associação Internacional para o Estudo da Dor
IFOMPT	<i>International Federation of Orthopaedic Manipulative Physical Therapist</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCI's	<i>National Cancer Institute's</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
PQAS	Pain Quality Assessment Scale
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
QLQ-BR23	<i>Breast Cancer – Specific Quality of Life Questionnaire</i>
RS1	Revisão sistemática 1
RS2	Revisão sistemática 2
RTIPs	<i>Research-Tested Intervention Programs</i>
TM	Terapia manual
WHO	<i>World Health Organization</i>
WWE	<i>Walk With Ease</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	23
1.1	CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA	23
1.2	OBJETIVOS	27
1.3	HIPÓTESES.....	27
2	REVISÃO DE LITERATURA	29
2.1	DOR CRÔNICA MUSCULOESQUELÉTICA (DCM).....	29
2.1.1	TRATAMENTOS PARA O CÂNCER DE MAMA.....	33
2.1.2	TERAPIA MANUAL COMO TRATAMENTO PARA DOR CRÔNICA MUSCULOESQUELÉTICA	37
2.2	REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.....	42
	REFERÊNCIAS	47
3	INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS	57
4	ARTIGO 1 (RS1)	58
5	ARTIGO 2 (RS2)	87
6	CONCLUSÃO	107
	ANEXO A – DOWNS & BLACK CHECKLIST	108
	ANEXO B - PEDRO SCALE PORTUGUESE	111
	ANEXO C – INSTRUÇÕES PARA AUTORES DA REVISTA DISABILITY AND REHABILITATION	113
	ANEXO D - INSTRUÇÕES PARA AUTORES DA REVISTA PAIN® - THE JOURNAL OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN	118
	ANEXO E - REGISTRO DA RS1 NA INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS – PROSPERO	128
	ANEXO F - REGISTRO DA RS2 NA INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS – PROSPERO	132

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

O câncer de mama é a neoplasia feminina mais frequente, a primeira causa de morte entre as mulheres do mundo e entre as brasileiras (INCA, 2016). Sua incidência aumenta a cada ano, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento, incluindo o Brasil, e cresce progressivamente após os 40 anos (INCA, 2016). Esse avanço se dá devido ao aumento da expectativa de vida, a baixa renda, efeitos da alimentação, número de partos reduzidos e a diminuição do aleitamento materno (OMS, 2017). Anualmente são descobertos 1,7 milhão de casos novos (OMS, 2016), e em 2016 estimavam-se 58 mil novos casos de câncer de mama feminino no Brasil (INCA, 2016).

Os tratamentos utilizados para o câncer de mama incluem a cirurgia conservadora ou radical, sendo esta o primeiro tratamento a ser adotado, podendo ou não ser seguida da reconstrução mamária e da dissecação dos linfonodos axilares. Na sequência é realizado o tratamento adjuvante, utilizando a radioterapia, a quimioterapia e a terapia de reposição hormonal (BARTELINK, 2016; CHEN *et al.*, 2014). Em decorrência da associação do tratamento cirúrgico ao tratamento adjuvante, as mulheres relatam morbidades como dor no membro superior (40%) e na cicatriz cirúrgica (27%) (BERGMANN *et al.*, 2000).

Após a cirurgia, 60% das mulheres sentem dor pós-operatória aguda, a qual persiste, tornando-se crônica em um terço das sobreviventes (BULLEY *et al.*, 2014; FECHO *et al.*, 2009). A dor crônica está presente entre 10% a 60% das mulheres após o tratamento (IASP, 2016; RUNOWICZ *et al.*, 2016), e pode perdurar por até 6 anos após o término (SHAMLEY *et al.*, 2009; SHAMLEY *et al.*, 2015). A dor em consequência à cirurgia radical é mais frequente em comparação ao tratamento adjuvante (FERREIRA *et al.*, 2014; LEAL *et al.*, 2016).

A radioterapia também desencadeia a dor, podendo permanecer por meses ou anos após o seu término (ALCANTARA-SILVA *et al.*, 2013; ANCIKIEWICZ *et al.*, 2011; HILLE-BETZ *et al.*, 2016; JESUS, MEDRADO, 2015; LEAL *et al.*, 2016; STEINDORF *et al.*, 2014). Evidências recentes demonstram que 4,7 anos após a radioterapia, cerca de 46% das mulheres relataram dor tanto no braço quanto no ombro e em 67% delas a dor estava circunscrita à área da mama afetada (TEGUH *et al.*, 2016). Após 6 meses do seu término, as consequências da radioterapia vão aumentando ao longo do tempo, tornando-se crônicas, e assim, mais difíceis de serem tratadas (LEVANGIE, DROUIN, 2009).

A quimioterapia seguida da terapia hormonal aumenta o risco do desenvolvimento das dores musculoesqueléticas (SEBER *et al.*, 2016). A utilização da terapia hormonal leva a uma melhor taxa de sobrevivência a longo prazo, mas seus efeitos secundários estão relacionados a privação de estrogênio, o que causa efeitos colaterais como toxicidade musculoesquelética gerando dores articulares, ósseas e musculares em até 50% das mulheres (BERNHARD *et al.*, 2015; RUNOWICZ *et al.*, 2016; SEBER *et al.*, 2016).

Dessa forma, a dor crônica musculoesquelética (DCM) diminui a capacidade de a mulher realizar tarefas da vida diária, afetando, assim seu bem-estar psicossocial e sua capacidade laboral (RUNOWICZ *et al.*, 2016), sendo o principal efeito colateral ao tratamento que compromete a qualidade de vida (JUD *et al.*, 2010). Portanto, DCM após a cirurgia é um problema expressivo, e com o aumento do número de mulheres submetidas a tais cirurgias, faz com que o estudo desta queixa, especificamente, seja algo relevante tanto para a prática clínica quanto para o público acometido (KIM *et al.*, 2017).

Segundo a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP), a dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesão real ou potencial dos tecidos (IASP, 2011). A DCM é definida como dor nos músculos, tendões, articulações, ligamentos ou ossos com duração superior a três meses (COPPIETERS, *et al.*, 2016). Nas sobreviventes ao câncer de mama, essa dor também é denominada de dor persistente, sendo definida como dor na região da mama, axila, ombro ou braço por mais de três meses após a cirurgia por câncer de mama (ROMERO *et al.*, 2016).

Os locais onde as mulheres relatam maiores sintomas de dor são, primeiramente a região da excisão da mama e na cicatriz da mastectomia, seguido da axila, do tórax superior ipsilateral ao tratamento e do esterno (FERREIRA *et al.*, 2014; JUHL *et al.*, 2016). Estas dores são descritas como sensações de choque, queimação, agulhada, e aperto na região do tórax e axila, sendo súbita e intensa (FERREIRA *et al.*, 2014), e os principais fatores de risco já conhecidos para sua ocorrência são a pouca educação, a radioterapia, o uso de inibidores de aromatase como terapia hormonal, o menor tempo desde a cirurgia e a idade mais jovem (PEUCKMANN *et al.*, 2009).

Segundo o *American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline*, as mulheres com dores musculoesqueléticas decorrentes do tratamento, devem ser encaminhadas para a reabilitação com um fisioterapeuta, onde os alongamentos, exercícios e a acupuntura têm se mostrado benéficos para o tratamento desta dor (apud RUNOWICZ *et al.*, 2016). O restabelecimento da função do ombro e a diminuição da dor são resultados esperados com esse tratamento (CHO *et al.*, 2016; TRAVIER *et al.*, 2015), considerando que

os músculos afetados em longo prazo estão associados com o desenvolvimento desta dor e, conseqüentemente, da incapacidade funcional (SHAMLEY *et al.*, 2007). Assim, são necessários programas de reabilitação precoce após o término do tratamento (WISOTZKY *et al.*, 2017).

Da mesma forma, a terapia manual (TM) também tem demonstrado resultados positivos na diminuição da dor nessas mulheres, sendo que quanto menor a intensidade da dor, maior a mobilidade do ombro (CASTRO-MARTIN *et al.*, 2016). O objetivo primário desta intervenção é a liberação manual do tecido fibrótico, a melhora da amplitude de movimento e da função das extremidades superiores (WISOTZKY *et al.*, 2017), pois a terapia manual provoca um efeito analgésico, aumentando os limiares de dor de pressão local, além de gerar uma analgesia generalizada (VOOGT *et al.*, 2015). Diferentes técnicas de mobilização dos tecidos, assim como massagens suaves podem ter um papel relevante durante o tratamento fisioterapêutico, no entanto, pouco se sabe sobre quais procedimentos manuais, incluindo intensidade, frequência e duração devem ser incluídos em programas de fisioterapia para alcançar resultados terapêuticos efetivos (CASTRO-MARTIN *et al.*, 2016).

Os estudos demonstram a efetividade da TM associada com exercícios ativos e de força muscular (DE GROEF *et al.*, 2015), mas ainda pouco se sabe sobre os benefícios especificamente da utilização da TM no tratamento das dores musculoesqueléticas dessas mulheres (BASILIO *et al.*, 2014). Em uma revisão sistemática recente sobre o assunto, verificaram-se certas limitações como poucos termos para sua busca, o que refletiu diretamente nos resultados encontrados e na qualidade do estudo (BASILIO *et al.*, 2014). Dessa forma, existe uma lacuna na literatura sobre as técnicas de TM adequadas para minimizar o impacto da morbidade dos membros superiores em sobreviventes ao câncer de mama (CASTRO-MARTIN *et al.*, 2016).

Frente ao exposto, o manejo específico da dor crônica tem sido de vital importância no tratamento das sobreviventes ao câncer de mama (IASP, 2016). Essa dor interfere nas atividades de vida diária e na qualidade de vida, levando a baixa aderência terapêutica e a descontinuidade ao tratamento hormonal em pelo menos 20% das mulheres, aumentando, assim, o risco da recorrência do câncer de mama (NYROP *et al.*, 2015; RUNOWICZ *et al.*, 2016; SEBER *et al.*, 2016). O tratamento fisioterapêutico precoce também traz benefícios econômicos e sociais por permitir a reinserção destas mulheres no mercado de trabalho antes do previsto, que é em até dois anos (BALAK *et al.*, 2008).

Diante das inúmeras técnicas e métodos que a fisioterapia dispõe, entende-se ser oportuno o desenvolvimento de pesquisas em fisioterapia, pois a construção do conhecimento

permite a melhora do serviço prestado ao indivíduo e possibilita a busca de soluções para os problemas vivenciados no cotidiano (FILLIPIN, WAGNER, 2008). A necessidade pela qualidade do cuidado em saúde somado com a necessidade do uso racional de recursos públicos aumenta a procura pelos profissionais da saúde em assegurar o uso da prática baseada em evidência científica (FILLIPIN, WAGNER, 2008). Isto significa a integração de cada especialidade com a melhor evidência clínica disponível, o que é proveniente de investigações sistemáticas (FILLIPIN, WAGNER, 2008).

Dessa forma, a revisão sistemática é um método extremamente eficiente para sintetizar os dados de pesquisas já finalizadas, avaliar seus resultados e discutir sua aplicabilidade, oferecendo um elevado nível de evidência sobre a eficácia das intervenções (COCHRANE, 2011). As decisões clínicas devem ser, sempre que possíveis, norteadas pela prática baseada em evidência (BASILE, 2014), pois assim os profissionais de saúde se mantêm atualizados em seus tratamentos, procurando sempre o melhor para sua prática clínica (COCHRANE, 2011).

Diante disto, há um aumento progressivo na inserção das revisões sistemáticas em periódicos de impacto significativo, demonstrando a força da evidência deste tipo de pesquisa, e com a compreensão cada vez maior da natureza multidimensional da DCM, torna-se necessário aos profissionais da saúde a utilização de evidências e justificativas para o uso de seus tratamentos, estando as habilidades manuais dentro do cuidado multidimensional da dor (RABEY *et al.*, 2017).

Em face deste contexto e, devido ao aumento da longevidade dessa população, graças à melhora nas taxas de sobrevivência, há uma necessidade de abordagens de tratamento eficazes para diminuir o impacto físico, psicológico e emocional que a dor pode causar na vida dessas mulheres (BENTZEN 2006; WISKEMANN *et al.*, 2016), restaurando assim a qualidade de vida, as atividades diárias e laborais. Dessa forma, mais estudos precisam ser realizados a fim de verificar os fatores envolvidos no desenvolvimento da DCM, assim como as condutas fisioterapêuticas manuais utilizadas, com objetivo de prevenção e minimização desse sintoma (BERGMANN *et al.*, 2000).

Até o presente momento, não foram encontrados estudos de revisão sistemática que tenham analisado, identificado e caracterizado a DCM no pós-câncer de mama. Encontrou-se apenas uma revisão sistemática sobre os benefícios da utilização da TM em mulheres sobreviventes ao câncer de mama, no entanto, esta revisão encontra-se desatualizada e não possui uma qualidade de evidência necessariamente útil para a prática dessa técnica nessa população (BASILIO *et al.*, 2014).

Diante do exposto, questiona-se: quais são os fatores de risco e as características da dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama? Sendo a terapia manual uma das técnicas de tratamento desta dor, igualmente questiona-se: qual a efetividade do tratamento com terapia manual na dor crônica musculoesquelética nessa população?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar os fatores de risco e características da dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama e a efetividade da terapia manual nesta dor.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Verificar os fatores de risco gerais para a ocorrência da dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama.
2. Caracterizar (localização, intensidade, tempo de duração e sensação) a dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama.
3. Verificar a efetividade da terapia manual como tratamento para a dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama.

1.3 HIPÓTESES

H0: As mulheres sobreviventes ao câncer de mama não apresentam dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax.

H1: As mulheres sobreviventes ao câncer de mama apresentam dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax.

H0a: A terapia manual não é efetiva para o tratamento da dor crônica nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama.

H1a: A terapia manual é efetiva para o tratamento da dor crônica nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 DOR CRÔNICA MUSCULOESQUELÉTICA (DCM)

De acordo com a Associação Internacional para o Estudo da dor (IASP), a dor músculoesquelética é um grande problema que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, principalmente pelo tratamento desta dor, onde na maioria das vezes não é adequado. Seu diagnóstico é difícil de ser realizado, pela limitação em relacionar as alterações fisiopatológicas com a dor que é realmente reportada (IASP, 2009).

Segundo o MedDRA (*Medical dictionary for regulatory activities*), dentro dos sintomas músculoesqueléticos, estão incluídos a artralgia, artrite, rigidez articular, osteoartrite, dor músculoesquelética, mialgia, polimialgia, dor óssea, e a dor torácica músculoesquelética (MIEOG *et al.*, 2012). Mas apesar das amplas condições e sintomas, todos os tipos de dor músculoesquelética possuem os mesmos mecanismos, manifestações e tratamentos (IASP, 2009).

A DCM é um dos sete grupos que compreendem a *International Classification of Diseases* (ICD-11) para dor crônica (TREEDE *et al.*, 2015). Ela é definida como dor nos músculos, tendões, articulações, ligamentos ou ossos com duração superior a três meses (COPPIETERS *et al.*, 2016). Esse quadro pode ocorrer por inflamação local ou sistêmica persistente, devido a processos infecciosos, autoimunes ou metabólicos, ser atribuído a mudanças nas estruturas, espasmos musculares ou dores referidas por tecidos profundos (IASP, 2017; TREEDE *et al.*, 2015).

A DCM é classificada como parte da dor crônica não maligna, englobando a dor músculoesquelética, e está associada a fatores biológicos, psicológicos, sociais e ambientais (WHO, 2007). Devido a esse amplo conjunto de fatores, no nível da dor crônica, a dor músculoesquelética não pode ser curada, mas somente administrada (IASP, 2009). Os fatores psicossociais desempenham importante papel nos transtornos de DCM, principalmente estresse, ansiedade e depressão (BUSCEMI *et al.*, 2017).

A ansiedade está correlacionada com catastrofização da dor, medo e gravidade da DCM. O Modelo de prevenção do medo da dor crônica (*Fear-Avoidance Model of Chronic Pain*) afirma que os indivíduos com dor crônica entram em um ciclo devido a fatores psicológicos como afetividade negativa, avaliação negativa ou sensibilidade à ansiedade (CURTIN, NORRIS, 2017).

A dor crônica afeta aproximadamente 20% da população mundial e representa um quinto das consultas médicas (IASP, 2017). A gravidade da dor crônica pode ser analisada pela sua intensidade, dificuldades relacionadas a ela e pelo comprometimento funcional (TREEDE *et al.*, 2015). Durante a avaliação clínica da dor crônica, deve-se incluir a avaliação dos fatores cognitivos-emocionais como a prevenção do medo do movimento e da dor, da catástrofe da dor e da ansiedade, pois estes alteram o controle da DCM (ROY *et al.*, 2017).

A dor aguda se origina de nociceptores nos tecidos somático ou visceral, mas quando esses nociceptores continuam a enviar impulsos, os neurônios do corno dorsal podem tornar-se hipersensíveis (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009). Este aumento da responsividade neuronal ocorre por neurotransmissores que modulam as descargas elétricas pós-sinápticas para o tálamo, córtex cingulado posterior, córtex insular e córtex somatossensorial por meio das vias ascendentes (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009). Esses neurotransmissores iniciam respostas aumentadas desencadeando hiperexcitabilidade dos receptores de neurônios no corno dorsal, aumentando a dor (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009).

As alterações cerebrais estruturais e funcionais nas regiões que estão envolvidas com o processamento da dor somatossensorial, afetiva e cognitiva, desempenham papel fundamental na DCM, em sua intensidade, duração e sensibilidade da dor à pressão (COPPIETERS *et al.*, 2016). Quando ocorre uma sensibilização central, há uma responsividade aumentada do sistema nervoso central a estímulos nociceptivos e não nociceptivos, como dor, pressão, temperatura (COPPIETERS *et al.*, 2016). Esta resposta exagerada causa hiperalgesia e hipersensibilidade dos sentidos que não estão relacionados ao sistema musculoesquelético (CAUMO *et al.*, 2017), e é considerada uma forma de plasticidade (ROY *et al.*, 2017).

As pessoas com sensibilização central demonstram maior gravidade de dor crônica e menores resultados nos tratamentos, demonstrando a complexidade do fenômeno da dor (ROY *et al.*, 2017). Também estão relacionados com a sensibilização central a dor de cabeça, o mau sono, fadiga, déficits cognitivos, ansiedade e depressão (CAUMO *et al.*, 2017). O sistema nervoso central pode se adaptar rapidamente às alterações que ocorrem na periferia, por isso, a abordagem somente das disfunções estruturais periféricas já não é mais válida, e sim, é necessário uma visão global da DCM, tanto das mudanças centrais (neurais), quanto periféricas (ROY *et al.*, 2017).

O aumento intensidade da DCM e a alodinia estão relacionados com a diminuição da ativação cerebral da massa cinzenta nas regiões de processamento da dor, como no córtex cingulado anterior (COPPIETERS *et al.*, 2016). O aumento da sensibilidade da dor à pressão na DCM está associado à diminuição do volume da massa cinzenta nas regiões

somatossensoriais e afeto-cognitivas (COPPIETERS *et al.*, 2016). O aumento da dor subjetiva na DCM está relacionado com aumento da difusão axial nos tratos da massa branca que estão envolvidos na transmissão de informação anterior e posterior da cápsula interna (COPPIETERS *et al.*, 2016).

Essa diminuição da massa cinzenta está relacionada com a entrada de estímulos nociceptivos em longo prazo, e como a dor tem um caráter cognitivo, as regiões do córtex frontal estão em um envolvimento contínuo, levando a espessura cortical (COPPIETERS *et al.*, 2016). Assim, a DCM não está associada somente com o processamento somatossensorial, mas também o processamento cognitivo e afetivo-límbico nas regiões do córtex anterior, da ínsula, do córtex pré-frontal e da amígdala (COPPIETERS *et al.*, 2016). Nessas regiões encontram-se assinaturas cerebrais anatômicas específicas, envolvendo o remodelamento cerebral neuroplástico (COPPIETERS *et al.*, 2016).

A amígdala é uma área-chave do cérebro envolvida com a dor, especialmente com o medo-memória da dor (NIJS *et al.*, 2015). Ela tem um papel fundamental nas emoções negativas e nas memórias relacionadas com a mesma, sendo um facilitador do desenvolvimento da dor crônica e na memória de movimentos dolorosos (NIJS *et al.*, 2015). Mesmo que a patologia que causou a dor já tenha sido eliminada, o cérebro adquire uma memória de dor protetora que se mantém para os movimentos que a causavam, como posturas antálgicas, padrão de movimento antálgico com controle motor alterado ou a não realização de tais movimentos (NIJS *et al.*, 2015).

A subdivisão laterocapsular da amígdala central é denominada de amígdala nociceptiva, pois um grande número de neurônios responde preferencialmente a estímulos nocivos, o que a torna um modulador da ligação nocicepção-emoção (SHINOHARA *et al.*, 2017). Nessa região, há um elevado nível de receptores do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), o que desempenha um importante papel na retransmissão da informação nociceptiva. O CGRP contribui para o desenvolvimento de comportamentos nociceptivos acompanhado de plasticidade sináptica após uma inflamação periférica (SHINOHARA *et al.*, 2017). Essa plasticidade pode estar relacionada com a resposta exagerada da nocicepção-emoção no processo de cronificação da dor (SHINOHARA *et al.*, 2017).

Os mecanismos responsáveis pela transição da dor aguda para a crônica após a cirurgia e o tratamento adjuvante por câncer de mama ainda não são entendidos de forma fidedigna (JUD *et al.*, 2010). Mas sabe-se que ocorrem danos às fibras sensoriais que inervam a pele, seguido de um perfil inflamatório nos tecidos da região tratada (JUD *et al.*, 2010).

Assim, ocorre uma sensibilização neural periférica, o que causa uma barreira atenuante dos sinais nociceptivos aferentes, contribuindo para uma sensibilização central (IASP, 2016) e uma hiperalgesia primária e secundária (JUD *et al.*, 2010).

Os processos envolvidos na sensibilização central resultam em maior responsividade a estímulos periféricos variados, incluindo pressão mecânica, substâncias químicas, luz, som, frio, calor e estímulos elétricos (JUD *et al.*, 2010). Essa sensibilidade aumentada a estímulos diversos resulta em uma maior tolerância de cargas diminuídas dos sentidos e do sistema neuromusculoesquelético (NIJS *et al.*, 2010). Essa elevada reatividade do sistema nervoso central inibe o funcionamento das vias reguladoras do sistema autônomo, endócrino e imunológico (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009).

A utilização de inibidores de aromatase como tratamento adjuvante reduz significativamente os níveis circulantes de estrogênio (WALTMAN *et al.*, 2009). Os receptores de estrogênio são encontrados na cartilagem articular, osso subcondral e sinóvia (WALTMAN *et al.*, 2009). O estrogênio possui propriedades imunossupressoras anti-inflamatórias leves (WEITZMANN, 2013). Estudos *in vitro* mostraram que a retirada aguda de estrogênio provoca a ativação do fator de transcrição do fator nuclear κ B, o qual regula positivamente a produção de citocinas pró-inflamatórias, destruindo os tecidos (WEITZMANN, 2013). Os receptores de estrogênio também estão presentes no sistema límbico e nos gânglios da raiz dorsal (MARTÍN-MILLÁN, CASTAÑEDA, 2013). Assim, o estrogênio desempenha um papel antinociceptivo e inibe a sinalização da dor no sistema nervoso central (MARTÍN-MILLÁN, CASTAÑEDA, 2013).

Mulheres que estão no período da pós-menopausa possuem baixos níveis de vitamina D, o que está associado com o aumento da intensidade da dor musculoesquelética, diminuição da força muscular e quedas (WALTMAN *et al.*, 2009). O estudo de Waltman *et al* (2009) é o primeiro estudo que relatou uma correlação inversa entre o nível de dor musculoesquelética e a concentração de 25 (OH) vitamina D no sangue de mulheres sobreviventes ao câncer de mama (WALTMAN *et al.*, 2009).

O estudo de Seber *et al* (2016) também confirmou a relação entre dor musculoesquelética e baixos níveis séricos de 25 (OH) vitamina D em mulheres com câncer de mama que recebem terapia hormonal com inibidores de aromatase (SEBER *et al.*, 2016). A vitamina D é um nutriente complexo que age como um hormônio nos ossos, articulações e músculos (WALTMAN *et al.*, 2009).

A avaliação da dor é fundamental, tanto para os ensaios clínicos randomizados, como para o tratamento eficaz da dor (SALAFFI *et al.*, 2012). A avaliação da DCM e seu impacto

nas funções físicas, emocionais e sociais necessitam de ferramentas específicas multidimensionais (SALAFFI *et al.*, 2012). Existem alguns instrumentos que avaliam essa dor, como o *Pain Quality Assessment Scale* (PQAS) e *Revised Pain Quality Assessment Scale* (auto-administrada), o qual avalia as qualidades da dor; o *Short Form McGill Pain Questionnaire*, que avalia todos os tipos de dor e sua qualidade; o *Pain Disability Index*, que avalia a interferência da dor crônica nas atividades diárias; o *The Brief Pain Inventory and Brief Pain Inventory Short Form*, avalia a intensidade da dor e sua interferência na vida do paciente; o *Musculoskeletal Outcomes Data Evaluation and Management System*, mensura as lesões musculoesqueléticas; o *Orebro Musculoskeletal Pain Questionnaire*, avalia o risco de desenvolver dor musculoesquelética e a necessidade de intervenção precoce; e o *West Haven–Yale Multidimensional Pain Inventory (Interference Scale)* desenvolvido para avaliar as dimensões da experiência com a dor crônica (RAMASAMY *et al.*, 2017). Não foi encontrado nenhum instrumento validado que avalie a DCM especificamente.

2.1.1 TRATAMENTOS PARA O CÂNCER DE MAMA

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer é dividido em não invasivo ou *in situ* e invasivo. O carcinoma *in situ* é o primeiro estágio em que o câncer pode ser classificado, onde as células cancerosas ainda não se espalharam para outras camadas do órgão de origem. Esse tipo de câncer é curável se tratado antes de progressão. No câncer invasivo, as células cancerosas ganham a corrente sanguínea ou linfática e se dissemina para outras partes do corpo, formando metástases (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Segundo o Ministério da Saúde (2011), para auxiliar na definição do tratamento e do prognóstico, é realizado o estadiamento do câncer de mama, o qual descreve os aspectos do câncer como a localização, disseminação e se está afetando a função de outros órgãos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). O sistema de estadiamento é feito pelo TNM (tumor, linfonodo e metástase, respectivamente), o qual avalia os estágios do câncer, onde o T é dividido de 0 a 4, onde 0 não foi encontrado nenhum tumor e 4 o tumor invadiu a parede torácica. O N verifica o acometimento dos linfonodos, indo de 0 a 3, sendo o 3 subdividido em a, b e c, onde 0 os linfonodos próximos do tumor estão livres e 3c o tumor se espalhou para linfonodos claviculares em uma área maior que 2 mm. O M significa a ocorrência de metástase à distância ou não, M1 e M0, respectivamente (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011). Quanto aos estágios do tumor, a divisão vai de 0 a IV, onde 0 ocorre somente o carcinoma in

situ sem metástase e sem acometimento dos linfonodos e IV já possui metástases à distância (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

A maior compreensão da biologia do câncer auxilia na escolha adequada do tratamento (LEONARDI *et al.*, 2016), e este é realizado de forma individualizada, adaptado à doença de cada mulher (MACNEILL, KARAKATSANIS, 2017). Os tratamentos utilizados para o câncer de mama são a cirurgia radical ou conservadora, a dissecação dos linfonodos axilares, e os tratamentos adjuvantes, como a quimioterapia, a terapia hormonal e a radioterapia (CHEN *et al.*, 2014).

Os fatores dentre os tratamentos que estão relacionados à dor crônica são a extensão do dano tissular, uso de drenos, a duração da cirurgia maior que três horas e a dor aguda severa mantida durante os primeiros quatro dias (IASP, 2016). As características da mulher também são importantes, como idade, fatores psicológicos como a ansiedade e a depressão e as características genéticas, além do tipo de tratamento utilizado (IASP, 2016).

O principal objetivo da cirurgia é o controle local da doença para alcançar a cura e, seus resultados desejáveis são a melhora da sobrevivência, redução do risco de metástases, alívio dos sintomas e o retorno a uma vida de qualidade (MACNEILL, KARAKATSANIS, 2017). A cirurgia é a terapia mais eficaz (MACNEILL, KARAKATSANIS, 2017), sendo a conservadora a primeira escolha para o tratamento do câncer de mama (CHEN *et al.*, 2014). Na mastectomia radical é retirada a pele, mamilo, aréola, tecido mamário e a fáscia do músculo peitoral maior (WISOTZKY *et al.*, 2017). Quando esta é realizada, pode ou não ser seguida da reconstrução mamária, como a colocação da prótese (MACNEILL, KARAKATSANIS, 2017), utilização de retalho dos músculos reto abdominal ou grande dorsal (WILSON, 2017).

O tempo de cirurgia está relacionado com a limitação nas AVD's, sendo que no pós-operatório imediato existe uma redução considerável da mobilidade do ombro, e esta vai diminuindo com o passar dos meses (YANG *et al.*, 2015). Essa redução está relacionada com os movimentos mais afetados pela intervenção cirúrgica, que são os de flexão e abdução, além da aderência muscular, dos tecidos subcutâneos e da epiderme da região axilar (YANG *et al.*, 2015). Também tem-se a adoção de uma postura protetora, com os ombros arredondados para frente, as costas curvadas e a cabeça anteriorizada (WILSON, 2017).

A dissecação dos linfonodos axilares tem como principal objetivo a remoção do linfonodo metastático, a verificação de como essa metástase ocorreu e do grau de sua transferência, fornecendo dados para o estadiamento e assim, a realização da quimioterapia e a radioterapia (CHEN *et al.*, 2014). O esvaziamento axilar pode dar origem a muitos efeitos

colaterais em longo prazo, tais como o edema do braço, devido à remoção das vias de drenagem, a dormência, a limitação do movimento do membro superior e da força muscular (CHEN *et al.*, 2014). Este tratamento está associado com maiores déficits na amplitude de movimento do ombro, principalmente na abdução (SMOOT *et al.*, 2010).

O tratamento cirúrgico associado com a quimioterapia está significativamente relacionada com a presença de fibrose (JESUS, MEDRADO, 2015), fadiga, dor nas articulações bilateralmente e dores musculares (SHAMLEY *et al.*, 2012), o que leva as mulheres a apresentarem restrição durante a sua participação no meio social (YANG *et al.*, 2015). Esse tratamento está associado à uma série de padrões de movimentos do ombro alterados, normalmente bilateralmente, ocorrendo até seis anos do término do tratamento (SHAMLEY *et al.*, 2012).

A terapia hormonal é um dos fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas musculoesqueléticos, principalmente articulares (SESTAK *et al.*, 2008). A terapia hormonal utiliza tamoxifeno, inibidores de aromatase (exemestano, letrozol, anastrozol) ou terapia de supressão ovariana como tratamento adjuvante (BERNHARD *et al.*, 2015; RUNOWICZ *et al.*, 2016). Estes são ingeridos diariamente durante cinco a dez anos (NYROP *et al.*, 2015; RUNOWICZ *et al.*, 2016), melhorando a sobrevida global (RUNOWICZ *et al.*, 2016).

A utilização dos inibidores de aromatase é mais eficaz que o uso do tamoxifeno na prevenção da recorrência do câncer de mama, mas em conjunto com baixas concentrações de estrogênio e estado de pós-menopausa, está associado com o aparecimento de sintomas musculoesqueléticos, como artrite e tendinites (MIEOG *et al.*, 2012). Quando associado com a quimioterapia, esses sintomas são significativamente maiores (SESTAK *et al.*, 2008). A dor nas articulações acomete 36% das mulheres, e a tendinite 22% (LAROUCHE *et al.*, 2014).

A cirurgia radical remove o tumor macroscopicamente detectável, mas ainda podem restar alguns focos tumorais no tecido (McGALE *et al.*, 2014). A radioterapia pós-mastectomia tem o potencial de eliminar esses focos tumorais, e reduzir os riscos da recorrência do tumor e da mortalidade (GOLDHIRSCH *et al.*, 2013; McGALE *et al.*, 2014). A irradiação danifica o DNA de uma célula e inibi a sua capacidade de se reproduzir (BERKEY, 2010), assim melhora o controle local e aumenta a sobrevida global em longo prazo (LEONARDI *et al.*, 2016).

Para a radioterapia, a irradiação é dada na parede torácica no lado da mastectomia, na fossa supraclavicular e axilar (McGALE *et al.*, 2014), em média durante 5 semanas (HAVILAND *et al.*, 2013), em no máximo um mês após a cirurgia, pelo aumento do risco de recidiva (GUPTA *et al.*, 2016). O tratamento com radioterapia tem como consequência fadiga

e dor, e elas podem contribuir para o surgimento ou agravamento de outros sintomas, como alteração do sono, do humor e constipação, e assim, ocasionar danos à qualidade de vida (ZICK *et al.*, 2016).

O tratamento com a radioterapia provoca nestas mulheres manifestações clínico-funcionais agudas e crônicas (HILLE-BETZ *et al.*, 2016). As alterações agudas são as dermatites, a descamação, o prejuízo na neoformação de vasos linfáticos e a fadiga (ALCANTARA-SILVA *et al.*, 2013; HILLE-BETZ *et al.*, 2016; LEAL *et al.*, 2016; STEINDORF *et al.*, 2014). Os efeitos colaterais crônicos podem ocorrer meses ou anos após o término do tratamento, entre eles estão o edema da mama, linfedema do membro superior, diminuição da força muscular e da amplitude de movimento, fibrose da região irradiada e, conseqüentemente, dor (ANCUKIEWICZ *et al.*, 2011; HILLE-BETZ *et al.*, 2016; JESUS, MEDRADO, 2015; LEAL *et al.*, 2016). A radioterapia é um fator de risco para a ocorrência de dor e, conseqüentemente, um fator limitante do grau de atividades diárias (HIDDING *et al.*, 2014).

As mulheres que realizam a radioterapia, em comparação com as que não fazem esse tratamento adjuvante, têm maiores sintomas de dores musculoesqueléticas crônicas (JUD *et al.*, 2010). Isto ocorre porque a radioterapia além de destruir células cancerosas, atinge tecidos saudáveis do local irradiado, o que causa lesões vasculares, alterando a perfusão da pele, e assim, a temperatura cutânea (BENTZEN, 2006; EDERER *et al.*, 2016; SHAMLEY *et al.*, 2007). Dessa forma ocorre a diminuição na concentração de hemoglobina e de oxigênio, hipóxia do tecido, a qual evolui para fibrose e aderência entre a pele e o músculo da cavidade torácica, supraclavicular, axilar e ombro (BENTZEN, 2006; EDERER *et al.*, 2016; SHAMLEY *et al.*, 2007).

O tratamento adjuvante (quimioterapia, radioterapia e reposição hormonal) causa toxicidade microvascular do tecido muscular, com diminuição na concentração de hemoglobina e de oxigênio (EDERER *et al.*, 2016). Após o tratamento, acontece a fase precoce da fibrogênese, a qual é uma resposta de cicatrização das feridas com a regulação positiva das citocinas pró-inflamatórias, como a TGF- β 1, fator de necrose tumoral, interleucinas, fatores de crescimento e quimiocinas (BENTZEN, 2006). Em seguida ocorre a neovascularização, re-epitelização, deposição excessiva da matriz extracelular e de colágeno (BENTZEN, 2006).

Assim, ocorre morte celular endotelial levando a danos vasculares e ativação de macrófagos, contribuindo para a hipóxia do tecido, a qual perpetua em fibrose (JESUS, MEDRADO, 2015). A resposta da TGF- β 1 à irradiação é multifatorial, e está relacionada com

o desenvolvimento de fibrose, indução de apoptose, sinalização extracelular e a inibição da proliferação em resposta à danos do DNA (JESUS, MEDRADO, 2015).

Dentre todas as estruturas que estão no foco do tratamento, os músculos peitoral maior e serrátil anterior são os frequentemente afetados (SHAMLEY *et al.*, 2007). Além destes, os músculos do ombro, como trapézio superior e deltóides sofrem efeitos secundários (SHAMLEY *et al.*, 2007). Por fim, ocorre alteração na ativação muscular destas unidades, o que está associado à dor e à limitação na capacidade de execução de múltiplas tarefas funcionais (SHAMLEY *et al.*, 2007).

A função do membro superior requer mobilidade adequada do ombro, incluindo da escápula (SHAMLEY *et al.*, 2012). Para a mulher conseguir movimentar o ombro de forma adequada após o tratamento, devido à fibrose e aderências da área tratada e da cicatriz e devido à diminuição da extensibilidade dos tecidos, ocorre um aumento da ativação eletromiográfica dos músculos da região, o que pode, por si só, acarretar em um processo doloroso de causa miogênica (SHAMLEY *et al.*, 2014).

Após o tratamento ocorrem limitações no movimento da articulação glenoumeral e diminuição da atividade muscular da musculatura principal que age sobre a escápula (peitoral maior, serrátil anterior, trapézio superior e rombóides) (SHAMLEY *et al.*, 2009). Em condições normais, a elevação do braço é acompanhada por retração da escápula, rotação lateral e inclinação posterior (SHAMLEY *et al.*, 2009). Quando o movimento escápulo-torácico é desproporcional ao movimento da glenoumeral, ocorrem microtraumas que geram dor em longo prazo (SHAMLEY *et al.*, 2009).

2.1.2 TERAPIA MANUAL COMO TRATAMENTO PARA DOR CRÔNICA MUSCULOESQUELÉTICA

As pessoas com DCM adquirem uma memória de dor para proteção relacionada com o movimento, caracterizada por neuroplasticidade cerebral que leva à hiperexcitabilidade do sistema nervoso central (NIJS *et al.*, 2015). Dessa forma, é preciso considerar para o tratamento dessa condição, não somente do sistema músculo-esquelético, mas sim em diminuir essa sensibilidade central, nas terapias dessensibilizantes que possam alterar essa memória de dor e gerar uma nova memória no cérebro (NIJS *et al.*, 2015).

Os tratamentos para a DCM nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama estão incluídos analgésicos e reabilitação fisioterapêutica com uso de acupuntura, exercícios, alongamentos e TM (RUNOWICZ *et al.*, 2016).

A origem da TM ocorreu na China, Egito e Grécia com Hipócrates, Galeno e Avicena (476 a.c.), que já utilizavam técnicas manipulativas como tratamento para coluna vertebral. Mas foi na era moderna (século XIX) que ela teve seu crescimento com médicos da época como Wharton Hood e Andre Taylor Still, com o aparecimento de diferentes profissões como a fisioterapia (Pehr Henrik Ling, 1813), a osteopatia (Still, 1874) e a quiropraxia (Daniel David Palmer, 1885). O entusiasmo médico do século XX refletiu no aparecimento de diferentes conceitos ortopédicos como Cyriax, Maitland, Mulligan, McKenzie, Elvey e Butler e Shacklock, cada um com seus termos e abordagens para avaliar e tratar (Quadro 1), e têm sido utilizados amplamente até hoje (MAHEU *et al.*, 2014).

Quadro 1 – Métodos de TM e respectivas definições

Método	Definição
Método Cyriax Reino Unido	Localiza o tecido responsável pela dor, utiliza fricções transversais, mobilizações, trações, manipulações, exercícios e educação.
Conceito Kaltenborn-Evjenth Noruega	Princípios da artrocinemática na terapia manual, com hipomobilidade e hiper mobilidade nas restrições articulares. Utiliza movimentos de coluna combinados com técnicas de bloqueamento e auto-tratamento.
Conceito Maitland Austrália	Avaliação por meio da “escuta ativa do indivíduo” (termo técnico do próprio método), dos movimentos fisiológicos, identifica critérios de gravidade e a natureza do problema. Avalia continuamente o indivíduo e utiliza sinais comparáveis.
Método McKenzie Nova Zelândia	Baseado na resposta sintomática e mecânica em posições estáticas e movimentos repetidos. Utiliza o conceito de centralização da dor, educando o indivíduo na autogestão e autonomia.
Conceito Mulligan Nova Zelândia	Baseado nos sintomas e nas alterações posicionais das articulações. Utiliza mobilização com movimentos, deslizamentos apofisários naturais sustentados.
Conceito Neurodinâmico Austrália	Baseado na fisiologia e mecânica da disfunção do tecido neural. Utiliza mecanismos de dor neurogênica periférica, avalia e trata o tecido neuromeningeo, possui testes neurais.

Fonte: MAHEU *et al.*, 2014.

Atualmente, a *International Federation of Orthopaedic Manipulative Physical Therapist* (IFOMPT), com seu surgimento em 1974, orienta os fisioterapeutas para as abordagens que se baseiam em prática baseada em evidência, e não mais na opinião de especialistas (MAHEU *et al.*, 2014). Assim, a TM é definida como uma área de especialização da fisioterapia destinada ao tratamento de condições musculoesqueléticas, baseada em evidências científicas e no contexto biopsicossocial de cada indivíduo (MAHEU *et al.*, 2014).

O tratamento com TM consiste em manobras de massagem superficial e profunda nas tensões musculares, liberação miofascial, acupressão dos pontos gatilhos, tração manual, mobilização muscular e articular e manipulação das tensões musculares, restrições, desalinhamentos e disfunções articulares (VERNON, HUMPHREYS, 2007). Essas manobras têm como objetivo relaxamento muscular e geral, redução da dor localizada, referida e generalizada e melhora da mobilidade (VERNON, HUMPHREYS, 2007).

Os efeitos da liberação miofascial baseiam-se na fascia, a qual é um principal fator que determina o funcionamento do sistema musculoesquelético. O sistema fascial, com continuidade da cabeça aos pés, comporta-se com diferentes funções e capacidades que contribuem de forma importante para as propriedades dinâmicas do corpo (KLINGLER *et al.*, 2014; LAIMI *et al.*, 2017). O tecido fascial com sua capacidade de deslizamento reduzida é uma fonte de tensão para o resto do corpo, a qual gera dor e perda de capacidade funcional. Assim, ao alongar a fascia restrita, a liberação miofascial é capaz de normalizar o comprimento e as propriedades de deslizamento dos tecidos miofasciais, liberando a pressão das estruturas sensíveis à dor e restaurando a mobilidade das articulações (KLINGLER *et al.*, 2014).

Em um estudo que analisou mulheres com DCM, os músculos e fâscias tornaram-se hipertônicos e desenvolveram pontos gatilhos. Assim, a mobilização dos tecidos moles libera essas restrições e restabelece o fluxo sanguíneo local (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009). Ao redor dos pontos gatilhos miofasciais encontra-se um pH mais baixo, sendo mais ácido por consequência do aumento da substância P, do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (CGRP), do fator de necrose tumoral e a interleucina-1p, as quais possuem papel importante no aumento à sensibilidade à dor (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009).

Dessa forma, mobilização dos tecidos moles superficialmente com movimentos tolerados ao longo das fibras musculares, seguidos de mobilização mais profunda perpendicular às fibras do tecido mole auxiliam na eliminação dessas substâncias, diminuindo assim, a sensibilidade à dor pela diminuição do estímulo nociceptivo aferente ao sistema nervoso central (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009).

Os efeitos da TM na melhora da dor ocorrem devido aos efeitos fisiológicos pela teoria das portas da dor, a qual postula que a dor é modulada na coluna dorsal da medula espinhal por nervos não-nociceptivos de grande diâmetro, estimulados por ação mecânica (HURLEY *et al.*, 2008). Assim, a condução nervosa desses nervos de grande diâmetro é mais rápida que a dos nervos nociceptores de pequeno diâmetro, chegando na coluna dorsal antes, fechando o portão da dor e bloqueando a percepção da dor (HURLEY *et al.*, 2008). Os efeitos

biomecânicos pelos movimentos articulares repetitivos que melhoram a extensibilidade tecidual e a dinâmica dos fluidos, o que reduz a pressão intra-articular, aumenta o fluxo sanguíneo e do líquido sinovial e os efeitos psicológicos, pelo contato físico direto, o que produz uma resposta positiva pela relação paciente-terapeuta (HURLEY *et al.*, 2008).

A progressão da dor crônica ocorre quando uma estimulação aferente de nociceptores periféricos se mantém por longo tempo, devido a lesões nos tecidos profundos que não cicatrizam e geram dor localizada por vários meses (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009). Assim, a TM é eficaz por ser capaz de limitar o período de tempo em que esse estímulo de nocivo envia estímulos ao sistema nervoso central (NIJS, VAN HOUDENHOVE, 2009).

Segundo a Sociedade Brasileira Para Estudo da Dor, o tratamento não medicamentoso da dor musculoesquelética inicia com medidas analgésicas como eletroterapia, calor e massoterapia, onde se pode utilizar acupuntura, meditação, psicoterapia (IASP, 2016). Após a utilização da liberação miofascial, associado com fortalecimento muscular, alongamento muscular, hidroginástica, de acordo com a tolerância do indivíduo (IASP, 2016).

Normalmente, as atividades fisioterapêuticas após o tratamento para o câncer de mama devem ocorrer da seguinte forma: no primeiro dia após a cirurgia para o câncer de mama, a fisioterapia fornece orientações para a realização de exercícios de membros superiores de flexão, abdução e rotação (NASCIMENTO *et al.*, 2012). Após, essas mulheres devem participar de reabilitações com uma equipe multidisciplinar, onde a fisioterapia, durante três vezes por semana, com cada sessão durando uma hora, deve realizar atividades combinadas de cinesioterapia (alongamentos e exercícios ativos), complexo descongestivo fisioterapêutico (drenagem linfática manual, enfaixamento compressivo, exercícios ativos, cuidados com a pele) e TM (massagem, pompage, alongamentos passivos, mobilização articular do ombro, liberação miofascial e cicatricial) (NASCIMENTO *et al.*, 2012).

Segundo as diretrizes da *Arthritis Foundation - Walk With Ease* (WWE) e do *National Cancer Institute's* (NCI's) *Research-Tested Intervention Programs* (RTIPs), programas de atividade física com caminhadas moderadas possuem benefícios para a diminuição das dores musculoesqueléticas nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama (NYROP *et al.*, 2015). De acordo com o *American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline*, as mulheres com dores musculoesqueléticas decorrentes do tratamento devem iniciar a prática de atividade física regular e retornar às atividades diárias assim que possível, com pelo menos 150 minutos de exercícios aeróbico, dois dias com exercícios de musculação para treino de força muscular (RUNOWICZ *et al.*, 2016).

Diante de diretrizes de tratamento pós-operatório amplas e inespecíficas, sabe-se pouco sobre os benefícios da utilização da terapia manual no tratamento das dores musculoesqueléticas dessas mulheres (BASILIO *et al.*, 2014). Uma revisão sistemática, verificando apenas estudos com ensaios clínicos randomizados que analisaram a eficácia da TM para o tratamento de dores no ombro e cervical de mulheres após a mastectomia, observou apenas quatro artigos de 2009 a 2013 com essa temática, os quais estão resumidos no quadro 2.

Quadro 2 – Resumo dos artigos da revisão sistemática de BASILIO *et al.*, 2014

Autor	Técnica	Procedimentos	Resultados
Fourier 2009	Mobilização de tecidos moles	Quatro semanas de tratamento em mulheres nos primeiros seis meses após a mastectomia.	Diminuição da dor e melhora da amplitude de movimento do ombro. Terapia manual efetiva.
Fernandez-Lao 2012	Liberação miofascial dos músculos do ombro e escalenos	Quatro semanas de tratamento após a mastectomia.	Diminuição da dor na região do ombro e cervical. Terapia manual efetiva.
Fernandez-Lao 2010	Liberação miofascial da região superior do trapézio, esternocleidomastoídeo, elevador de escápula, suboccipital, escalenos, peitoral maior e infraespinhal.	Cinco semanas de tratamento após a mastectomia.	Diminuição da dor. Terapia manual efetiva.
Pancioni 2010	Inibição muscular, alongamentos e técnica de energia muscular.	Dez sessões, duas vezes por semana com duração de 50 minutos, por cinco semanas.	Redução significativa dos pontos gatilhos de dor. Terapia manual efetiva.

Fonte: BASILIO *et al.*, 2014

Há pouca evidência para apoiar a TM como uma intervenção válida (HURLEY *et al.*, 2008). Mas apesar da falta da comprovação científica dessa terapia, ela é muito utilizada por ser barata, segura, prática e popular para condições musculoesqueléticas por ser fácil de ser administrada, pois não necessita de nenhum aparelho ou suporte (HURLEY *et al.*, 2008).

Ainda falta para a TM um suporte da existência de efeitos benéficos para a dor quando se pensa em evidência científica de ensaios clínicos randomizados, devido à heterogeneidade das populações estudadas, em vez do individual (RABEY *et al.*, 2017). A melhor investigação seria de subgrupos de pessoas mais suscetíveis para responder essas questões, com complicações semelhantes, como no caso de pessoas com uma fonte periférica dominante para a nocicepção, como no caso das mulheres pós-câncer de mama (RABEY *et al.*, 2017).

Para tratar as alterações dos membros superiores e tórax das sobreviventes ao câncer de mama, são indicadas mobilizações articulares passivas para restaurar a mobilidade e

melhorar ou prevenir o encurtamento muscular, o alongamento manual dos músculos, como peitoral, a liberação de pontos gatilhos com liberação miofascial sustentada por compressão e massagem do tecido cicatricial (DE GROEF et al., 2015).

A TM diminui significativamente a intensidade da dor do braço em sobreviventes ao câncer mama, conseqüentemente à melhora do movimento de abdução, flexão, rotação interna e externa do ombro (CASTRO-MARTIN et al., 2016). Isso ocorre devido à melhora da mobilidade tecidual do músculo peitoral maior, o qual é um dos mais afetados pela dor, em decorrência do tratamento (CASTRO-MARTIN *et al.*, 2016).

2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Profissionais da saúde geralmente estão cercados de inúmeras informações sobre avaliação e tratamentos de seus pacientes, mas são poucos os que têm tempo, habilidade e recursos para encontrar, avaliar e interpretar essas evidências e inseri-las nas suas decisões clínicas (COCHRANE, 2011). Assim, as revisões sistemáticas possuem este desafio de identificar, avaliar e sintetizar essas evidências baseadas em pesquisas e apresentá-las em um formato acessível e simplificado (COCHRANE, 2011).

A medicina baseada em evidência iniciou por um grupo de epidemiologistas da *McMaster University* no Canadá em 1992, os quais desenvolveram guias para auxiliar na busca e utilização de evidências de qualidade para garantir maior efetividade do cuidado médico (FILLIPIN, WAGNER, 2008). Assim, esse método tornou-se mundialmente aceito e utilizado, até mesmo na fisioterapia (FILLIPIN, WAGNER, 2008). Hoje ela é uma ferramenta imprescindível para o fisioterapeuta tomar decisões clínicas, desde o diagnóstico até a intervenção (FILLIPIN, WAGNER, 2008).

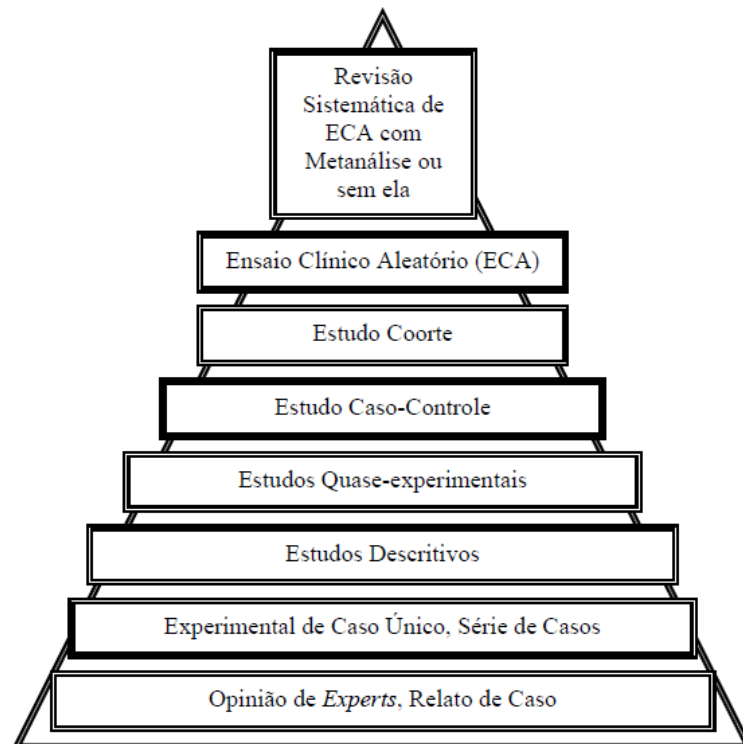
A medicina baseada em evidência é procedida de uma análise e formulação inicial da questão clínica derivada de um problema, definição de quais informações são necessárias, seleção dos melhores estudos, avaliação crítica das evidências disponíveis, sintetização dessas evidências, definição da força da evidência, integração da evidência com a experiência clínica e aplicação na prática dos resultados e a avaliação desta conduta (BASILE, 2014).

As pesquisas clínicas, estudos epidemiológicos e de representação social tem como objetivo a obtenção de respostas para as questões vivenciadas na prática (BASILE, 2014). Mas os resultados destas pesquisas são pouco utilizados nos serviços de saúde pública pela

falta de acesso às informações atualizadas e confiáveis (BASILE, 2014). Assim, a prática baseada em evidência conecta diretamente a investigação científica com o tratamento dos indivíduos (BASILE, 2014).

Uma revisão sistemática busca reunir todas as evidências disponíveis que se encaixam em critérios de elegibilidade para responder a uma pergunta de pesquisa específica (COCHRANE, 2011). Utiliza métodos sistemáticos de seleção com o objetivo de diminuir o viés, proporcionando resultados mais confiáveis (COCHRANE, 2011). As revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados estão no topo da pirâmide das evidências (GREENHALGH, 2008), conforme a figura 1 do estudo de Sampaio e Mancini (2007), indicando maior nível de evidência:

Figura 1 – Pirâmide indicando os níveis de evidência dos estudos



Fonte: SAMPAIO, MANCINI, 2007.

A revisão sistemática é uma técnica científica objetiva, eficiente e reprodutível, promove aumento da acurácia dos resultados e melhora a precisão das estimativas de efeito de uma determinada intervenção clínica, sendo uma importante ferramenta de investigação científica capaz de relacionar as pesquisas com a prática clínica (BASILE, 2014).

As principais características de uma revisão sistemática são (BASILE, 2014):

- Objetivos claros definidos por meio de critérios de elegibilidade;

- Metodologia explícita e reproduzível;
- Busca sistemática tentando identificar todos os estudos que possam ser incluídos;
- Avaliação da validade dos resultados incluídos;
- Apresentação sistemática e sintetizada dos achados dos estudos incluídos.

Existem diferenças entre uma simples revisão bibliográfica narrativa e uma revisão sistemática. Estas estão elucidadas na tabela 1 abaixo:

Tabela 1 – Diferenças entre revisão bibliográfica narrativa e revisão sistemática

	Revisão Narrativa	Revisão Sistemática
Questão	Ampla	Focalizada em uma questão clínica
Fonte	Normalmente não especificada	Estratégias de busca explícitas
Seleção	Normalmente não especificada	Seleção baseada em critérios aplicados
Avaliação	Variável	Avaliação crítica
Síntese	Qualitativa	Quantitativa
Inferências	Às vezes baseada em evidências	Sempre baseada em evidências

Fonte: AKOBERG, 2005.

A questão de pesquisa deve ser estruturada no formato do PICO (SANTOS *et al.*, 2007):

- P (população): condição clínica de interesse, grupo da população que se deseja estudar;
- I (intervenção): teste no qual o desempenho será analisado;
- C (controle): grupo de população de referência, contra quem o teste será comparado;
- O (desfecho): o que se deseja analisar.

Uma revisão sistemática pode ou não ser seguida de uma meta-análise, a qual é um método estatístico para resumir os resultados dos estudos independentes incluídos na revisão sistemática, e assim, obter estimativas mais precisas sobre o assunto (COCHRANE, 2011). Dessa forma, a meta-análise facilita as investigações e a consistência da evidência dos estudos (COCHRANE, 2011). A meta-análise representa o mais alto grau de evidência científica, visto que um único estudo pode conter limitações como problemas na variabilidade na amostra, tamanho da população, e assim não verificar associações que possam ocorrer (BASILE, 2014).

O primeiro passo para a realização da meta-análise é a revisão sistemática de estudos que abordam a mesma questão de pesquisa e atendam aos mesmos critérios de inclusão (GILLETT, 2010). Caso os artigos apresentem semelhança mínima e respondam a mesma pergunta, a meta-análise é realizada para sintetizar os dados dos estudos em uma única estimativa quantitativa e verificar o tamanho do efeito da intervenção (GILLETT, 2010).

Após é necessário a realização do cálculo do tamanho do efeito de cada estudo, onde os mais comuns são o coeficiente de correlação de Pearson, o D de Cohen, o *odds ratio*, a diferença das médias ponderadas e o risco relativo (GILLETT, 2010). São utilizados programas como o *Review Manager (RevMan 5.3)*, *Comprehensive Meta Analyses (CMA)*, *R* e o *Stata*. O tipo do tamanho do efeito calculado geralmente depende do tipo de resultado e da intervenção, além dos dados disponíveis nos artigos (GILLETT, 2010). O tamanho do efeito é indicado pelo intervalo de confiança de 95%, e apresentado em formato quantitativo e representado por um gráfico denominado *Forest Plot*, onde o lado esquerdo (<zero) representa positivamente o tratamento e o lado direito (>zero), negativamente (UMAN, 2011), mas se a linha horizontal cruzar a linha vertical no gráfico, não há diferença estatística entre os grupos. O resultado da meta-análise é representado por um diamante no gráfico (AKOBERG, 2005).

A escrita de uma revisão sistemática deve conter (COCHRANE, 2011):

- Resumo: introdução, objetivos, método da pesquisa, resultados, conclusão dos autores;
- Introdução, objetivos;
- Métodos: critérios de seleção dos estudos, tipos de estudos, tipos de participantes, tipos de intervenção, tipos de medidas de resultados, método de busca e identificação dos estudos, análise.
- Resultados: descrição dos estudos, avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, efeito das intervenções;
- Discussão: resumo dos principais resultados, aplicabilidade dos achados, destaque dos pontos fortes da revisão, potenciais vieses, implicações para prática e para futuras pesquisas.

Uma boa revisão bibliográfica sistemática exige muita leitura, boa redação e bom conhecimento na área específica do tema, competência para discutir e criticar, dessa forma, não é uma simples compilação de resumos de artigos (VIEIRA, HOSSNE, 2001). Ela mostra a evolução do conhecimento sobre um tema, apontando as falhas e acertos dos estudos

publicados na área, e fornecendo um resumo do que realmente é importante e válido (BASILE, 2014; VIEIRA, HOSSNE, 2001).

REFERÊNCIAS

- AKOBERG, A.K.; Understanding systematic reviews and meta-analyses. Department of Paediatric Gastroenterology, **Central Manchester and Manchester Children's University Hospital**. 2005.
- ALCÂNTARA-SILVA, T.R.M.; FREITAS-JUNIOR, R.; FREITAS, N.M.A.; MACHADO, G.D.P. Fatigue related to radiotherapy for breast and/or gynaecological cancer: a systematic review. **Journal of Clinical Nursing**, v. 22, p. 2679–2686. 2013.
- ANCUKIEWICZ, M.; RUSSELL, T.A; O´TOOLE, J. et al. Standardized method for quantification of developing lymphedema in patients treated for breast cancer. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, v. 79, n. 5, p. 1436–1443. 2011.
- BALAK F, ROELEN CA, KOOPMANS PC, TEN BERGE EE, GROOTHOFF JW. Return to work after early-stage breast cancer: a cohort study into the effects of treatment and cancer-related symptoms. **Journal of Occupational Rehabilitation**, v.18, n. 3, p. 267-72. 2008.
- BARTELINK, H. The changing landscape in radiotherapy for breast cancer: Lessons from long term follow-up in some European breast cancer trials. **Radiotherapy and Oncology**, v. 121, p. 348-356. 2016.
- BASILE, R.P. **Uma revisão sistemática e metanálise sobre os eventos adversos decorrentes do uso de benzodiazepínicos por idoso**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.
- BASILIO, F.B.; ANJOS, R.M.M.; MEDEIROS, E.P.; MELO, E.M.F.; SILVA, R.M.V. Effects of manual therapy techniques in the treatment of pain in post mastectomy patients: systematic review. **Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal**, v. 12, p. 196-201. 2014.
- BENTZEN, S.M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: radiobiology meets molecular pathology. **Nature Reviews Cancer**, v. 6, p. 702-713. 2006.
- BERGMANN, A.; MATTOS, I.E.; KOIFMAN, R.J.; KOIFMAN, S. Morbidade após o tratamento para câncer de mama. **Fisioterapia Brasil**, v. 1, n. 2. 2000.
- BERKEY, F.J. Managing the Adverse Effects of Radiation Therapy. **American Family Physician**, v. 82, n. 4, p. 381-388. 2010.

BERNHARD, J.; LUO, W.; RIBI, K.; COLLEONI, M.; BURSTEIN, H.J.; TONDINI, C.; PINOTTI, G.; SPAZZAPAN, S.; RUHSTALLER, T.; PUGLISI, F.; PAVESI, L.; PARMAR, V.; REGAN, M.M.; PAGANI, O.; FLEMING, G.F.; FRANCIS, P.A.; PRICE, K.N.; COATES, A.S.; GELBER, R.D.; GOLDBIRSCH, A.; WALLEY, B.A. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. **Lancet Oncology**, v.16, n.7, p.848-58. 2015.

BULLEY, C.; COUTTS, F.; BLYTH, C.; JACK, W.; CHETTY, U.; BARBER, M.; TAN, C.W. A Morbidity Screening Tool for identifying fatigue, pain, upper limb dysfunction and lymphedema after breast cancer treatment: A validity study. **European Journal of Oncology Nursing**, v.18, p. 218-227. 2014.

BUSCEMI, V.; CHANG, W.J.; LISTON, M.B.; MCAULEY, J.H.; SCHABRUN, S. The role of psychosocial stress in the development of chronic musculoskeletal pain disorders: protocol for a systematic review and meta-analysis. **Systematic Reviews**, v. 6, n. 1, p. 224. 2017.

CASTRO-MARTÍN, E.; ORTIZ-COMINO, L.; GALLART-ARAGÓN, T.; ESTEBAN-MORENO, B.; ARROYO-MORALES, M.; GALIANO-CASTILLO, N. Myofascial induction effects on neck-shoulder pain in breast cancer survivors: randomized, single-blind, placebo-controlled crossover design. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, p. 31313-2. 2016.

CAUMO, W.; ANTUNES, L.C.; ELKFURY, J.L.; HERBSTRITH, E.G.; BUSANELLO, S.R.; SOUZA, A.; TORRES, I.L.; SOUZA, S.V.; NEBLETT, R. The Central Sensibilization Inventory validated and adapted for a Brazilian population: psychometric properties and its relationship with brain-derived neurotrophic factor. **Journal of Pain Research**. v. 1, n. 10, p. 2109-2122. 2017.

CHEN, D.; LAI, L.; DUAN, C. et al. Conservative surgery plus axillary radiotherapy vs. modified radical mastectomy in patients with stage I breast cancer. **Clinical Breast Cancer**, v. 14, n. 1, p. 10-13. 2014.

CHO Y, DO J, JUNG S, KWON O, JEON JY. Effects of a physical therapy program combined with manual lymphatic drainage on shoulder function, quality of life, lymphedema incidence, and pain in breast cancer patients with axillary web syndrome following axillary dissection. **Support Care Cancer**, v. 24, p. 2047–2057. 2016.

COCHRANE LIBRARY, 2011.

COPPIETERS, I.; MEEUS, M.; KREGEL, J.; CAEYENBERGHS, K.; DE PAUW, R.; GOUBERT, D.; CAGNIE, B. Relations Between Brain Alterations and Clinical Pain Measures in Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. **The Journal of Pain**, v.17, n.9, p.949-62. 2016.

CURTIN, K.B.; NORRIS, D. The relationship between chronic musculoskeletal pain, anxiety and mindfulness: Adjustments to the Fear-Avoidance Model of Chronic Pain. **Scandinavian Journal of Pain**. v. 29, n. 17, p. 156-166. 2017.

DE GROEF, A.; VAN KAMPEN, M.; DIELTJENS, E.; CHRISTIAENS, M.R.; NEVEN, P.; GERAERTS, I.; DEVOOGDT, N. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, n. 6, p.1140-53. 2015.

EDERER, A.K.; DIDIER, K.D.; REITER, L.K.; BROWN, M.; HARDY, R.; CALDWELL, J.; BLACK, C.D.; LARSON, R.D.; ADE, C.J. Influence of Adjuvant Therapy in Cancer Survivors on Endothelial Function and Skeletal Muscle Deoxygenation. **PLoS One**, v. 11, n. 1, e. 0147691. 2016.

FECHO, K.; MILLER, N.R.; MERRITT, S.A.; DEMORE, N.K.; HULTMAN, C.S.; BLAU, W.S. Acute and persistent postoperative pain after breast surgery. **Pain Medicine**, v.10, n.4, p.708-715. 2009.

FERREIRA, V.T.K.; PRADO, M.A.S.; PANOBIANCO, M.S.; GOZZO, T.O.; ALMEIDA, A.M. Caracterização da dor em mulheres após tratamento do câncer de mama. **Escola Anna Nery**, v.18, n.1, p.107-111. 2014.

FILIPPIN, L.I.; WAGNER, M.B. Fisioterapia baseada em evidência: uma nova perspectiva. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 12, n. 5, p. 432-33. 2008.

GILLET, A.P.F. How to do a meta-analysis. **British Journal of Mathematical and Statistical Psychology**, v. 63, p. 665-694. 2010.

GOLDHIRSCH, A.; WINER, E.P.; COATES, A.S.; GELBER, R.D.; PICCART-GEBHART, M.; THÜRLIMANN, B.; SENN, H.J. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. **Annals of Oncology**, v. 24, p. 2206–2223. 2013.

GREENHALGH, T. **Como ler artigos científicos. Fundamentos da medicina baseada em evidências**. Porto Alegre. Editora Artmed. 2008.

GUPTA, S.; KING, W.D.; KORZENIOWSKI, M.; WALLACE, D.L.; MACKILLOP, W.J. The Effect of Waiting Times for Postoperative Radiotherapy on Outcomes for Women Receiving Partial Mastectomy for Breast Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. **Clinical Oncology**, v. 28, p. 739-749. 2016.

HAVILAND, J.S.; OWEN, J.R.; DEWAR, J.A.; AGRAWAL, R.K.; BARRETT, J.; BARRETT-LEE, P.J.; DOBBS, H.J.; HOPWOOD, P.; LAWTON, P.A.; MAGEE, B.J.; MILLS, J.; SIMMONS, S.; SYDENHAM, M.A.; VENABLES, K.; BLISS, J.M.; YARNOLD, J.R. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. **Lancet Oncology**, v. 14, p. 1086-94. 2013.

HILLE-BETZ, U.; VASKE, B.; BREMER, M.; SOERGEL, P.; KUNDU, S.; KLAPDOR, R.; HILLEMANN, P.; HENKENBERENS, C. Late radiation side effects, cosmetic outcomes and pain in breast cancer patients after breast-conserving surgery and three dimensional conformal radiotherapy. **Strahlentherapie Und Onkologie**, v. 192, p. 8-16. 2016.

HURLEY, M.V.; BEARNE, L.M. Non-exercise physical therapies for musculoskeletal conditions. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 22, n. 3, p. 419-433. 2008.

International Association for the Study of Pain (IASP). **Musculoskeletal Pain**. 2009.

International Association for the Study of Pain (IASP). **Taxonomy working Group: Classification of Chronic Pain (Second Edition)**. 2011.

International Association for the Study of Pain (IASP). **Musculoskeletal Pain**. Washington. 2016.

International Association for the Study of Pain (IASP). **Revision of the International Classification of Diseases (ICD-11)**. Washington. 2017.

International Association for the Study of Pain (IASP). **Definitions of Chronic Pain Syndromes: Chronic Musculoskeletal Pain**. Washington. 2017.

International Association for the Study of Pain (IASP). **Musculoskeletal Pain**. Washington. 2009.

Instituto Nacional do Câncer (INCA). Ministério da Saúde. Rio de Janeiro. 2016.

JESUS, L.A.; MEDRADO, A.R.A.P. Análise de capacidade funcional e métodos de avaliação de membros superiores em mulheres submetidas ao tratamento de câncer de mama: uma revisão sistemática. **Revista Pesquisa em Fisioterapia**, v. 5, n. 3, p. 286-299. 2015.

JUD, S.M.; FASCHING, P.A.; MAIHÖFNER, C.; HEUSINGER, K.; LOEHLBERG, C.R.; HATKO, R.; RAUH, C.; BANI, H.; LUX, M.P.; BECKMANN, M.W.; BANI, M.R. Pain perception and detailed visual pain mapping in breast cancer survivors. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.119, n.1, p.105-10. 2010.

JUHL, A.A; CHRISTIANSEN, P.; DAMSGAARD, T.E. Persistent Pain after Breast Cancer Treatment: A Questionnaire-Based Study on the Prevalence, Associated treatment Variables, and Pain Type. **Journal of Breast Cancer**, v. 19, n.4, p. 447-454. 2016.

KLINGLER, W.; VELDERS, M.; HOPPE, K.; PEDRO, M.; SCHLEIP, R. Clinical relevance of fascial tissue and dysfunctions. **Current Pain Headache Reports**. 2014;18(8):439.

KIM, M.H.; LEE, K.Y.; PARK, S.; KIM, S.; PARK, H.S.; YOO, Y.C. Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. **PloS One**, v.12, n.3, p. e0173026. 2017.

LAIMI, K.; MÄKILÄ, A.; BÄRLUND, E.; KATAJAPUU, N.; OKSANEN, A.; SEIKKULA, V.; KARPPINEN, J.; SALTICHEV, M. Effectiveness of myofascial release in treatment of chronic musculoskeletal pain: a systematic review. **Clinical Rehabilitation**. 2017.

LAROCHE, F.; COSTE, J.; MEDKOUR, T.; COTTU, P.H.; PIERGA, J.Y.; LOTZ, J.P.; BEERBLOCK, K.; TOURNIGAND, C.; DECLÈVES, X.; DE CREMOUX, P.; BOUHASSIRA, D.; PERROT, S. Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer: a prospective multicenter cohort study. **The Journal of Pain**, v.15, n. 3, p. 293-303. 2014.

LEAL, N.F.B.S.; OLIVEIRA, H.F.; CARRARA, H.H.A. Supervised physical therapy in women treated with radiotherapy for breast cancer. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 24, p. 2755. 2016.

LEONARDI, M.C.; RICOTTI, R.; DICUONZO, S.; CATTANI, F.; MORRA, A.; DELL'ACQUA, V.; ORECCHIA, R.; JERECZEK-FOSSA, B.A. From technological advances to biological understanding: The main steps toward high-precision RT in breast cancer. **The Breast**, p. 1-10. 2016.

LEVANGIE, P.K.; DROUIN, J. Magnitude of late effects of breast cancer treatments on shoulder function: a systematic review. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 116, n. 1, p 1–15. 2009.

MACNEILL, F.; KARAKATSANIS, A. Over surgery in breast cancer. **The Breast**, v. 31, p. 284-289. 2017.

MAHEU, E.; CHAPUT, E.; GOLDMAN, D. Conceptos e historia de la terapia manual ortopédica. **EMC Kinesiterapia – Medicina física**, v. 35, n. 3, p. 1-11. 2014.

MARTÍN-MILLÁN, M.; CASTAÑEDA, S. Estrogens, osteoarthritis and inflammation. **Joint Bone Spine**, v. 80, n. 4, p.368-73. 2013.

MCGALE, P.; TAYLOR, C.; CORREA, C.; CUTTER, D.; DUANE, F.; EWERTZ, M.; GRAY, R.; MANNU, G.; PETO, R.; WHELAN, T.; WANG, Y.; WANG, Z.; DARBY, S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. **The Lancet**, v. 383, p. 2127-35. 2014.

MIEOG, J.S.D.; MORDEN, J.P.; BLISS, J.M.; COOMBES, R.C.; VAN DE VELDE, C.J.H. Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2–3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study. **The Lancet Oncology**, v. 13, p. 430-432. 2012

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **ABC do Câncer: Abordagens básicas para o controle do câncer**. 2011.

NASCIMENTO, S.L.; OLIVEIRA, R.R.; OLIVEIRA, M.M.F.; AMARAL, M.T.P. Complications and physical therapeutic treatment after breast cancer surgery: a retrospective study. **Fisioterapia e Pesquisa**, v. 19, n. 3. 2012.

NIJS, J.; GIRBÉS, E.L.; LUNDBERG, M.; MALFLIET, A.; STERLING, M. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. **Manual Therapy**, v. 20, p. 216-220. 2015.

NIJS, J.; VAN HOUDENHOVE, B.; OOSTENDORP, R.A.B. Recognition of central sensitization in patients with musculoskeletal pain: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. **Manual Therapy**, v. 15, p. 135–141. 2010.

NIJS, J.; VAN HOUDENHOVE, B. From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. **Manual Therapy**, v. 14, p. 3-12. 2009.

NYROP, K.A.; CALLAHAN, L.F.; RINI, C.; ALTPETER, M.; HACKNEY, B.; SCHECHER, A.; WILSON, A.; MUSS, H.B. Adaptation of an evidence-based arthritis program for breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy who experience joint pain. **Preventing Chronic Disease**, v.12, p.140535. 2015.

Organização Mundial da Saúde (OMS). 2016.

Organização Mundial da Saúde (OMS). 2017.

PEUCKMANN, V.; EKHOLM, O.; RASMUSSEN, N.K.; GROENVOLD, M.; CHRISTIANSEN, P.; MØLLER, S.; ERIKSEN, J.; SJØGREN, P. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. **European Journal of Pain.**, v.13, n.5, p.478-85. 2009.

RABEY, M.; HALL, T.; HEBRON, C.; PALSSON, T.S.; CHRISTENSEN, S.W.; MOLONEY, N. Reconceptualising manual therapy skills in contemporary practice. **Musculoskeletal Science and Practice**, v. 29, p. 28-32. 2017.

RAMASAMY, A.; MARTIN, M.L.; BLUM, S.I.; LIEDGENS, H.; ARGOFF, C.; FREYNHAGEN, R.; WALLACE, M.; MCCARRIER, K.P.; BUSHNELL, D.M.; HATLEY, N.V.; PATRICK, D.L. Assessment of Patient-Reported Outcome Instruments to Assess Chronic Low Back Pain. **Pain Medicine**. v. 18, n. 6, p. 1098-1110. 2017.

ROMERO, A.; TORÀ-ROCAMORA, I.; BARÉ, M.; BARATA, T.; DOMINGO, L.; FERRER, J.; TORÀ, N.; COMAS, M.; MERENCIANO, C.; MACIÀ, F.; CASTELLS, X.; SALA, M. Prevalence of persistent pain after breast cancer treatment by detection mode among participants in population-based screening programs. **BMC Cancer**, v.16, p.735. 2016.

ROY, J.S.; BOUYER, L.J.; LANGEVIN, P.; MERCIER, C. Beyond the Joint: The Role of Central Nervous System Reorganizations in Chronic Musculoskeletal Disorders. **The Journal of Orthopaedic Sports Physical Therapy**, v. 47, n. 11, p. 817-821. 2017.

RUNOWICZ, C.D.; LEACH, C.R.; HENRY, N.L.; HENRY, K.S.; MACKKEY, H.T.; COWENS-ALVARADO, R.L.; CANNADY, R.S.; PRATT-CHAPMAN, M.L.; EDGE, S.B.; JACOBS, L.A.; HURRIA, A.; MARKS, L.B.; LAMONTE, S.J.; WARNER, E.; LYMAN,

G.H.; GANZ, P.A. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v.34, n.6, p.611-35. 2016.

SALAFFI, F.; CIAPETTI, UM.; CAROTTI, M. Pain assessment strategies in patients with musculoskeletal conditions. **Reumatismo**, v. 64, n. 4, p. 216-229. 2012.

SAMPAIO RF, MANCINI MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83-89. 2007.

SANTOS, C.M.C.; PIMENTA, C.A.M.; NOBRE, M.R.C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americano de Enfermagem**, v. 15, n. 3. 2007.

SEBER, S.; SOLMAZ, D.; YETISYIGIT, T. Antihormonal treatment associated musculoskeletal pain in women with breast cancer in the adjuvant setting. **OncoTargets and Therapy**, v.9, p. 4929–4935. 2016.

SESTAK, I.; CUZICK, J.; SAPUNAR, F.; EASTELL, R.; FORBES, J.F.; BIANCO, A.R.; BUZDAR, A.U. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis. **Lancet Oncology**, v. 9, n. 9, p. 866-72. 2008.

SHAMLEY, D.R.; SRINANAGANATHAN, R.; WEATHERALL, R.; OSKROCHI, R.; WATSON, M.; OSTLERE, S.; SUGDEN, E. Changes in shoulder muscle size and activity following treatment for breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 106, p. 19–27. 2007.

SHAMLEY, D.R.; LASCURAIN-AGUIRREBEÑA, I.; OSKROCHI, R.; SUGDEN, E. Three-dimensional scapulothoracic motion following treatment for breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 118, p. 315–322. 2009.

SHAMLEY, D.R.; LASCURAIN-AGUIRREBEÑA, I.; OSKROCHI, R. et al. Shoulder morbidity after treatment for breast cancer is bilateral and greater after mastectomy. **Acta Oncologica**, v. 51, n. 8, p. 1045-1053. 2012.

SHAMLEY, D.R.; OSKROCHI, R.; LASCURAIN-AGUIRREBEÑA, I. Clinical anatomy of the shoulder after treatment for breast cancer. **Clinical Anatomy**, v. 27, n. 3, p. 467-477. 2014.

SHAMLEY, D.R.; ROBB, K. An early warning surveillance programme for detecting upper limb deterioration after treatment for breast cancer: A novel technology supported system. **Cancer**, v. 15, p. 635. 2015.

SHINOHARA, K.; WATABE, A.M.; NAGASE, M.; OKUTSU, Y.; TAKAHASHI, Y.; KURIHARA, H; KATO F. Essential role of endogenous calcitonin gene-related peptide in pain-associated plasticity in the central amygdala. **European Journal of Neuroscience**, v. 46, n. 6, p. 2149-2160. 2017.

SMOOT, B.; WONG, J.; COOPER, B. et al. Upper extremity impairments in women with or without lymphedema following breast cancer treatment. **Journal of Cancer Survivorship**, v. 4, p. 167–178. 2010.

STEINDORF, K.; SCHMIDT, M.E.; KLASSEN, O.; ULRICH, C.M.; OELMANN, J.; HABERMANN, N.; BECKHOVE, P.; OWEN, R.; DEBUS, J.; WISKEMANN, J.; POTTHOFF, K. Randomized, controlled trial of resistance training in breast cancer patients receiving adjuvant radiotherapy: results on cancer-related fatigue and quality of life. **Annals of Oncology**, v. 25, p. 2237–2243. 2014.

TEGUH, D.N.; RAAP, R.B.; Struikmans, H.; Verhoef, C.; Koppert, L.B.; Koole, A.; Huang, Y.; van Hulst, R.A. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-induced tissue toxicity: prospectively patient-reported outcome measures in breast cancer patients. **Radiation Oncology**, v. 11, p. 130-136. 2016.

TRAVIER, N.; VELTHUIS, M.J.; BISSCHOP, C.N.S.; et al. Effects of an 18-week exercise programme started early during breast cancer treatment: a randomised controlled trial. **BMC Medicine**, v. 13, p. 121-132. 2015.

TREEDE, R.D.; RIEF, W.; BARKE, A.; AZIZ, Q.; BENNETT, M.I.; BENOLIEL, R.; COHEN, M.; EVERS, S.; FINNERUP, N. B.; FIRST, M. B.; GIAMBERARDINO, M.A.; KAASA, S.; KOSEK, E.; LAVAND'HOMME, P.; NICHOLAS, M.; PERROT, S.; SCHOLZ, J.; SCHUG, S.; SMITH, B. H.; SVENSSON, P.; VLAEYEN, J. W.S.; WANG, S.J. A classification of chronic pain for *ICD-11*. **Pain**, v. 156, n. 6, p. 1003–1007. 2015.

UMAN, L. Systematic review and meta-analysis. **Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v. 20, p. 57-59. 2011

VERNON, H.; HUMPHREYS, B.K. Manual therapy for neck pain: an overview of randomized clinical trials and systematic review. **Europa Medicophysica**, v. 43, n. 1, p. 91-118. 2007.

VIEIRA,S.; HOSSNE, W.S. **Metodologia Científica para a área de saúde**. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2001.

VOOGT, L.; VRIES, J.; MEEUS, M.; STRUYF, F.; MOBILIÁRIO, D.; NIJS, J. Analgesic effects of manual therapy in patients with musculoskeletal pain: A systematic review. **Manual Therapy**, v. 20, n. 2, p. 250-6. 2015.

ZICK, S.M.; SEN, A.; WYATT, G.K.; MURPHY, S.L.; ARNETT, J.T.; HARRIS, R.E. Investigation of 2 Types of Self-administered Acupressure for Persistent Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Randomized Clinical Trial. **JAMA Oncology**. 2016.

WALTMAN, N.L.; OTT, C.D.; TWISS, J.J.; GROSS, G.J.; LINDSEY, A.M. Vitamin D insufficiency and musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. **Cancer Nursing**, v.32, n.2, p.143-50. 2009.

WEITZMANN, M.N. The Role of Inflammatory Cytokines, the RANKL/OPG Axis, and the Immunoskeletal Interface in Physiological Bone Turnover and Osteoporosis. **Scientifica (Cairo)**, p.e125705. 2013.

WILSON, D.J. Exercise for the patient after breast cancer surgery. **Seminars in Oncology Nursing**. 2017.

WISKEMANN, J.; SCHMIDT, M.E.; KLASSEN, O.; DEBUS, J.; ULRICH, C.M.; POTTHOFF, STEINDORF, K.K. Effects of 12-week resistance training during radiotherapy in breast cancer patients. **Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports**. 2016.

WISOTZKY, E.; HANRAHAN, N.; LIONE, T.P.; MALTZER, S. Deconstructing Postmastectomy Syndrome: implications for Psychiatric Management. **Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America**, v. 28, p. 153-169. 2017.

World Health Organization (WHO). **Normative guidelines on pain management: Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO**. Geneva: WHO. 2007.

YANG, E.J.; KANG, E.; KIM, S.W. et al. Discrepant trajectories of impairment, activity, and participation related to upper-limb function in patients with breast cancer. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 96, p.2161-2168. 2015.

3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS DE COLETA DE DADOS

Esta pesquisa foi realizada no Centro de Ciências da Saúde e do Esporte (CEFID/UEDESC). Estão incluídos neste estudo dois artigos de revisões sistemáticas, RS1, intitulado “Fatores de risco e características da dor crônica musculoesquelética em mulheres sobreviventes ao câncer de mama: revisão sistemática”, a ser submetido para a revista Disability and Rehabilitation e RS2, intitulado “Terapia manual como tratamento para a dor crônica musculoesquelética em mulheres sobreviventes ao câncer de mama: revisão sistemática e meta-análise”, a ser submetido para a revista Pain.

4 ARTIGO 1 (RS1)

Fatores de risco e características da dor crônica musculoesquelética em mulheres sobreviventes ao câncer de mama: revisão sistemática¹

Fabiana Pinheiro da Silva²

² Mestranda em fisioterapia, programa de pós-graduação em fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Brasil.

Correspondente: Laboratório de Saúde da Mulher (LaSAM), Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil. Rua Pascoal Simone, 358, 88080-350 - Coqueiros, Florianópolis, Brasil. e-mail: fabiana.sperandio@udesc.br; telefone: +55 48 3664-8606.

¹ Este artigo será submetido à revista Disability and Rehabilitation.

RESUMO

Objetivo: verificar os fatores de risco para o desenvolvimento da dor crônica musculoesquelética no membro superior e tórax ipsilateral à cirurgia em mulheres sobreviventes ao câncer de mama, sendo o objetivo secundário caracterizar o local, intensidade, incidência e frequência desta dor. **Métodos:** Foi realizada uma busca sistemática em cinco bases de dados: Embase, MEDLINE/PubMed, Lilacs, Cinahl/EBSCO e Web of Science em março de 2018. **Resultados:** Foram incluídos 16 artigos. Os fatores de risco e as características de dor crônica musculoesquelética foram estudados em dois momentos, após o procedimento cirúrgico e após a utilização dos inibidores de aromatase. Os principais fatores de risco encontrados para a DCM após a cirurgia foram idade, dor pré-operatória, dor pós-operatória aguda, dissecação dos linfonodos axilares, radioterapia, Índice de Massa Corporal (IMC), renda, quimioterapia, cirurgia conservadora da mama, depressão e etnia. E os principais fatores de risco encontrados para a DCM após a utilização dos inibidores de aromatase foram tratamento endócrino com inibidores de aromatase, nível sérico de vitamina D, ansiedade, IMC e dor no início do tratamento. A incidência de dor crônica após a cirurgia foi de até 68,3%, com dor diariamente de intensidade moderada no braço. Após o uso de inibidores de aromatase a incidência foi de até 57%, com dor moderada nas mãos. **Conclusão:** A identificação dos fatores de risco para o desenvolvimento da DCM após os tratamentos para o câncer de mama demonstra que esta dor é um problema clínico significativo que pode resultar em alterações físico-emocionais.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Dor crônica. Dor musculoesquelética. Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

A dor crônica musculoesquelética (DCM) decorrente dos tratamentos para o câncer de mama (cirurgia, quimioterapia, radioterapia e terapia hormonal) é bem conhecida na literatura como um grave problema clínico [1], com alta incidência, pois acomete um terço das mulheres [2], está presente entre 10% a 60% das sobreviventes [3,4] e pode durar por até seis anos após os tratamentos [5].

A dor crônica é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada a lesões teciduais que se recuperam, mas que geram uma sensibilização central, fazendo com que o sistema nervoso central aumente a resposta a estímulos nociceptivos e não nociceptivos, com conseqüente hiperalgesia [6]. A DCM é considerada como integrante da dor crônica não maligna [7] e, dentro desta classificação, tem-se a artralgia, artrite, rigidez articular, osteoartrite, mialgia, polimialgia, dor óssea e a dor torácica [8].

Por estes motivos é considerada uma dor persistente, podendo ocorrer nos músculos, tendões, articulações, ligamentos ou ossos na região do tórax, da mama, axila, ombro ou braço, e tem duração superior a três meses após a cirurgia [6,9]. As dores em mulheres mastectomizadas são frequentes na região da excisão da mama e na cicatriz da mastectomia, seguido da axila, do tórax superior ipsilateral ao tratamento e do esterno [10,11] devido aos danos do processo inflamatório nos tecidos da região tratada [12].

Segundo estimativas, 83% dessas mulheres sobrevivem no mínimo dez anos após o término dos tratamentos [13], sendo deste modo, a DCM a principal comorbidade relacionada ao tratamento. Há evidências de que esta comprometa a qualidade de vida [1], por diminuir a capacidade laboral, o convívio social e a realização das tarefas da vida diária [4].

Os fatores já identificados que estão relacionados à DCM são a extensão do dano tissular, a duração da cirurgia maior que três horas, a dor aguda severa mantida durante os primeiros quatro dias e a presença de dor antes da cirurgia [3]. Há evidências na literatura que as características da mulher também são importantes, tais como a idade, os fatores psicológicos, as características genéticas [3] e o tipo de tratamento utilizado.

Segundo alguns autores, a DCM persistente deve ser considerada um estado de doença do sistema nervoso, e não somente um sintoma decorrente de um tratamento. Assim, fatores emocionais como depressão e ansiedade, além dos fisiológicos podem aumentar a sensibilidade à dor. Esse conhecimento pode resultar na concepção de intervenções e estratégias personalizadas, que facilitem e incrementem as futuras políticas públicas multiprofissionais reduzindo os presentes problemas na prática clínica [3,14].

Por fim, somos sabedores de que essa população foi previamente estudada, no entanto tal estudo carece ser atualizado e contextualizado às demandas da reabilitação [15]. Diante deste cenário, o principal objetivo desta revisão foi verificar os fatores de risco para o desenvolvimento da DCM no membro superior e tórax ipsilateral à cirurgia em mulheres sobreviventes ao câncer de mama, sendo o objetivo secundário caracterizar esta dor.

MÉTODOS

Estudo foi construído de acordo com a diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e registrado na *International prospective register of systematic reviews* – PROSPERO, com o número CRD42017065114.

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca sistemática em cinco bases de dados eletrônicas: Embase, MEDLINE/PubMed via National Library of Medicine, Lilacs – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, Cinahl/EBSCO e Web of Science - Coleção Principal – Thomson Reuters Scientific, em março de 2018, sem restrição de data e idioma. Também foi realizada uma busca manual nas referências bibliográficas dos estudos incluídos nesta revisão. Os operadores booleanos utilizados para combinar as palavras-chave foram AND e OR. Os termos e as estratégias de busca usados nas bases de dados estão descritos no Apêndice 1.

Crítérios de inclusão

Os estudos foram elegíveis para inclusão se preenchessem os seguintes critérios:

- Tipo de estudo: estudos longitudinais prospectivos publicados em jornais, nos idiomas português, inglês, espanhol e francês, mas que possuíam o título ou resumo no idioma inglês.
- Participantes: mulheres diagnosticadas, tratadas e sobreviventes ao câncer de mama, que terminaram o tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico a no mínimo três meses da avaliação da DCM, e tenham desenvolvido essa dor no membro superior e tórax ipsilateral à cirurgia. A DCM é definida como uma dor nos músculos, tendões, articulações, ligamentos ou ossos, que ocorrem na região do tórax, da mama, axila, ombro ou braço [6,9].
- Resultados: o principal resultado de interesse foi os fatores de risco para o desenvolvimento da DCM no membro superior e tórax ipsilateral à cirurgia. O

resultado de interesse secundário foi a caracterização desta dor, por meio do local, intensidade, incidência e frequência.

Crítérios de exclusão

Foram excluídos os artigos:

- Não avaliaram exclusivamente a DCM, mas também outras comorbidades ou conjunto de sintomas como amplitude de movimento, força muscular, edema nas mamas, distúrbios sensoriais, saúde mental, dor fantasma e fadiga.
- Não abordavam exclusivamente mulheres ou o câncer de mama.
- Estudos somente sobre dor neuropática e dor pré-operatória.
- Estudos somente sobre dor aguda, considerada um dano tecidual que é cessada quando tratada [3].
- Estudos com mulheres com câncer metastático.
- Estudos que verificaram as características da dor crônica, a sua prevalência e incidência, sem os fatores de risco.
- Artigos de revisão, transversais, retrospectivos, resumo expandido, cartas ao editor e anais de congresso.

Seleção dos estudos

Após a realização das buscas, foram excluídos os artigos duplicados. A seleção dos estudos foi realizada por dois investigadores independentes (FPS e SBR), os quais incluíram primeiramente os artigos pelos títulos e resumos. Após os dois investigadores se reuniram para verificar a validade dos estudos selecionados, e um terceiro investigador (KZ) foi consultado, se necessário, para minimizar as divergências na busca do consenso. Em seguida foram lidos na íntegra os artigos selecionados, verificando seu conteúdo e confirmando a inclusão, e realizado uma busca manual nas referências destes artigos para a inclusão de estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade.

Análise dos dados

Duas tabelas foram desenvolvidas e utilizadas especificamente para a coleta e análise dos dados (tabela 1 e tabela 2), onde na tabela 1 se encontram os dados referentes aos fatores de risco da DCM das mulheres (autor e ano, país, tamanho da amostra, média de idade, fatores de risco, tempo de início da dor, tempo de acompanhamento e limitações) e na tabela 2

os dados referentes às características da DCM das mulheres (autor e ano, método de avaliação da dor, locais de dor, intensidade da dor, incidência e frequência da dor). Os dados foram extraídos dos estudos incluídos por um revisor (FPS) e preenchidos nas tabelas. Em caso de dúvida, foi solicitado a um segundo revisor que verificasse a autenticidade dos dados.

Qualidade metodológica dos estudos

Os estudos foram avaliados por três pesquisadores independentes (FPS, SBR e KZ), após foi verificada a concordância entre eles, e se necessário, a discussão de cada item para atingir um consenso. Eles foram avaliados pelo Downs and Black Checklist [16], desenvolvido e validado para avaliação da qualidade metodológica dos estudos randomizados e observacionais, dessa forma, algumas questões não são aplicáveis às revisões sistemáticas de estudos observacionais. Por isso, a Colaboração Cochrane sugere que o instrumento seja adaptado para diferentes contextos. Logo, ele foi adaptado conforme o estudo de Munn (2010) [17], com 16 questões, onde foram retirados os itens relacionados à intervenção, por não se aplicarem ao presente estudo.

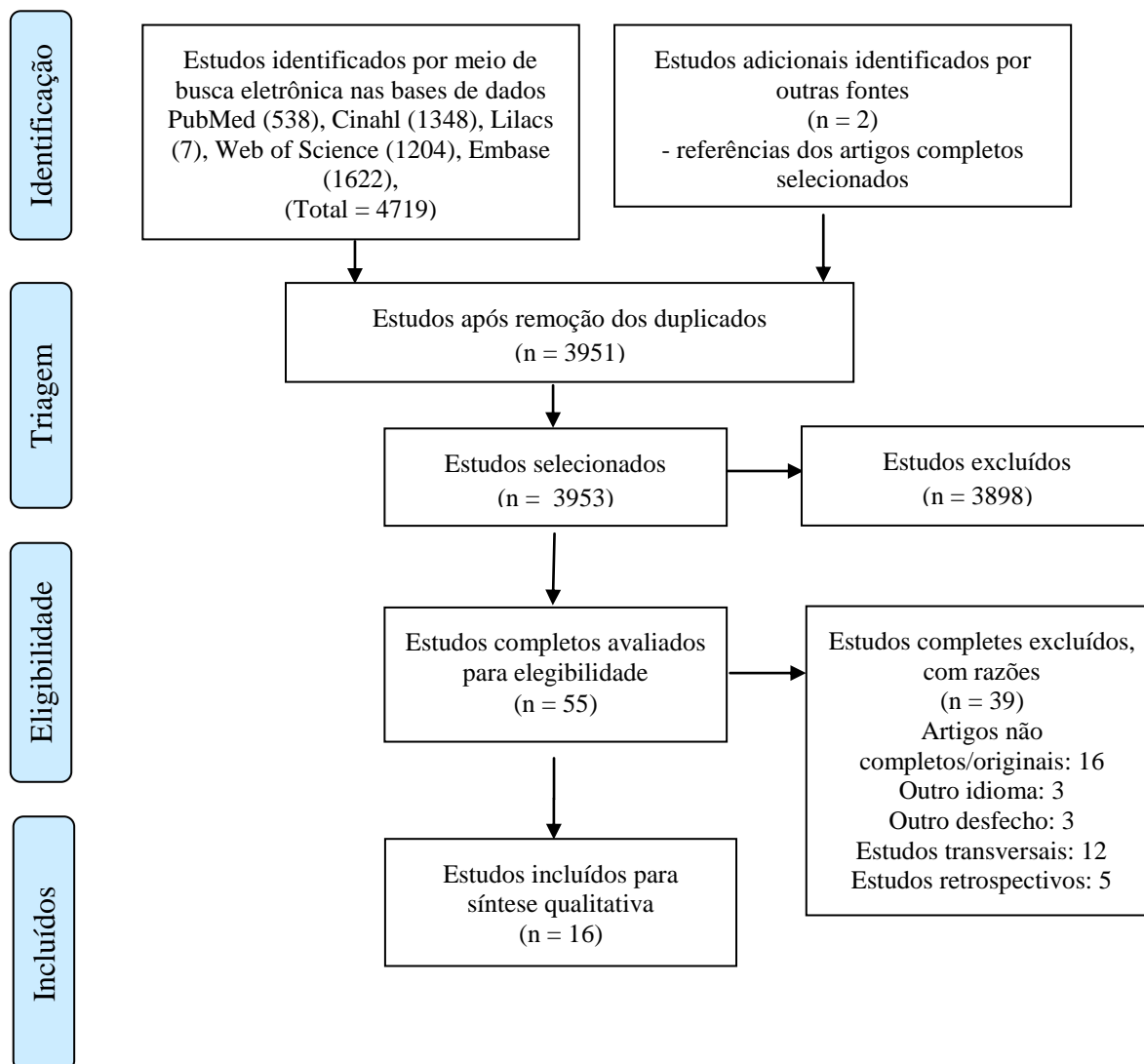
As pontuações variam de 0 (quando o critério que caracteriza qualidade estiver ausente) a 1 (quando o critério que caracteriza qualidade estiver presente). No domínio relato, são permitidas três respostas (pontuação de 0 a 2). Assim, os estudos de melhor qualidade metodológica atingem maior pontuação [16,18].

RESULTADOS

Seleção dos estudos

Foram encontrados 4719 artigos, retirados os duplicados conforme o fluxograma, e destes, foram incluídos 55 estudos para a leitura na íntegra, finalizando 16 estudos incluídos para síntese qualitativa.

Figura 1 – Seleção e análise dos artigos encontrados na busca



Dentre os 16 estudos incluídos, somaram-se 7493 mulheres, onde a média de idade variou de 51,3 a 67 anos. Os países mais prevalentes foram os Estados Unidos da América (EUA) com 7 estudos [19,20,21,22,23,24,25,] e a Dinamarca com 3 estudos [26,27,28].

Métodos de avaliação da dor

A maioria dos estudos utilizou para avaliação da dor a Escala Visual Analógica (EVA) [21,22,23,25,26,28,29,30,31], em nove estudos. Cinco estudos utilizaram um questionário próprio [22,23,24,29,32], cinco estudos utilizaram o Brief Pain Inventory [21,24,30,32,33], três estudos o Questionário de dor McGill [21,25,30], dois estudos o Postsurgical Pain Questionnaire [19,20] e dois estudos analisaram a dor somente auto-relatada [27,34].

Os métodos Modular Sensory Analyzer [26], Pain Detect Score [26], Pain Catastrophizing Scale [26], Breast Symptoms Questionnaire (BSQ) [19], Arm/Shoulder Symptoms (ASQ) [20] apareceram em somente um estudo cada.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos

A avaliação detalhada dos estudos está na tabela 3. De acordo com a avaliação por meio do instrumento de Downs & Black Checklist, de um total de 17 pontos que os estudos poderiam receber nos itens avaliados, somente um estudo recebeu uma pontuação alta, de 16 pontos [31], dois receberam 14 pontos [27,28], e quatro estudos tiveram a pior pontuação, 10 pontos [22,29,32,34]. A maioria dos estudos teve uma pontuação média, de 11 pontos [19,20,23,30,33].

Todos os estudos receberam 0 (incapaz de determinar) no item 12, onde os sujeitos dos estudos não foram representativos de toda população estudada, pois nenhum deles apresentaram a proporção da população de origem da qual os sujeitos derivaram ou comprovaram que a amostra era representativa.

Todos os estudos, menos o Oh *et al.*, 2017 [31], receberam 0 (incapaz de determinar) no item que verificou se os mensuradores dos principais desfechos foram cegados para realizar a avaliação da dor (item 15). Isso ocorreu devido à falta de clareza sobre este item nos estudos que realizaram as mensurações pessoalmente, ou devido à maioria dos estudos terem utilizado questionários eletrônicos, questionários enviados por correio, entrevistas orais realizadas por via telefônica, além da obtenção dos dados por meio de prontuários médicos. Somente o estudo de Oh *et al.*, 2017 recebeu um ponto no item 11, onde os sujeitos chamados para o estudo foram representativos da população de origem.

[inserir tabela 3]

Fatores de risco para o desenvolvimento da DCM

Nesta revisão, os fatores de risco para o desenvolvimento da DCM foram estudadas em dois momentos, após o procedimento cirúrgico [19,20,21,22,25,26,27,28,29,31,33,34] e após a utilização dos inibidores de aromatase [23,24,30,32].

Os fatores de risco encontrados estão na Tabela 1. Após a utilização dos inibidores de aromatase foram encontrados: tratamento endócrino com inibidores de aromatase

[23,24,30,32], nível sérico de vitamina D [23], ansiedade [30], Índice de Massa Corporal (IMC) [30] e dor no início do tratamento [24].

Após o tratamento cirúrgico foram encontrados: idade [19,20,21,22,26,27,29,33,34], dor pré-operatória [20,25,26,28,33], dor pós-operatória aguda [22,25,26,31,33], dissecação dos linfonodos axilares [21,26,27,33,34], radioterapia [19,22,26,29], IMC [20,25,27], renda [19,27,29], quimioterapia [26,29], cirurgia conservadora da mama [26,29], depressão [20, 25], etnia [19,20], ansiedade [20], tratamento endócrino com inibidores de aromatase [27], tabagismo [27], transtorno de estresse pós-traumático [29], educação [27], distúrbios do sono [20] e cirurgia invasiva [22].

[inserir tabela 1]

Idade

As mulheres mais jovens tiveram mais risco de desenvolvimento DCM, sendo este o fator de risco mais verificado, em 9 estudos, onde todos eles verificaram a dor após a cirurgia. Este fator preditivo já é bem conhecido na literatura em consequência da cirurgia conservadora da mama [29,35], e esse risco é maior em mulheres com idade menor de 45 anos em comparação com mulheres com idade maior que 66 anos [35].

Dor pré-operatória

A dor pré-operatória foi verificada como um fator de risco em 5 estudos. As mulheres que relataram dores antes do tratamento por câncer de mama demonstraram maior intensidade de DCM pós-operatória em comparação com as mulheres sem dor prévia [19,33]. A dor leve ou moderada pré-operatória na área a ser operada foi um forte fator preditivo para a DCM doze meses após a cirurgia [26], e foi um fator preditivo para a dor na área da mama tratada, axila ou braço [33].

A dor pré-operatória não necessita ocorrer somente no local do tratamento, ou da dor pós-operatória. As dores pré-operatórias como fatores de risco mais relatados foram dores nas costas, artrose ou artrite, fibromialgia, dor no pescoço, lombares e enxaqueca [33].

Dor pós-operatória aguda

A dor pós-operatória aguda, principalmente na primeira semana após a cirurgia, como fator de risco foi verificada em 5 estudos, e esta aumentou o risco de desenvolver DCM moderada aos nove meses após a cirurgia [33]. A dor leve ou moderada na área da cirurgia

uma semana após foi um forte fator preditivo para a DCM após quatro, nove, doze e 24 meses [25,26,33].

Dissecação dos linfonodos axilares

A dissecação dos linfonodos axilares apareceu em 5 estudos, sendo um fator de risco observado nos estudos que avaliaram a DCM após a cirurgia radical ou conservadora, e ela aumenta em oito vezes a probabilidade do desenvolvimento desta dor [21]. Em comparação com a biópsia do linfonodo sentinela, a dissecação dos linfonodos axilares possui maior fator de risco para a DCM [26,35], sendo esta também um fator de risco para a dor de intensidade moderada à severa [33].

Tratamento endócrino com inibidores de aromatase

O tratamento endócrino com inibidores de aromatase como fator de risco foi verificado em 5 estudos [23,24,27,30,32]. O uso de terapia hormonal previu a DCM na área da mama tratada e em outras partes do corpo. A dor estava dividida em dor articular (36%), dor difusa e tendinite (22%) e dor mista (dor articular e tendinite) (11%), sendo que todas as dores apresentaram intensidade moderada [30], e a intensidade de dor difusa é maior em comparação com as outras [30]. A dor difusa interfere mais nas atividades diárias, no humor, na capacidade de caminhar, no trabalho e nos relacionamentos, ao ser comparada com as demais [30]. A descontinuidade do tratamento endócrino devido à dor variou de 10% a 12% das mulheres [30].

Radioterapia

A radioterapia como fator de risco foi verificada em 4 estudos, podendo ser um fator preditivo para a DCM moderada na área tratada [19].

Índice de Massa Corporal (IMC)

O maior IMC como fator de risco foi verificado em 4 estudos, onde as mulheres com dor relatam maiores valores de IMC do que as sem dores. Os valores de IMC encontrados como preditivos foram de 30-34 kg/m² [27], sendo que um IMC maior que 25 kg/m² já pode predispor a DCM [24,35]. O IMC mais alto é um fator preditivo para DCM na área da mama tratada de intensidade moderada [20].

Renda

A baixa renda foi encontrada como um fator de risco em 3 estudos. A baixa renda foi associada ao recebimento do valor menor de um salário mínimo (1000 Lira Turca, o equivalente a 240 Euros) [29], sendo um fator preditivo para DCM na área da mama tratada de intensidade moderada a intensa [19].

Quimioterapia

A quimioterapia foi encontrada como um fator de risco em 2 estudos, onde a dose cumulativa, o agente quimioterápico, o tempo e o momento de aplicação da terapia e outros medicamentos podem ser os causadores de dor, embora ainda mereçam ser melhor explorado [29].

Cirurgia conservadora da mama

A cirurgia conservadora da mama foi verificada em 2 estudos, e é um fator de risco maior para a DCM do que a cirurgia radical [26]. A dor inicia normalmente um mês após a cirurgia [29]. Nessa revisão somente um estudo verificou a cirurgia mais invasiva como um fator de risco [22].

Depressão e ansiedade

A depressão e a ansiedade como fator de risco foram verificadas em 2 estudos cada, onde mulheres com DCM relatam mais sintomas de ansiedade e depressão previamente do que aquelas sem dor [30]. As mulheres que desenvolvem DCM possuem anteriormente ao tratamento, pior qualidade de vida e alguns traços de personalidade que levam a depressão e ansiedade [30]. A depressão é um fator preditivo para DCM na área da mama tratada de intensidade moderada à intensa [20].

Etnia

A etnia não branca como fator de risco foi verificada em 2 estudos, sendo um fator preditivo para DCM na área da mama tratada de intensidade moderada a intensa [19,20]. A etnia não branca possui maior probabilidade de diagnóstico de doença mais avançada [20].

Características da DCM

As características de DCM verificadas foram o local, intensidade, incidência e frequência desta dor. Estes dados estão especificados na Tabela 2.

As características de DCM também foram estudadas em dois momentos, após o procedimento cirúrgico e após a utilização dos inibidores de aromatase.

[inserir tabela 2]

Pós-cirúrgico

Doze estudos avaliaram a DCM após a cirurgia, onde o tempo de surgimento desta dor foi de até 6 anos após. O principal local de dor relatado foi o braço (7 estudos) [20,25,26,27,29,33,34] seguido da área cirúrgica (6 estudos) [19,21,25,26,27,33] e da axila (5 estudos) [21,26,29,33,34]. A incidência de dor no braço variou de 4% [26] a 52,6% [34] nas mulheres dos estudos, na área cirúrgica de 9% [33] a 38% [19] e na axila de 5% [26] a 53,4% [29].

A intensidade da dor mais relatada foi a moderada (9 estudos) e a menos relatada a dor severa (3 estudos), sendo que a dor moderada variou de 12% [26] a 33% [21] nas mulheres dos estudos. A incidência de dor variou de 18% [29] a 68,3% [19] entre as mulheres, com a maioria delas sentindo dor diariamente (18% a 32,7%) [29,27].

Pós tratamento com inibidores de aromatase

Quatro estudos avaliaram a DCM após o uso de inibidores de aromatase, onde o tempo de surgimento da dor variou de seis a sete semanas após o início do uso da terapia hormonal [24,30,32]. Todos os estudos reportaram a dor nas mãos como a mais incidente, variando de 33% [32] a 57% [30] das mulheres, onde a dor moderada foi a mais relatada.

DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática encontrou como principais fatores de risco para o desenvolvimento da DCM em sobreviventes ao câncer de mama a idade, dor pré-operatória, dor pós-operatória aguda, dissecação dos linfonodos axilares, tratamento endócrino com inibidores de aromatase, radioterapia, IMC, renda, quimioterapia, cirurgia conservadora da mama, depressão, ansiedade e a raça.

A DCM foi estudada em dois momentos nos 16 estudos incluídos, após a cirurgia e após a utilização dos inibidores de aromatase. Após a cirurgia, a DCM teve uma incidência de até 68,3% [19], de intensidade moderada, diária e principalmente no braço [20,25,26,27, 29,33,34]. A *International Association for the Study of Pain* (2016) [3] assim como o estudo

de Runowicz (2016) [4], encontraram uma prevalência de 10% a 60% nesta dor. Após a utilização dos inibidores de aromatase, a DCM teve uma incidência de até 57%, sendo esta moderada e principalmente nas mãos [23,24,30,32].

Os EUA foram o país mais prevalente nos estudos incluídos, onde o câncer de mama é o mais comumente diagnosticado nas mulheres americanas, com 3,1 milhões de sobreviventes em 2017 [36]. A média de idade encontrada variou de 51,3 a 67 anos, e segundo o Instituto Nacional do Câncer, o câncer de mama cresce progressivamente especialmente após os 50 anos [37], e isso ocorre tanto nos países desenvolvidos, como nos EUA, quanto nos em desenvolvimento, como o Brasil [37].

As mulheres mais jovens tiveram mais risco de desenvolvimento DCM, sendo este o fator de risco mais verificado. Essa relação ocorre devido à natureza agressiva dos tumores e ao pior prognóstico em idades mais jovens [29,33]. Nestes casos os tumores são mais agressivos e necessitam tanto da quimioterapia quanto da radioterapia, o que contribuem os fatores de risco [35].

A dor pré-operatória foi o segundo fator de risco mais verificado, assim como a dor pós-operatória aguda. Estes já são fatores de risco conhecidos na literatura e também encontrados nesse estudo [35]. As dores pré-operatórias em locais diferentes aos da cirurgia são os fatores de risco mais relatados [35]. As mulheres que sofreram com dores articulares, lombares e enxaqueca possuem uma chance aumentada em três vezes de terem dor intensa na semana após a cirurgia [33]. Dores nas costas, artrite, artrose e fibromialgia são fortemente relacionadas com a dor crônica pós-operatória [35].

Ainda não está claro o motivo pelo qual a dor pré-operatória prediz a dor crônica pós-operatória. Uma das teorias é que a dor prévia contribui para a sensibilização central pelo aumento do tempo de exposição à entrada nociceptiva, gerando uma memória de dor. O segundo motivo seria pela dor pré-operatória ser ampliada pela incisão cirúrgica, lesões teciduais e processos inflamatórios gerados pelo processo invasivo [35,38]. No estudo de Bruce *et al.*, (2014) [33], 42% das mulheres relataram dores na parte superior do tronco uma semana antes da cirurgia, mas somente 16% destas relataram dores nessa região que persistiram por três meses antes do procedimento cirúrgico. Esse dado sugere que a dor relatada pelas mulheres antes da cirurgia pode estar associada à realização da biopsia pré-operatória [33].

A dissecação dos linfonodos axilares também foi encontrada como um fator de risco, sendo a axila o local de maior prevalência, ocorrendo mesmo em 7 a 9 anos após a cirurgia [27], por serem mais invasivas e apresentarem maior risco de lesão ao tecido local [39]. A

remoção de 15 linfonodos ou mais apresenta duas vezes mais risco de desenvolvimento de dor [34]. Sendo que, a associação da dissecação dos linfonodos axilares com a quimioterapia e a radioterapia, possui maior fator de risco do que cada tratamento isoladamente no desenvolvimento da DCM [40].

A utilização dos inibidores de aromatase foi um fator preditivo em cinco estudos, com uma prevalência de 33% [32] a 57% [30], de dor moderada. Esses achados também foram vistos nos estudos de Bernhard *et al.*, (2015) [41] e Runowicz *et al.*, (2016) [4], os quais encontraram efeitos colaterais como toxicidade musculoesquelética gerando dores articulares, ósseas e musculares em até 50% das mulheres. As mãos foram as mais afetadas, em 100% dos estudos encontrados, refletindo uma tenossinovite, e não uma inflamação sistêmica, sendo que as mulheres que utilizam Anastrozol, Letrozol e Exemestano têm maiores chances de desenvolverem esses sintomas que aquelas que utilizam o Tamoxifeno [32,42].

O tratamento com inibidores de aromatase foi um preditor de DCM, o que leva a muitas dessas mulheres interromperem o seu tratamento, e em consequência, terem o risco de recorrência do câncer aumentado [30,42]. Este dado foi constatado por outros autores, os quais verificaram que 20% das mulheres interrompem a utilização destes inibidores [4,43].

A ocorrência de dor após o uso de inibidores de aromatase está relacionada com a privação de estrogênio, pois os receptores de estrogênio são encontrados na cartilagem articular, no osso subcondral, na sinóvia, no sistema límbico e nos gânglios da raiz dorsal. Assim, o estrogênio desempenha um papel antinociceptivo e inibe a sinalização de dor no sistema nervoso central, por possuir propriedades imunossupressoras anti-inflamatórias leves [44]. Dessa forma, a retirada aguda de estrogênio diminui a produção endógena de opióides, aumenta as citocinas inflamatórias, provocando assim uma diminuição dos limiares de dor [44].

A radioterapia foi um fator de risco encontrado, sendo a axila e área cirúrgica as mais afetadas [26,29]. Isso provavelmente acontece devido ao campo de radiação ser na parede torácica no lado da mastectomia e na fossa supraclavicular e axilar [45]. A radioterapia além de destruir células cancerosas, atinge tecidos saudáveis do local irradiado, o que causa lesões vasculares, hipóxia tecidual, e, conseqüentemente, a formação de fibroses e aderências entre a pele e o músculo da cavidade torácica, axilar e ombro [46].

As mulheres que possuíam menor renda, educação inferior, menor tempo de emprego, obesidade, IMC alto e tabagismo tiveram um risco aumentado para o desenvolvimento de DCM demonstrando, assim, a interação dos fatores sócio-demográficos com a dor [27]. Na população em geral, educação inferior e menor renda também estão associadas ao aumento

das taxas de dor crônica [19]. O tabagismo influencia negativamente a produção de estrogênio, inibi atividades enzimáticas e promove a inflamação crônica, aumentando, assim, os sintomas de DCM subsequentemente [42].

A quimioterapia foi encontrada como sendo um fator de risco em dois estudos devido à neurotoxicidade dos agentes quimioterápicos utilizados [35]. A área cirúrgica com intensidade de dor leve foi as mais relatadas. A quimioterapia associada com a dissecação dos linfonodos axilares possui um fator de risco aumentado para o desenvolvimento de dor quando comparadas separadamente [35].

Dois estudos verificaram a cirurgia conservadora como fator de risco para a DCM, onde a cicatriz foi o local mais prevalente (84,1%) [29]. Apenas um estudo verificou a cirurgia mais invasiva como fator de risco [22]. Esse achado pode ser explicado pelo fato de que mulheres submetidas à cirurgia conservadora recebem mais frequentemente radioterapia do que a mastectomia radical, sendo a radioterapia considerada como outro fator de risco, a qual pode somar a este quadro de dor [26,29].

A ansiedade e a depressão também foram encontradas como fatores de risco à dor em dois estudos cada. Os fatores psicossociais podem contribuir para um maior risco de dor crônica pelo aumento da gravidade da dor aguda [22]. A ansiedade está normalmente associada à dor, mantendo relação tanto com o aumento da gravidade da dor aguda, quanto para o aumento da dor crônica [30,35].

O baixo nível sérico de vitamina D este associado com o aumento da intensidade de dor musculoesquelética, de intensidade moderada em um dos estudos. O estudo de Waltman (2009) [48] é o primeiro estudo que relatou uma correlação inversa entre o nível de dor musculoesquelética e a concentração de 25 (OH) vitamina D no sangue de mulheres sobreviventes ao câncer de mama, assim como no estudo de Seber (2016) [42]. A vitamina D é um nutriente complexo que age como um hormônio nos ossos, articulações e músculos [48].

Para a interpretação desses resultados devemos levar em conta a complexidade da dor, a qual resulta de fatores multidimensionais com aspectos fisiológicos, sensoriais, afetivos, cognitivos, comportamentais e socioculturais. Assim, a memória, as expectativas, as emoções, as condições socioeconômicas, o contexto cultural, o histórico cirúrgico e inúmeros outros aspectos podem afetar a percepção da DCM [27,38].

Este estudo possui algumas limitações que devem ser levadas em consideração na análise dos resultados. Primeiro, a maioria dos estudos utilizou para de avaliação da dor crônica um método subjetivo. Segundo, os estudos não diferenciaram dor musculoesquelética de dor neuropática ou outros quadros de dor.

Para futuros estudos orienta-se a utilização de métodos padronizados, rigorosos, confiáveis na avaliação da dor crônica e o controle de variáveis confundidoras tais como os fatores psicossociais e ambientais. A maioria dos estudos desta revisão apresentou uma pontuação média na avaliação do risco de viés, demonstrando, assim, falhas metodológicas importantes que devem ser revistas na construção de estudos futuros.

CONCLUSÃO

A identificação dos múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento da DCM após os tratamentos para o câncer de mama demonstra que esta dor é um problema presente e significativo, podendo interferir no processo de reabilitação. Por isso, a caracterização e o controle desta dor auxiliará a prática clínica em curto e em longo prazo após a mastectomia.

IMPLICAÇÕES PARA REABILITAÇÃO

- Os fatores de risco para o desenvolvimento da DCM mais recorrentes são idade, dor pré-operatória, dor pós-operatória aguda, dissecação dos linfonodos axilares, tratamento endócrino com inibidores de aromatase, radioterapia, IMC, renda, quimioterapia, cirurgia conservadora da mama, depressão, ansiedade e a etnia.
- Após a cirurgia, a DCM é diária, moderada e no braço ipsilateral à cirurgia.
- Após a utilização dos inibidores de aromatase, a DCM é moderada e nas mãos ipsilateral à cirurgia.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho recebeu apoio financeiro pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pelo Programa Uniedu de Pós-Graduação, Brasil.

Sem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Van Helmond N, Timmerman H, Olesen SS, Drewes AM, Kleinhans J, Wilder-Smith OH, Vissers KC, Steegers MA. A Quantitative Sensory Testing Paradigm to Obtain Measures of Pain Processing in Patients Undergoing Breast Cancer Surgery. *J Vis Exp.* 2018;18(131).
2. Bulley C, Coutts F, Blyth C, Jack W, Chetty U, Barber M, Tan CW. A Morbidity Screening Tool for identifying fatigue, pain, upper limb dysfunction and lymphedema after breast cancer treatment: A validity study. *Eur J Oncol Nurs.* 2014;18:218-227.
3. International Association for the Study of Pain. IASP. Washington. 2016.
4. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, Lamonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol.* 2016;34(6):611-35.
5. Shamley DR, Robb K. An early warning surveillance programme for detecting upper limb deterioration after treatment for breast cancer: A novel technology supported system. *BMC Cancer.* 2015;15:635.
6. Coppieters I, Meeus M, Kregel J, Caeyenberghs K, De Pauw R, Goubert D, Cagnie B. Relations Between Brain Alterations and Clinical Pain Measures in Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *J Pain.* 2016;17(9):949-62.
7. World Health Organization (WHO). Normative guidelines on pain management: Report of a Delphi Study to determine the need for guidelines and to identify the number and topics of guidelines that should be developed by WHO. Geneva: WHO. 2007.
8. Mieog JSD, Morden JP, Bliss JM, Coombes RC, Van De Velde CJH. Carpal tunnel syndrome and musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with early breast cancer treated with exemestane or tamoxifen after 2–3 years of tamoxifen: a retrospective analysis of the Intergroup Exemestane Study. *Lancet Oncol.* 2012;13:430-432.
9. Romero A, Torà-Tocamora I, Baré M, Barata T, Domingo L, Ferrer J, Torà N, Comas M, Merenciano C, Macià F, Castells X, Sala M. Prevalence of persistent pain after breast cancer treatment by detection mode among participants in population-based screening programs. *BMC Cancer.* 2016;16:735.
10. Ferreira VTK, Prado MAS, Panobianco MS, Gozzo TO, Almeida AM. Caracterização da dor em mulheres após tratamento do câncer de mama. *Esc Anna Nery.* 2014;18(1):107-111.
11. Juhl AA, Christiansen P, Damsgaard TE. Persistent Pain after Breast Cancer Treatment: A Questionnaire-Based Study on the Prevalence, Associated treatment Variables, and Pain Type. *J Breast Cancer.* 2016;19(4):447-454.
12. Jesus LA, Medrado ARAP. Análise de capacidade funcional e métodos de avaliação de membros superiores em mulheres submetidas ao tratamento de câncer de mama: uma revisão sistemática. *Rev Pesquisa em Fisioterapia.* 2015;5(3):286-299.
13. Wang L, Guyatt GH, Kennedy SA, Romerosa B, Kwon HY, Kaushal A, Chang Y, Craigie S, de Almeida CPB, Couban RJ, Parascandolo SR, Izhar Z, Reid S, Khan JS, McGillion M, Busse JW. Predictors of persistent pain after breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *CMAJ.* 2016;4:352-361.
14. Wiskemann J, Schmidt ME, Klassen O, Debus J, Ulrich CM, Potthoff, Steindorf KK. Effects of 12-week resistance training during radiotherapy in breast cancer patients. *Scand J Med Sci Sports.* 2017;27(11):1500-1510.

15. Andersen KG, Kehlet H. Persistent pain after breast cancer treatment: a critical review of risk factors and strategies for prevention. *J Pain*. 2011;725-746.
16. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a check list for the assessment of the methodological quality both of randomised and nonrandomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
17. Munn J, Sullivan SJ, Schneiders AG. Evidence of sensorimotor deficits in functional ankle instability: a systematic review with meta-analysis. *J Sci Med Sport*. 2010;13:2-12.
18. Ministry of Health. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. [Methodological guidelines: elaboration of a systematic review and meta-analysis of comparative observational studies on risk factors and prognosis]. Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs. Department of Science and Technology. Brasília. 2014.
19. Miaskowski C, Cooper B, Paul SM, West C, Langford D, Levine JD, Abrams G, Hamolsky D, Dunn L, Dodd M, Neuhaus J, Baggott C, Dhruva A, Schmidt B, Cataldo J, Merriman J, Aouizerat BE. Identification of patient subgroups and risk factors for persistent pain following breast cancer surgery. *J Pain*. 2012;13(12):1172-87.
20. Miaskowski C, Paul SM, Cooper B, West C, Levine JD, Elboim C, Hamolsky D, Abrams G, Luce J, Dhruva A, Langford DJ, Merriman JD, Kober K, Baggott C, Leutwyler H, Aouizerat BE. Identification of patient subgroups and risk factors for persistent arm/shoulder pain following breast cancer surgery. *Eur J Oncol Nurs*. 2014;18(3):242-53.
21. Oliveira GS Jr, Chang R, Khan SA, Hansen NM, Khan JH, McCarthy RJ, Apkarian AV. Factors associated with the development of chronic pain after surgery for breast cancer: a prospective cohort from a tertiary center in the United States. *Breast J*. 2014;20(1):9-14.
22. Poleshuck EL, Katz J, Andrus CH, Hogan LA, Jung BF, Kulick DI, Dworkin RH. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain*. 2006;7(9):626-34.
23. Singer O, Cigler T, Moore AB, Levine AB, Do HT, Mandl LA. Hypovitaminosis D is a predictor of aromatase inhibitor musculoskeletal symptoms. *Breast J*. 2014;20(2):174-9.
24. Shi Q, Giordano SH, Lu H, Saleeba AK, Malveaux D, Cleeland CS. Anastrozole-associated joint pain and other symptoms in patients with breast cancer. *J Pain*. 2013;14(3):290-6.
25. Roth RS, Qi J, Hamill JB, Kim HM, Ballard TNS, Pusic AL, Wilkins EG. Is chronic postsurgical pain surgery-induced? A study of persistent postoperative pain following breast reconstruction. *The Breast*. 2018;37:119-125.
26. Andersen KG, Duriaud HM, Jensen HE, Kroman N, Kehlet H. Predictive factors for the development of persistent pain after breast cancer surgery. *Pain*. 2015;156(12):2413-22.
27. Johannsen M, Christensen S, Zachariae R, Jensen AB. Socio-demographic, treatment-related, and health behavioral predictors of persistent pain 15 months and 7-9 years after surgery: a nationwide prospective study of women treated for primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;152(3):645-58.
28. Mejdahl MK, Mertz BG, Bidstrup PE, Andersen KG. Preoperative distress predicts persistent pain after breast cancer treatment: a prospective cohort study. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13(8):995-1003.

29. Alkan A, Guc ZG, Senler FC, Yavuzsen T, Onur H, Dogan M, Karci E, Yasar A, Koksoy EB, Tanriverdi O, Turhal S, Urun Y, Ozkan A, Mizrak D, Akbulut H. Breast cancer survivors suffer from persistent postmastectomy pain syndrome and posttraumatic stress disorder (ORTHUS study): a study of the palliative care working committee of the Turkish Oncology Group (TOG). *Support Care Cancer*. 2016;24(9):3747-55.
30. Laroche F, Coste J, Medkour T, Cottu PH, Pierga JY, Lotz JP, Beerblock K, Tournigand C, Declèves X, de Cremoux P, Bouhassira D, Perrot S. Classification of and risk factors for estrogen deprivation pain syndromes related to aromatase inhibitor treatments in women with breast cancer: a prospective multicenter cohort study. *J Pain*. 2014;15(3):293-303.
31. Oh J, Pagé MG, Zhong T, McCluskey S, Srinivas C, O'Neill AC, Kahn J, Katz J, Hofer SOP, Clarke H. Chronic postsurgical pain outcomes in breast reconstruction patients receiving perioperative transversus abdominis plane catheters at the donor site: a prospective cohort follow-up study. *Pain Practice*. 2017;17(8):999-1007.
32. Robidoux A, Rich E, Bureau NJ, Mader S, Laperrière D, Bail M, Tremblay N, Patenaude M, Turgeon J. A prospective pilot study investigating the musculoskeletal pain in postmenopausal breast cancer patients receiving aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol*. 2011;18(6):285-94.
33. Bruce J, Thornton AJ, Powell R, Johnston M, Wells M, Heys SD, Thompson AM, Cairns Smith W, Chambers WA, Scott NW. Recovery Study Group. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. *Pain*. 2014; 155(2):232-43.
34. Fabro ENA, Bergmann A, do Amaral E Silva B, Padula Ribeiro AC, de Souza Abrahão K, da Costa Leite Ferreira MG, de Almeida Dias R, Santos Thuler LC. Post-mastectomy pain syndrome: incidence and risks. *Breast*. 2012;21(3):321-5.
35. Bredal LS, Smeby NA, Ottesen S, Warncke T, Schlichting E. Chronic pain in breast cancer survivors: comparison of psychosocial, surgical, and medical characteristics between survivors with and without pain. *J Pain Symptom Manag*. 2014;48(5):852-62.
36. Breast Cancer Org. U.S. Breast Cancer Statistics. 2017.
37. National Cancer Institute (INCA). Breast Cancer. 2017.
38. Couceiro TC, Valença MM, Raposo MC, Orange FA, Amorim MM. Prevalence of post-mastectomy pain syndrome and associated risk factors: a cross-sectional cohort study. *Pain Manag Nurs*. 2014;15(4):731-7.
39. Monoley N, Sung JM, Kilbreath S, Dylke E. Prevalence and risk factors associated with pain 21 months following surgery for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2016;24(11):4533-9.
40. Lundstedt D, Gustafsson M, Steineck G, Malmström P, Alsadius D, Sundberg A, Wilderäng U, Holmberg E, Johansson KA, Karlsson P. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: a population-based cohort study. *Pain*. 2014;155(2):232-43.
41. Bernhard J, Luo W, Ribic K, Colleoni M, Burstein HJ, Tondini C, Pinotti G, Spazzapan S, Ruhstaller T, Puglisi F, Pavesi L, Parmar V, Regan MM, Paganì O, Fleming GF, Francis PA, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Goldhirsch A, Walley BA. Patient-reported outcomes with adjuvant exemestane versus tamoxifen in premenopausal women with early breast cancer undergoing ovarian suppression (TEXT and SOFT): a combined analysis of two phase 3 randomised trials. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):848-58.

42. Seber S, Solmaz D, Yetisyigit T. Antihormonal treatment associated musculoskeletal pain in women with breast cancer in the adjuvant setting. *Onco Targets Ther.* 2016;9:4929-35.
43. Nyrop KA, Callahan LF, Rini C, Altpeter M, Hackney B, Schecher A, Wilson A, Muss HB. Adaptation of an evidence-based arthritis program for breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy who experience joint pain. *Prev Chronic Dis.* 2015;12:140535.
44. Henry NL, Conlon A, Kidwell KM, Griffith K, Smerage JB, Schott AF, Hayes DF, Williams DA, Clauw DJ, Harte SE. Effect of Estrogen Depletion on Pain Sensitivity in Aromatase Inhibitor-Treated Women with Early-Stage Breast Cancer. *J Pain.* 2014;15(5):468–475.
45. McGale P, Taylor C, Correa C, Cutter D, Duane F, Ewertz M, Gray R, Mannu G, Peto R, Whelan T, Wang Y, Wang Z, Darby S. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet.* 2014;383:2127-35.
46. Ederer AK, Didier KD, Reiter LK, Brown M, Hardy R, Caldwell J, Black CD, Larson RD, Ade CJ. Influence of Adjuvant Therapy in Cancer Survivors on Endothelial Function and Skeletal Muscle Deoxygenation. *PLoS One.* 2016;11(1): 0147691.
47. Hidding JT, Beurskens CHG, Van Der Wees PJ, Van Laarhoven WHM, Nijhuis-Van Der Sanden MWG. Treatment Related Impairments in Arm and Shoulder in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review. *PLoS One.* 2014;9(5):96748.
48. Waltman NL, Ott CD, Twiss JJ, Gross GJ, Lindsey AM. Vitamin D insufficiency and musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors on aromatase inhibitor therapy. *Cancer Nurs.* 2009;32(2): 143-50.

APÊNDICE 1

Quadro 1 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica PubMed

Pesquisa	Termos	Resultados
#1	Exp breast neoplasms/	260861
#2	breast cancer	357812
#3	1 OR 2	357812
#4	Exp musculoskeletal pain/	3366
#5	Exp chronic pain/	9388
#6	musculoskeletal symptoms	36006
#7	Exp myalgia/	1098
#8	Exp arthralgia/	10925
#9	Exp arthritis/	235113
#10	Exp joint pain/	10925
#11	joint symptoms	249843
#12	shoulder pain	18967
#13	myofacial pain	16496
#14	pain characteristics	32949
#15	pain syndromes	34987
#16	persistent pain	17930
#17	pain intensity	30713
#18	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	583295
#19	Exp aromatase inhibitors/	5589
#20	adjuvant drug therapy	81314
#21	Exp drug therapy/	1230750

#22	Exp chemotherapy adjuvant/	14731
#23	breast neoplasms therapy	161241
#24	Chemotherapy	3019582
#25	Exp adjuvant radiotherapy/	20227
#26	Exp mastectomy/	27993
#27	breast cancer treatment	203388
#28	breast cancer surgery	99947
#29	Exp tamoxifen/	19993
#30	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29	3172886
#31	Exp risk/	1048771
#32	Exp risk factors/	713237
#33	associated risk factors	429861
#34	clinical predictors	70606
#35	Exp prevalence/	248340
#36	31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	1388442
#37	3 AND 18 AND 30 AND 36	538

Quadro 2 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Web of Science

Pesquisa	Termos	Resultados
#1	TS=(breast neoplasm*)	18258
#2	TS=(breast cancer)	493504
#3	#2 OR #1	496160
#4	TS=(musculoskeletal pain)	18420
#5	TS=(chronic pain)	90836
#6	TS=(musculoskeletal symptom*)	8721
#7	TS=(myalgia)	6385
#8	TS=(arthralgia)	5472
#9	TS=(arthritis)	238963
#10	TS=(joint pain)	39073
#11	TS=(joint symptom*)	21014
#12	TS=(shoulder pain)	16386
#13	TS=(myofacial pain)	91
#14	TS=(pain characteristic*)	30236
#15	TS=(pain syndrome*)	57530
#16	TS=(persistent pain)	14892
#17	TS=(pain intensity)	28335
#18	#17 OR #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4	457421
#19	TS=(aromatase inhibitor*)	10345
#20	TS=(adjuvant drug therapy)	7728
#21	TS=(drug therapy)	321027
#22	TS=(chemotherapy adjuvant)	50242
#23	TS=(breast neoplasm* therapy)	4593
#24	TS=(chemotherapy)	371441
#25	TS=(adjuvant rad*ther*)	24386
#26	TS=(mastectomy)	20981
#27	TS=(breast cancer treatment)	131105
#28	TS=(breast cancer surgery)	33722
#29	TS=(tamoxifen)	29798
#30	#29 OR #28 OR #27 OR #26 OR #25 OR #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19	802762
#31	TS=(risk)	2456471
#32	TS=(risk factor*)	943363
#33	TS=(associated risk factor*)	383936
#34	TS=(clinical predictor*)	107192

#35	TS=(prevalence)	686163
#36	#35 OR #34 OR #33 OR #32 OR #31	2941168
#37	#36 AND #30 AND #18 AND #3	1204

Quadro 3 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Lilacs

Termos	Resultado
Breast neoplasms OR breast cancer AND musculoskeletal pain OR chronic pain OR musculoskeletal symptoms OR myalgia OR arthralgia OR arthritis OR joint pain OR joint symptoms OR shoulder pain OR myofascial pain OR pain characteristics OR pain syndromes OR persistent pain OR pain intensity AND aromatase inhibitors OR adjuvant drug therapy OR drug therapy OR chemotherapy adjuvant OR breast neoplasms therapy OR chemotherapy OR adjuvant radiotherapy OR mastectomy OR breast cancer treatment OR breast cancer surgery OR tamoxifen AND risk OR risk factors OR associated risk factors OR clinical predictors OR prevalence	7

Quadro 4 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Cinahl

Pesquisa	Termos	Resultados
S1	(MH “breast neoplasms”)	44851
S2	TX (breast cancer)	68954
S3	S1 OR S2	80487
S4	TX (musculoskeletal pain)	8030
S5	(MH “chronic pain”)	13005
S6	TX (musculoskeletal symptoms)	2206
S7	TX (myalgia)	3405
S8	(MH “arthralgia”)	1073
S9	(MH “arthritis”)	6249
S10	TX (joint pain)	10594
S11	TX (joint symptoms)	2252
S12	(MH “shoulder pain”)	2265
S13	TX (myofacial pain)	61
S14	TX (pain characteristics)	3830
S15	TX (pain syndromes)	10939
S16	TX (persistent pain)	5397
S17	TX (pain intensity)	12250
S18	S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17	61202
S19	(MH “aromatase inhibitors”)	1030
S20	TX (adjuvant drug therapy)	139
S21	(MH “drug therapy”)	7648
S22	(MH “chemotherapy adjuvant”)	0
S23	TX (breast neoplasms therapy)	12924
S24	TX (chemotherapy)	61045
S25	(MH “adjuvant radiotherapy”)	0
S26	(MH “mastectomy”)	3112
S27	TX (breast cancer treatment)	12696
S28	TX (breast cancer surgery)	3716
S29	(MH “tamoxifen”)	2402
S30	S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29	83664
S31	TX (risk)	701306
S32	(MH “risk factors”)	77703
S33	TX (associated risk factors)	19249
S34	TX (clinical predictors)	5574
S35	(MH “prevalence”)	38345
S36	S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35	721969

S37	S3 AND S18 AND S30 AND S36	1348
-----	----------------------------	-------------

Quadro 5 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Embase

Pesquisa	Termos	Resultados
1	breast neoplasms.mp. or exp breast tumor/	475464
2	breast cancer.mp. *	434234
3	1 OR 2	519599
4	exp musculoskeletal pain/	128668
5	exp chronic pain/	49733
6	musculoskeletal symptoms.mp. *	2186
7	exp myalgia/	93871
8	exp arthralgia/	52062
9	exp arthritis/	444839
10	exp arthralgia/	52062
11	joint symptoms.mp. *	1771
12	shoulder pain.mp. *	15747
13	myofacial pain.mp. *	139
14	pain characteristics.mp. *	1201
15	pain syndromes.mp. *	7049
16	persistent pain.mp. *	6213
17	pain intensity.mp. *	26001
18	4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	721408
19	exp aromatase inhibitor/	28253
20	adjuvant drug therapy.mp. *	89
21	exp drug therapy/	2409910
22	exp chemotherapy adjuvant/	42894
23	breast neoplasms therapy.mp. *	122
24	chemotherapy.mp. *	705171
25	exp adjuvant radiotherapy/	6904
26	exp mastectomy/	52038
27	breast cancer treatment.mp. *	6796
28	breast cancer surgery.mp. *	2846
29	tamoxifen.mp. *	60721
30	19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29	2638137
31	exp risk/	2128152
32	exp risk factor/	858110
33	associated risk factors.mp. *	9569
34	clinical predictors.mp. *	6131
35	prevalence.mp. *	873069
36	31 OR 32 OR 33 OR 34 OR 35	2759855
37	3 AND 18 AND 30 AND 36	1622

*[mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word]

Tabela 1. Dados referentes aos fatores de risco da DCM nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama (Continua)

Autor/ Ano	País	Tamanho da amostra	Média de idade	Fatores de risco	Tempo de início da dor	Tempo de acompanhamento	Limitações
Pós-cirúrgico							
Alkan 2016 [29]	Turquia	614	54,4	Idade < 65; baixa renda; radioterapia; cirurgia conservadora da mama; transtorno de estresse pós-traumático; quimioterapia.	44,7% desde a cirurgia	46 meses após cirurgia.	Uso de questionários; seis entrevistadores diferentes; cirurgias em seis hospitais diferentes; dados insuficientes da terapia adjuvante e radioterapia.
Andersen 2015 [26]	Dinamarca	537	60	Pouca idade; cirurgia conservadora da mama; quimioterapia; radioterapia; dor pré-operatória e pós operatória aguda; dissecação dos linfonodos axilares.	59% desde a cirurgia	Pré-operatório, até 1 ano após cirurgia.	Perda de dados, estudo sem aleatorização.
Bruce 2014 [33]	Escócia	362	59,1	Idade mais jovem; dor aguda pós-operatória; dissecação dos linfonodos axilares; dor pré-operatória.	54% após uma semana da cirurgia.	Pré-Operatório até 9 meses após a cirurgia.	Número de participantes; dados auto-relatados.
Fabro 2012 [34]	Brasil	174	58	Idade <40; dissecação dos linfonodos axilares.	-	Pré-operatório até 6 meses após a cirurgia.	Número de participantes; dados auto-relatados.
Johannsen 2015 [27]	Dinamarca	1905	56,5	15 meses: Idade jovem; educação inferior; menor renda; dissecação dos linfonodos axilares; tratamento endócrino; obesidade; tabagismo. 7-9 anos: tratamento endócrino; dissecação dos linfonodos axilares.	-	15 meses após a cirurgia; 7-9 anos após a cirurgia.	Dor auto-relatada; sem informações pré-cirúrgicas.
Mejdahl 2015 [28]	Dinamarca	357	61	Dor pré-operatória.	24% aos 4 meses após a cirurgia.	Pré-operatório até 8 meses após a cirurgia.	Perda da amostra; perda de informações sobre outras comorbidades e estilo de vida.
Miaskowski 2012 [19]	EUA	398	53	Idade mais jovem; educação inferior; não brancas; menor rendimento anual total; radioterapia	-	Pré-operatório até 6 meses após a cirurgia.	Tamanho da amostra e pouca heterogeneidade na amostra.
Miaskowski 2014 [20]	EUA	398	53	Idade mais jovem; não brancas. IMC elevado; dor pré-operatória; depressão; ansiedade; distúrbios do sono.	-	Pré-operatório até 6 meses após a cirurgia.	Tamanho da amostra; pouca heterogeneidade na amostra; mulheres de sete

Tabela 1. Dados referentes aos fatores de risco da DCM nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama (Continuação)

							hospitais diferentes; não avaliação dos protocolos cirúrgicos.
Oh 2017 [31]	Canadá	93	51,3	Dor pós-operatória aguda.	48 horas pós-operatório.	Pré-operatório e 12 meses após a cirurgia.	Tempo de variabilidade da dor limitado; perda de amostra.
Oliveira 2014 [21]	EUA	300	53	Idade jovem; dissecação dos linfonodos axilares.	-	6 meses após a cirurgia.	Avaliação da dor em um único período de tempo, sem verificar a progressão da dor; mulheres de um único local.
Poleshuck 2006 [22]	EUA	95	58,5	Idade mais jovem; cirurgia mais invasiva; radioterapia; dor pós-operatória aguda.	33% primeiros 10 dias após a cirurgia.	Pré-operatório e 12 meses após a cirurgia.	Tamanho da amostra; amostra de um único hospital; pouca heterogeneidade na amostra; não avaliação das alterações emocionais específicas no câncer de mama; avaliação da dor subjetiva.
Roth 2018 [25]	EUA	1996	49,5	Dor pré-operatória e pós-operatória aguda, idade mais velha, IMC alto, depressão.	Uma semana após a cirurgia.	Pré-operatório até 2 anos após a cirurgia.	Avaliação subjetiva da dor.
Pós tratamento com inibidores de aromatase							
Laroche 2014 [30]	França	135	61,5	Ansiedade; IMC alto; utilização de inibidores de aromatase.	6 semanas após o início do tratamento com inibidores de aromatase.	1 a 12 meses após o início do tratamento com inibidores de aromatase.	Tamanho da amostra; não controle do uso de analgésicos; falta de grupo controle.
Robidoux 2011 [32]	Canadá	30	67	Utilização de inibidores de aromatase.	Média de 7 semanas após o início do tratamento com inibidores de aromatase.	24 semanas após início do uso de inibidores de aromatase.	Tamanho da amostra.
Singer 2014 [23]	EUA	52	60,3	Baixo nível sérico de vitamina D, utilização de inibidores de aromatase.	-	Antes de iniciar a terapia com inibidores de aromatase até 6 meses após.	Tamanho da amostra; amostra de um único local; pouca heterogeneidade na amostra; falta de grupo controle.

Tabela 1. Dados referentes aos fatores de risco da DCM nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama (Conclusão)

Shi 2013 [24]	EUA	47	59,3	Dor no início do tratamento, utilização de inibidores de aromatase.	Média de 7 semanas após o início do tratamento com inibidores de aromatase.	Início até 1 ano após o tratamento com inibidores de aromatase.	Tamanho da amostra.
------------------	-----	----	------	--	---	--	---------------------

*IMC: Índice de Massa Corporal; EUA: Estados Unidos da América.

Tabela 2. Dados referentes às características da DCM nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama (Continua)

Autor/Ano	Método de avaliação da dor	Locais de dor	Intensidade da dor	Incidência e frequência da dor
Pós-cirúrgico				
Alkan 2016 [29]	Questionário próprio; Escala numérica de 0-10.	84,1% cicatriz; 53,4 axila; 31% braço	Média de dor leve (3)	45,1% tinham dor; 18% diariamente; 37% 1 a 3 vezes na semana
Andersen 2015 [26]	Escala numérica de 0-10; Modular Sensory Analyzer; PainDetect Score; Pain Catastrophizing Scale.	9% área da mama tratada; 6% peito; 5% axila; 4% braço.	6 meses: 13% moderada a grave; 12 meses: 12% moderada a grave.	6 meses após a cirurgia: 44% tinham dor; 12 meses após a cirurgia: 42% tinham dor,
Bruce 2014 [33]	Brief Pain Inventory.	25% área da mama tratada; 11% axila; 6% braço.	58% leve; 23% moderada; 3% severa.	63% tinham dor.
Fabro 2012 [34]	Auto-relatada.	52,6% braço ou axila; 27,2% ombro.	-	52,9% tinham dor.
Johannsen 2015 [27]	Auto-relatada.	15 meses: após a cirurgia: 23% área cirúrgica; 17,4% braço. 7-9 anos: após a cirurgia: 23,5% área cirúrgica; 20,1% braço.	-	72,7% tinham dor mensal; 15 meses após a cirurgia: 32,7% todos os dias; 7-9 anos após a cirurgia: 20,4% todos os dias.
Mejdahl 2015 [28]	Escala numérica de 0 a 10.	-	28% moderada;	37% tinham dor.
Miaskowski 2012 [19]	Breast Symptoms Questionnaire (BSQ); Postsurgical Pain Questionnaire.	38% area da mama tratada.	43,4% leve; 13,3% moderada; 11,6% severa.	68,3% tinham dor.
Miaskowski 2014 [20]	Postsurgical Pain Questionnaire; Arm/Shoulder Symptoms (ASQ).	34,8% braço.	23,6% leve; 34,8% moderada.	58,4% tinham dor.
Oh 2017 [31]	Escala visual analógica;	Área cirúrgica.	23% moderada	24% tinham dor após seis meses. 23% tinham dor após doze meses.
Oliveira 2014 [21]	Brief Pain Inventory; Questionário de dor McGill; Escala visual analógica.	37% área da mama tratada ou axila.	37% moderada.	37% tinham dor.
Poleshuck 2006 [22]	Escala visual analógica; questionário próprio.	-	-	48,4% tinham dor.
Roth 2018 [25]	Escala visual analógica; Questionário de dor McGill.	Área cirúrgica; braços.	40% leve. 9% severa.	50% tinham dor.
Pós tratamento com inibidores de aromatase				
Laroche 2014 [30]	Escala visual analógica de 100mm; Questionário curto de dor McGill; Brief Pain	36% articulações (mão e punho); 22% tendinite no membro superior; 22% difusa;	Articulações: 54mm Tendinite: 44,5mm Difusa: 59mm	57% tinham dor.

Tabela 2. Dados referentes às características da DCM nas mulheres sobreviventes ao câncer de mama (Conclusão)

	Inventory			
Robidou 2011 [32]	Brief Pain Inventory; questionário próprio.	Mãos.	17% leve.	33% tinham dor.
Singer 2014 [23]	Questionário próprio; escala visual analógica.	-	-	54% tinham dor.
Shi 2013 [24]	Brief Pain Inventory; questionário próprio.	Mãos mais afetadas.	Média de dor moderada.	34% tinham dor.

Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos pelo Downs & Black Checklist adaptada do estudo de Munn (2010)

Autor/ano	Número do Item																
	RELATO							VALIDADE EXTERNA		VALIDADE INTERNA - VIÉS				VALIDADE INTERNA - CONFUNDIMENTO			Total
	1	2	3	5	6	7	10	11	12	15	16	18	20	21	22	25	
Alkan 2016	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	10
Andersen 2015	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	12
Bruce 2014	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	11
Fabro 2012	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	0	1	1	0	10
Johansen 2015	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	14
Laroche 2014	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	11
Mejdahl 2015	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	14
Miaskowski 2012	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	11
Miaskowski 2014	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	11
Oh 2017	1	1	1	2	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	16
Oliveira 2014	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	13
Poleshuck 2006	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	10
Robidoux 2011	1	1	0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	10
Roth 2018	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	12
Singer 2014	1	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	11
Shi 2013	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	1	1	12

RELATO: 1.Hipótese/Objetivo; 2.Desfechos introdução e métodos; 3.Características dos pacientes; 5.Fatores de confusão; 6.Principais achados; 7.Variabilidade aleatória dos principais achados; 10.Intervalos de confiança ou valor de p para os principais achados.

VALIDADE EXTERNA: 11.Sujeitos chamados foram representativos da população; 12.Sujeitos preparados foram representativos da população.

VALIDADE INTERNA – VIÉS: 15.Cegamento dos mensuradores sobre os desfechos; 16.Resultados baseados em “dragagem de dados”; 18.Testes estatísticos; 20.Medidas de desfechos acuradas.

VALIDADE INTERNA – CONFUNDIMENTO: 21.Recrutamento dos participantes de diferentes grupos; 22.Tempo do recrutamento dos participantes de diferentes grupos; 25.Fatores de confusão nas análises.

* Questões 1,2,3,6,7,10: 1= SIM; 0=NÃO - Questão 5: 2=SIM; 1=PARCIALEMNTE; 0=NÃO - Questões 11,12,15,16,18,20,21,22,25: 1=SIM; 0=NÃO OU INCAPAZ DE DETERMINAR

5 ARTIGO 2 (RS2)

Terapia manual como tratamento para dor crônica musculoesquelética em mulheres sobreviventes ao câncer de mama: revisão sistemática e meta-análise²

Fabiana Pinheiro da Silva¹

1 Fisioterapeuta, mestranda em fisioterapia, programa de pós-graduação em fisioterapia, Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, Brasil.

Correspondente: Laboratório de Saúde da Mulher (LaSAM), Universidade do Estado de Santa Catarina, Florianópolis, Brasil. Rua Pascoal Simone, 358, 88080-350 - Coqueiros, Florianópolis, Brasil. e-mail: fabiana.sperandio@udesc.br; telefone: +55 48 3664-8606.

Total de páginas: 18

Total de tabelas: 2

² Este artigo será submetido à revista Pain.

RESUMO

O tratamento para o câncer de mama leva a uma série de sequelas conhecidas e documentadas, das quais, a dor crônica musculoesquelética é a principal, sendo que a terapia manual tem demonstrado resultados promissores na diminuição desta dor. Assim, o principal objetivo desta revisão foi verificar a efetividade da terapia manual como tratamento para a dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama. Foi realizada uma busca sistemática nas bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed, Cinahl/EBSCO, Web of Science e PEDro em março de 2018, e uma meta-análise com os dados de dor pós-intervenção. A pesquisa nas quatro bases de dados retornou 1562 títulos, e foram incluídos cinco artigos para avaliação da qualidade metodológica, por meio da escala PEDro, e para a meta-análise. As intervenções com terapia manual encontradas foram a indução miofascial, a liberação miofascial, a massagem sueca clássica, a compressão isquêmica dos pontos gatilhos miofasciais e a terapia miofascial, onde todas, menos a liberação miofascial, diminuíram a intensidade da dor crônica e aumentaram o limiar de dor à pressão, ambos significativamente. A meta-análise realizada encontrou efeito de tratamento positivo significativo para a terapia manual na dor crônica musculoesquelética, assim como nos resultados dos estudos. Até o momento, com os dados disponíveis, considera-se a terapia manual eficaz como tratamento para a dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama, diminuindo a intensidade da dor crônica.

Palavras-chave: Neoplasias da mama. Dor crônica. Dor musculoesquelética. Manipulações musculoesqueléticas.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama continua sendo o câncer mais comum nas mulheres de todo o mundo [16]. O tratamento para esse câncer leva a uma série de sequelas conhecidas e documentadas, das quais, a dor crônica musculoesquelética (DCM) é a principal [14]. Mulheres sobreviventes ao câncer de mama sentem dores agudas que se tornam crônicas e persistentes em até 60% dos casos [3,13]. Isto ocorre devido ao tratamento afetar músculos e tecidos da região do membro superior, ombro, axila e tórax que, quando lesionados, geram aderência muscular e cicatricial que irão ocasionar dor e, conseqüentemente, incapacidade funcional [25,31].

Assim, de acordo com a Associação Internacional para o Estudo da dor (IASP) [12], a dor musculoesquelética é um grande problema que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, tanto na fase diagnóstica quanto no processo de tratamento. Segundo o *American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline*, mulheres com DCM decorrentes do tratamento para o câncer de mama, devem receber reabilitação adequada [24].

Para que isto ocorra, a literatura orienta o uso dos alongamentos, dos exercícios e da acupuntura como benéficos para os quadros de dor [24]. Igualmente, a terapia manual (TM) também tem demonstrado resultados positivos [4]. Essas respostas ocorrem devido aos efeitos fisiológicos por meio da teoria das comportas da dor, efeitos biomecânicos dos movimentos articulares repetitivos e efeitos psicológicos, devido ao contato físico direto, o que produz uma resposta positiva pela relação paciente-terapeuta [11].

Dentro da TM, têm-se diferentes técnicas de mobilização dos tecidos como massagens superficiais e profundas nas tensões musculares, liberação miofascial, acupressão dos pontos gatilhos, tração manual e mobilização muscular e articular [27], que podem ter um papel relevante durante o tratamento [4]. Essas manobras têm como objetivo relaxamento muscular e geral, pois elas promovem a liberação manual do tecido fibrótico [30], o que gera um efeito analgésico por aumentar os limiares de dor de pressão local, proporcionando uma analgesia da dor localizada, referida e generalizada [27,28].

Existem estudos demonstrando a efetividade da TM associada com exercícios ativos e de força muscular [5], no entanto, pesquisas sobre os benefícios desta terapia no tratamento da DCM nessas mulheres ainda são incipientes [2]. Há limitada evidência para apoiar a TM como uma intervenção válida nesta população [2]. Mas, apesar disso, a TM possui vantagens

como ser uma intervenção barata, segura, prática, popular, de fácil administração nas condições musculoesqueléticas [11].

Dessa forma, devido ao tratamento para o câncer de mama afetar principalmente os membros superiores e a região do tórax [15,24,26], não há consenso na literatura sobre o uso e os efeitos das técnicas de TM na minimização do impacto na DCM, o que gera insegurança acerca da sua verdadeira efetividade [4]. Diante disto, o principal objetivo desta revisão foi verificar a efetividade da TM como tratamento para a DCM nos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama.

MÉTODOS

Este estudo foi construído de acordo com a diretriz *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) e foi registrado na *International prospective register of systematic reviews* – PROSPERO, com o número de registro CDR42017074175.

Estratégia de pesquisa

Foi realizada uma busca sistemática em quatro bases de dados eletrônicas: MEDLINE/PubMed via National Library of Medicine, Cinahl/EBSCO, Web of Science - Coleção Principal – Thomson Reuters Scientific e PEDro (*Physiotherapy Evidence Database*), em março de 2018, sem restrição de data e idioma. Também foi realizada uma busca manual nas referências bibliográficas dos estudos incluídos nesta revisão. Os operadores booleanos utilizados para combinar as palavras-chave foram AND e OR. Os termos e as estratégias de busca usados nas bases de dados estão descritos no Apêndice 1.

Crítérios de inclusão

Os estudos foram elegíveis para inclusão se preenchessem os seguintes critérios:

- Tipo de estudo: ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados em jornais, nos idiomas português, inglês, espanhol e francês e que possuíam o título ou resumo no idioma inglês.
- Participantes: mulheres diagnosticadas, tratadas e sobreviventes ao câncer de mama, que tenham terminado o tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico há pelo menos três meses antes da aplicação da TM, e que

tenham desenvolvido dor crônica musculoesquelética nos membros superiores e/ou tórax.

- Intervenção: tratamento com TM.
- Resultados: o principal resultado de interesse foi a DCM.

Crítérios de exclusão

Os artigos foram excluídos quando:

- O artigo não incluía somente mulheres ou incluía outros tipos de câncer.
- As mulheres receberam tratamento com TM, mas não com objetivo de tratar a DCM nos membros superiores e/ou tórax;
- As mulheres receberam tratamento para a DCM, mas não com TM.

Seleção dos estudos

Após a realização das buscas, foram excluídos os artigos duplicados. A seleção dos estudos foi realizada por dois investigadores independentes (FPS e GMM), ao quais incluíram primeiramente os artigos pelos títulos e resumos. Após os dois investigadores verificaram a validade dos estudos selecionados, e um terceiro investigador (KZ) foi consultado, se necessário, para resolver divergências. Em seguida foram lidos na íntegra os artigos selecionados por três revisores independentes (FPS, GMM, KZ), verificando seu conteúdo e confirmando a inclusão, e realizado uma busca manual nas referências destes artigos para a inclusão de estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade.

Após a leitura na íntegra dos artigos, em alguns não foi possível verificar se estes estavam se referindo, especificamente, à dor crônica. Assim, foi enviado e-mail aos autores dos artigos por duas pessoas diferentes (FPS e MAN) com o objetivo de obter detalhes referentes às características da dor nos estudos de Castro-Martín *et al.*, (2017) [4], Fernández-Lao *et al.*, (2012) [8] e Listing *et al.*, (2009) [18].

Coleta e análise dos dados

Uma tabela foi desenvolvida para a coleta dos dados (Tabela 1), baseada no estudo de Lin *et al.*, (2016) [17]. Foram extraídos os dados sobre autor e ano, tamanho da amostra, instrumentos de avaliação da dor, intervenção do grupo experimental (GE) e do grupo controle (GC), os procedimentos realizados nas intervenções e os principais resultados encontrados.

Uma meta-análise foi realizada por meio do Software Review Manager 5.3, utilizando os dados contínuos de média e desvio padrão pós-intervenção, com os valores da Escala Visual Analógica (EVA) [4,23,6], algômetro [8] e Escala de dor dos membros superiores (GBB) [18], os quais foram convertidos em diferença de média ponderada (efeito de tratamento), com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Os valores do algômetro pós-intervenção do estudo de Fernández-Lao *et al.*, (2012) [8] foram invertidos em relação aos outros estudos, por este valor ser inversamente proporcional a EVA e a escala de dor dos membros superiores GBB, onde quanto maior o valor, maior o limiar de dor a pressão e assim, melhor o resultado. Para análise de homogeneidade estatística entre os estudos foi utilizado o valor do teste de I^2 , e optou-se por um modelo de efeito fixo, pois o valor de I^2 foi inferior a 25%.

Qualidade metodológica dos estudos

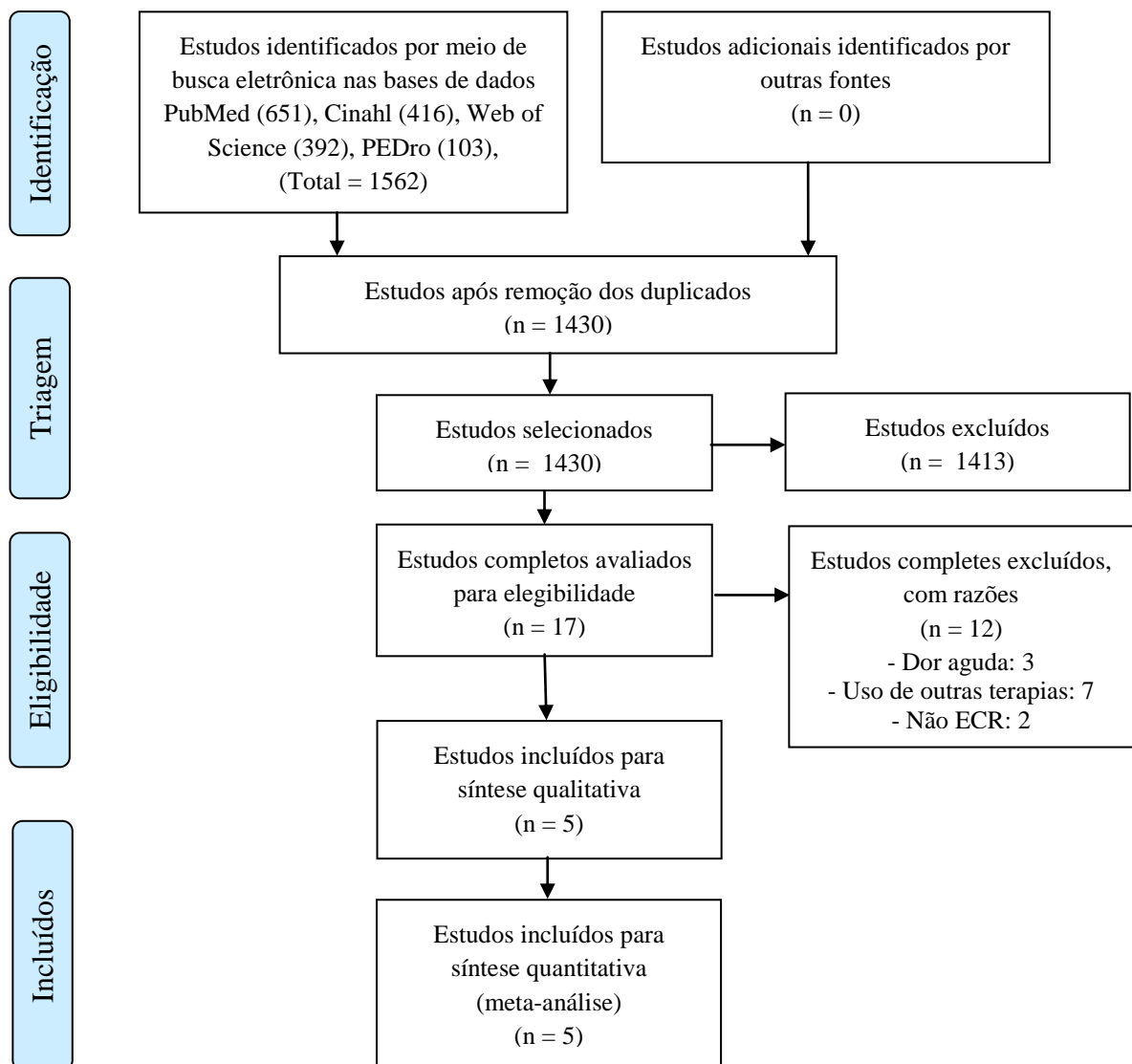
Todos os ECR incluídos nesta revisão estavam indexados na base de dados eletrônica PEDro. A avaliação de cada estudo foi retirada da própria base de dados, pois todos os estudos clínicos indexados ao PEDro são avaliados independentemente para fins de classificação de qualidade. Para esta avaliação é utilizada a escala PEDro, composta por 11 critérios, a pontuação só é atribuída caso o critério seja claramente satisfeito, sendo no máximo 10 pontos, pois o primeiro item não pontua, onde é atribuído 1 ponto ao item que atende aos critérios e 0 ao item que não atende aos critérios, tendo o artigo que receber nota mínima de 6 para ser considerado bom [22].

RESULTADOS

Seleção dos estudos

A pesquisa nas quatro bases de dados retornou 1562 títulos, e nenhum artigo foi incluído pela leitura das referências bibliográficas. Depois de retirado os duplicados e realizada avaliação para elegibilidade pelo título e resumo, dezessete estudos foram incluídos para leitura na íntegra, e cinco estudos foram incluídos ao final, conforme fluxograma abaixo.

Figura 1 – Seleção e análise dos artigos encontrados na busca



Característica do estudo

Características dos participantes

Os participantes eram mulheres sobreviventes ao câncer de mama, que já haviam terminado o tratamento cirúrgico e adjuvante com radioterapia e quimioterapia, com idade variando entre 25 a 75 anos (média de idade de 49 anos a 59 anos). O tamanho da amostra somada nos quatro estudos foi de 126 mulheres no GE e 113 mulheres no GC.

Todas as mulheres dos estudos haviam realizado a cirurgia da mama, onde a mastectomia foi a mais frequente, seguida da cirurgia conservadora lumpectomia. O tempo médio desde a cirurgia até a aplicação da TM foi de menos de um ano [4,18,6] até 17,5 meses

[23]. Dois estudos relataram que as mulheres estavam utilizando inibidores de aromatase [8,6].

O estudo de Rangon *et al.* (2017) [23] relatou detalhadamente o período de cronicidade da dor. No GE, a dor crônica estava presente há 23,5 meses antes da aplicação da TM e no GC há 33 meses. Os outros estudos, não declararam a duração em que às mulheres estavam sentindo a DCM.

Qualidade Metodológica

A avaliação da qualidade metodológica detalhada está na Tabela 2. De acordo com a avaliação por meio do instrumento PEDro, três estudos receberam nota mínima de seis pontos ou mais e dois estudos abaixo de seis. O estudo que mais pontuou recebeu nove pontos e foi o único estudo que recebeu nota no item sobre ter cegado os indivíduos do estudo [6]. O segundo estudo com melhor pontuação recebeu oito pontos, não pontuando somente nos itens sobre cegamento dos indivíduos e dos terapeutas [23]. O estudo que recebeu nota mínima de seis pontos não pontuou no item sobre o cegamento dos terapeutas, assim como no restante dos estudos, onde nenhum deles esclareceu essa informação [8].

Os dois estudos com pior pontuação receberam quatro pontos [18] e cinco pontos [4]. Eles pontuaram somente nos itens de distribuição aleatória dos sujeitos, na semelhança inicial dos dados básicos entre os grupos avaliados, na descrição dos resultados estatísticos, por apresentar medidas de precisão e de variabilidade dos resultados [4,18] e ter realizado adequado *follow-up* [4].

Intervenção

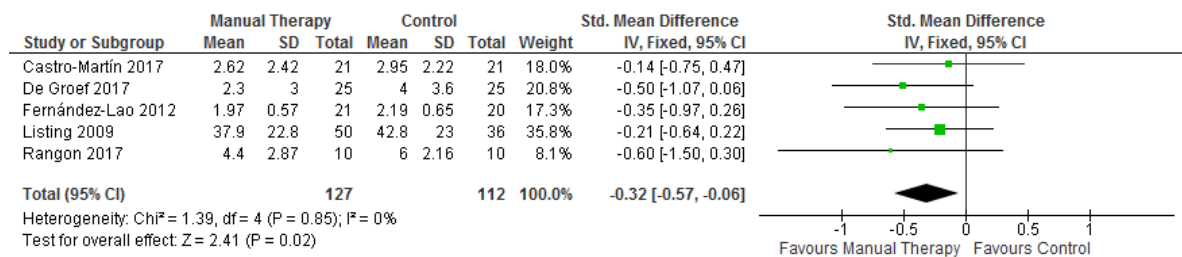
Os dados detalhados das intervenções estão na Tabela 1. Estas intervenções utilizando a TM foram a indução miofascial, mediante a abordagem Pilat [4], a compressão isquêmica dos pontos gatilhos miofasciais [23], a massagem clássica [18], a liberação miofascial [8] e a terapia miofascial [6].

Resultados de interesse

Os dados detalhados dos resultados estão na Tabela 1. Em quatro estudos dessa revisão, a intensidade da DCM diminuiu e o limiar de dor à pressão aumentou significativamente no grupo que realizou a TM em comparação com o GC. Somente a liberação miofascial não melhorou a sensibilidade de dor à pressão após uma única sessão, quando comparada com uma sessão educacional [8].

Uma meta-análise com os dados da DCM foi realizada com cinco estudos (Figura 1). A análise de heterogeneidade resultou no valor de I^2 de 0% ($p=0,85$), que mostrou nenhuma heterogeneidade entre os estudos. A diferença encontrada no efeito de tratamento foi de -0,32 (-0,57 a 0,06), com IC de 95%, encontrando um efeito positivo significativo para o tratamento com TM, tendo o resultado a favor da TM em comparação com o GC, assim como na análise dos próprios estudos.

Figura 2 – Meta-análise para DCM pós-intervenção com TM.



DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática com meta-análise mostrou a efetividade da TM no tratamento da DCM em mulheres sobreviventes ao câncer de mama, que, em comparação com o GC, diminuiu a intensidade da DCM e aumentou o limiar de dor à pressão no lado operado, ambos com diferença significativa. O resultado encontrado na meta-análise realizada nesta revisão indica um efeito de tratamento com TM de -0,32 (-0,57 a 0,06), com IC de 95%, demonstrando efeito positivo significativo a favor da TM, em comparação com o grupo controle, assim como os resultados dos próprios estudos, que encontraram diferenças significativas após a TM na DCM.

Na análise, todas essas intervenções tiveram um resultado a favor da TM, menos o estudo de Fernández-Lao *et al.*, (2012) [8]. Mesmo sendo o estudo com menor peso (10%), Rangon *et al.* (2017) [23] verificou que a compressão isquêmica dos pontos gatilhos miofasciais diminuiu significativamente a intensidade da DCM e aumentou o limiar de dor à pressão no lado afetado após 10 sessões no GE em comparação com o GC ($p < 0,05$). Todas as outras intervenções, menos a liberação miofascial [8], igualmente diminuiram significativamente a intensidade da DCM na avaliação clínica.

Os autores indicam que as intervenções de TM, à exceção da liberação miofascial [8], diminuiram a intensidade da DCM. A intervenção com indução miofascial diminuiu de 4,90 para 2,62 na EVA a intensidade da DCM no braço afetado [4]. A compressão isquêmica dos

pontos gatilhos miofasciais diminuiu significativamente a intensidade da DCM e aumentou o limiar de dor à pressão no lado afetado após 10 sessões no GE em comparação com o GC ($p<0,05$) [23]. A massagem clássica reduziu significativamente a DCM no braço e na área da mama afetada no GE em comparação com o GC ($p<0,001$) [18]. A terapia miofascial reduziu significativamente a intensidade da dor nos membros superiores e na região do tórax após 12 sessões ($p<0,05$) [6].

Segundo o estudo de Fernández-Lao *et al.*, (2010) [7], as sobreviventes ao câncer de mama possuem limiares de dor à pressão diminuídos bilateralmente, e aumento da intensidade das dores no pescoço (86%), ombro e axila (69%). Em média, as mulheres com dor pós-mastectomia possuem 5,4 pontos gatilhos miofasciais ativos nessas regiões, principalmente no peitoral (93%), trapézio inferior (79%) e trapézio superior (65%) homolateral à cirurgia. Dessa forma, a TM pode ser considerada uma técnica efetiva a ser utilizada para aumentar o limiar de dor à pressão nessas mulheres.

Segundo alguns autores, nas mulheres com DCM, os músculos e fáscias tornam-se hipertônicos e desenvolvem pontos de tensão miofascial [18,20]. Assim, a TM com mobilizações, tanto superficial quanto profunda dos tecidos moles, por meio do aumento do fluxo sanguíneo e linfático, da nutrição tecidual e do suprimento de oxigênio para o músculo esquelético [18,20], auxilia na eliminação da substância P, do ácido láctico e adenosina trifosfato ao redor dessas tensões, facilitando a diminuição da sensibilidade à dor [19,20].

Nos estudos de Hernandez-Reif *et al.*, (2004) [9] e Hernandez-Reif *et al.*, (2005) [10] a TM foi realizada similarmente aos estudos desta revisão, à exceção de que o procedimento foi realizado no corpo inteiro das mulheres, e foi comparada com o relaxamento muscular progressivo. Eles verificaram que o grupo TM reduziu em longo prazo os níveis de estresse e ansiedade e aumentou os níveis de dopamina, serotonina, o número de células NK (natural killer) e de linfócitos em sobreviventes ao câncer de mama, diminuindo assim os níveis de dor. Sugere-se que os efeitos da TM, tanto nos membros superiores e tórax quanto no corpo inteiro, reduz a intensidade da DCM.

Por outro lado, somente no estudo de Fernández-Lao *et al.*, (2012) [8] não foi verificada diminuição na intensidade da dor à pressão após a liberação miofascial em curto prazo de tempo, o que pode gerar uma relevância clínica limitada. Entende-se que sessões subsequentes possam induzir a efeitos, e que estes sejam mais duradouros.

Zein-Hamoud, Standley (2015) [29] apresenta detalhes da aplicação, direção, frequência e a duração da deformação tecidual durante a TM. Em complemento, esta necessita da aplicação de uma pressão ao músculo e à fáscia com carga baixa, leve e indolor (máximo

de 3 na EVA), com longa duração, geralmente minutos (120 a 300 segundos) [1]. Diante disto, a inexistência de informações específicas, tais como intensidade da força, resistência tecidual, pressão, deslizamento e posicionamento das mãos, não abordadas nos estudos aqui incluídos, acaba por dificultar a comparação entre os estudos.

Os efeitos da TM na melhora da DCM também ocorrem devido a outros três fatores: efeitos fisiológicos, efeitos biomecânicos e efeitos psicológicos. Os efeitos fisiológicos ocorrem pela teoria das comportas da dor [11], os efeitos biomecânicos dão-se pelos movimentos articulares repetitivos e os efeitos psicológicos ocorrem pelo contato físico direto, o que produz uma resposta positiva pela relação paciente-terapeuta [11].

A progressão da dor crônica ocorre quando uma estimulação aferente de nociceptores periféricos se mantém por longo tempo, devido a lesões nos tecidos profundos, que não cicatrizam e geram dor localizada, ocasionando uma sensibilização central. Assim, tem-se outra forma de ação da TM na melhora da DCM, pela limitação do período de tempo em que esse estímulo nocivo envia estímulos ao sistema nervoso central [20]. Isso ocorre pela TM ser uma das terapias dessensibilizantes que alteram a memória de dor e geram uma nova memória de segurança no cérebro [21].

As limitações deste estudo incluem aquelas inerentes a uma revisão sistemática, e que devem ser levadas em consideração na análise dos resultados. Primeiro, a inexistência de detalhes sobre as características da dor e a presença de informações insuficientes quanto o comportamento do tecido musculoesquelético frente à técnica utilizada. Segundo, o pequeno tamanho amostral dos estudos incluídos. Dessa forma, é indispensável a realização de estudos com melhores qualidades metodológicas, com amostras maiores e delineamento cuidadosamente planejado, o que poderia clarificar com precisão a eficácia da TM na prática clínica.

De acordo com De Groef *et al.*, (2015) [5], e com base nos dados aqui apresentados, ainda são necessárias pesquisas que avaliem os potenciais efeitos da TM no comprometimento dos membros superiores e tórax em mulheres sobreviventes ao câncer de mama.

CONCLUSÃO

Concluimos que os dados atualmente disponíveis evidenciam que, até o momento, a intervenção com TM é eficaz no tratamento da DCM nos membros superiores e tórax em

mulheres sobreviventes ao câncer de mama, por diminuir a intensidade da DCM e aumentar o limiar de dor a pressão.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho recebeu apoio financeiro pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e pelo Programa Uniedu de Pós-Graduação, Brasil.

Sem conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Ajimsha MS, Al-Mudahka NR, Al-Madzhar JA. Effectiveness of myofascial release: systematic review of randomized controlled trials. *J Bodyw Mov Ther.* 2015;19(1):102-12.
2. Basilio FB, Anjos RMM, Medeiros EP, Melo EMF, Silva RMV. Effects of manual therapy techniques in the treatment of pain in post mastectomy patients: systematic review. *Man. Ther. Posturology Rehabil. J.* 2014; 12:196-201.
3. Bulley C, Coutts F, Blyth C, Jack W, Chetty U, Barber M, Tan CW. A Morbidity Screening Tool for identifying fatigue, pain, upper limb dysfunction and lymphedema after breast cancer treatment: A validity study. *Eur J Oncol Nurs.* 2014;18:218-227.
4. Castro-Martín E, Ortiz-Comino L, Gallart-Aragón T, Esteban-Moreno B, Arroyo-Morales M, Galiano-Castillo N. Myofascial Induction effects on neck-shoulder pain in breast cancer survivors: randomized, single-blind, placebo-controlled crossover design. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017;98(5):832-840.
5. De Groef A, Van Kampen M, Dieltjens E, Christiaens MR, Neven P, Geraerts I, Devoogdt N. Effectiveness of postoperative physical therapy for upper-limb impairments after breast cancer treatment: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96(6):1140-53.
6. De Groef A, Kampen MV, Vervloesem N, Dieltjens E, Christiaens MR, Neven P, Vos L, Vrieze TD, Geraerts I, Devoogdt N. Effect of myofascial techniques for treatment of persistent arm pain after breast cancer treatment: randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation.* 2017.

7. Fernandez-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernandez-de-Las-Peñas C, Del-Moral-Avila R, Arendt-Nielsen L, Arroyo-Morales M. Myofascial trigger points in neck and shoulder muscles and widespread pressure pain hypersensitivity in patients with postmastectomy pain: evidence of peripheral and central sensitization. *Clin J Pain.* 2010;26:798-806.
8. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Díaz-Rodríguez L, Fernández-de-las-Peñas C, Sánchez-Salado C, Arroyo-Morales M. The influence of patient attitude toward massage on pressure pain sensitivity and immune system after application of myofascial release in breast cancer survivors: a randomized, controlled crossover study. *J Manipulative Physiol Ther.* 2012;35(2):94-100.
9. Hernandez-Reif M, Ironson G, Field T, Hurley J, Katz G, Diego M, Weiss S, Fletcher MA, Schanberg S, Kuhn C, Burman I. Breast cancer patients have improved immune and neuroendocrine functions following massage therapy. *J Psychosom Res.* 2004;57:45-52.
10. Hernandez-Reif M, Field T, Ironson G et al. Natural killer cells and lymphocytes increase in women with breast cancer following massage therapy. *Int J Neurosci.* 2005;115:495-510.
11. Hurley MV, Bearne LM. Non-exercise physical therapies for musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(3):419-433.
12. International Association for the Study of Pain (IASP). *Musculoskeletal Pain.* 2009.
13. International Association for the Study of Pain (IASP). *Washington.* 2016.
14. Jud SM, Fasching PA, Maihöfner C, Heusinger K, Loehberg CR, Hatko R, Rauh C, Bani H, Lux MP, Beckmann MW, Bani MR. Pain perception and detailed visual pain mapping in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):105-10.
15. Kim MH, Lee KY, Park S, Kim S, Park HS, Yoo YC. Effects of systemic lidocaine versus magnesium administration on postoperative functional recovery and chronic pain in patients undergoing breast cancer surgery: A prospective, randomized, double-blind, comparative clinical trial. *PLoS One.* 2017;12(3): e0173026.
16. Lee PLT, Tam KW, Yeh ML, Wu WW. Acupoint stimulation, massage therapy and expressive writing for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2016;27:87-101.

17. Lin KY, Frawley HC, Denehy L, Feil D, Granger CL. Exercise interventions for patients with gynaecological cancer: a systematic review and meta-analysis. *Physiotherapy*. 2016;102: 309-319.
18. Listing M, Reissshauer A, Krohn M, Voigt B, Tjahono G, Becker J, Klapp BF, Rauchfuss M. Massage therapy reduces physical discomfort and improves mood disturbances in women with breast cancer. *Psychooncology*. 2009;18(12):1290-9.
19. Moraska AF, Hickner RC, Kohrt WM, Brewer A. Changes in blood flow and cellular metabolism at a myofascial trigger point with trigger point release (ischemic compression): a proof-of-principle pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(1):196-200.
20. Nijs J, Van Houdenhove B. From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice. *Man Ther*. 2009;14: 3-12.
21. Nijs J, Girbés EL, Lundberg M, Malfliet A, Sterling M. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Man Ther*. 2015; 20: 216-220.
22. PEDro Scale Portuguese. Brazil. 2011.
23. Rangon FB, Ferreira VTK, Rezende MS, Apolinário A, Ferro AP, Guirro ECO. Ischemic compression and kinesiotherapy on chronic myofascial pain in breast cancer survivors. *J Bodyw Mov Ther*. 2017:1-7.
24. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, Lamonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Oncol*. 2016;34(6):611-35.
25. Shamley DR, Oskrochi R, Lascurain-Aguirrebeña I. Clinical anatomy of the shoulder after treatment for breast cancer. *Clin Anat*. 2014;27(3):467-477.
26. Teguh DN, Raap RB, Struikmans H, Verhoef C, Koppert LB, Koole A, Huang Y, Van Hulst RA. Hyperbaric oxygen therapy for late radiation-induced tissue toxicity:

- prospectively patient-reported outcome measures in breast cancer patients. *Radiat Oncol.* 2016;11:130-136.
27. Vernon H, Humphreys BK. Manual therapy for neck pain: an overview of randomized clinical trials and systematic review. *Eura Medicophy.* 2007;43(1):91-118.
 28. Voogt L, Vries J, Meeus M, Struyf F, Mobiliário D, Nijs J. Analgesic effects of manual therapy in patients with musculoskeletal pain: A systematic review. *Man Ther.* 2015;20(2):250-6.
 29. Zein-Hammoud M, Standley PR. Modeled Osteopathic Manipulative Treatments: Modeled Osteopathic Manipulative Treatments: a review of their in vitro effects on fibroblast tissue preparations. *J Am Osteopath Assoc.* 2015;115:490-502.
 30. Wisotzky E, Hanrahan N, Lione TP, Maltser S. Deconstructing Postmastectomy Syndrome: implications for Physiatric Management. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017;28:153-169.
 31. Yang EJ, Kang E, Kim SW et al. Discrepant trajectories of impairment, activity, and participation related to upper-limb function in patients with breast cancer. *Arch Phys Med Rehabil.* 2015;96:2161-2168.

Tabela 1 – Dados referentes às intervenções com terapia manual no tratamento da dor crônica musculoesquelética em sobreviventes ao câncer de mama (Continua)

Autor e Ano	Tamanho da amostra	Avaliação da dor	Intervenção GE	Procedimento GE	Intervenção GC	Procedimento GC	Resultados (Média±DP)
Castro-Martín <i>et al.</i> , 2017	GE: 21 GC: 21	- Intensidade da dor (EVA)	- 1 única sessão de 30 minutos - Temperatura controlada (20° a 22°)	- Intervenção de TM com Indução Miofascial (Método Pilat) no membro superior	- 1 única sessão placebo de 30 minutos (após 4 semanas do GE) - Temperatura controlada (20° a 22°)	- Terapia de ondas curtas pulsado não conectado	EVA GE: Pré: 4.90±2.62 Pós: 2.62±2.42 EVA GC: Pré: 3.95±2.01 Pós: 2.95±2.22
Fernán dez-Lao <i>et al.</i> , 2012	GE: 20 GC: 21	- Limiar de dor à pressão (Algômetro de pressão eletrônico – Kg/cm ²)	- 1 única sessão de 40 minutos - Temperatura controlada (20° a 22°)	- Liberação miofascial na área do pescoço e ombro (traços longitudinais, traçado J, pressão suboccipital e frontal, tração de orelha)	- 1 única sessão placebo de 40 minutos (após 3 semanas do GE) - Temperatura controlada (20° a 22°)	- Sessão educacional (nutrição, técnicas de relaxamento)	Algômetro GE: Pré: 2.08±0.74 Pós: 2,19±0,65 Algômetro GC: Pré: 1,92±0,59 Pós: 1,97±0,57
Listing <i>et al.</i> , 2009	GE: 50 GC: 36	- EORTC QLQ-BR23 (sintomas do braço e sintomas da mama) - SF-8TM (dimensão da dor corporal) - GBB (escala de dor nos membros superiores)	- 10 sessões de 30 minutos cada - 2 vezes por semana - 5 semanas	- Massagem clássica nas costas, pescoço e cabeça (massagem superficial: ombros, paravertebrais, ao redor da escápula, pescoço, braços. Massagem profunda: músculos das costas, trapézio, esternocleidomastoídeo e latíssimo do dorso. Fricção músculos romboides, supraespinhais, elevadores de escápula e peitorais maiores. Depressão dos ombros com as palmas das mãos, liberação dos pontos gatilhos miofasciais dos elevadores da escápula, romboides e supraespinhais)	- 11 semanas	- Nenhuma intervenção - Cuidados de saúde de rotina	GBB GE: Pré: 46.4±22.4 Pós: 37.9±22.8 Follow-up: 39.8±22.0 GBB GC: Pré: 43.3±21.5 Pós: 42.8±23.0 Follow-up: 39.9±22.5
Rangon <i>et al.</i> , 2017	GE: 10 GC: 10	- Limiar de dor à pressão (Algômetro de pressão)	- 10 sessões de 50 minutos cada - 2 vezes por semana	- Cinesioterapia convencional (alongamento ativo cervical, cadeia anterior e posterior do tronco superior; mobilização ativa coluna)	- 10 sessões de 50 minutos cada 2 vezes por semana - 5 semanas	- Cinesioterapia convencional (alongamento ativo cervical, cadeia)	EAN GE: Pré: 7.80±1.54 Pós: 4.40±2.87 EAN GC:

Tabela 1 – Dados referentes às intervenções com terapia manual no tratamento da dor crônica musculoesquelética em sobreviventes ao câncer de mama (Conclusão)

		eletrônico - Kg/cm ²) - Intensidade da dor (EAN) - PRSS	- 5 semanas - 50 minutos de cinesioterapia - 90 segundos de compressão isquêmica	cervical, membros superiores; relaxamento). - Após foi realizado a compressão isquêmica nos pontos gatilhos miofasciais no trapézio superior bilateral (dor moderada na EAN).		anterior e posterior do tronco superior; mobilização ativa coluna cervical, membros superiores; relaxamento).	Pré: 8.50±1.43 Pós: 6.00±2.16 Algômetro GE: Pré: 1.18±0.47 Pós: 1.80±0.74 Algômetro GC: Pré: 1.24±0.67 Pós: 1.62±0.74
De Groef <i>et al.</i> , 2017	GE: 25 GC: 25	- Intensidade da dor (EVA)	- 24 sessões de fisioterapia de 30 minutos cada - 2 vezes por semana - 12 semanas - 12 sessões de terapia miofascial de 30 minutos cada	- Fisioterapia: mobilizações passivas do ombro, alongamento dos músculos peitorais, massagem do tecido cicatricial, exercícios para flexibilidade muscular, resistência, força, postura e movimentos ativos de ombro. - Terapia miofascial: liberação miofascial nos pontos de gatilho miofasciais ativos na parte superior do corpo e nas adesões miofasciais na região do peitoral, axila, cervical, diafragma e cicatrizes.	- 24 sessões de fisioterapia de 30 minutos cada - 2 vezes por semana - 12 semanas - 12 sessões placebo de 30 minutos cada	- Fisioterapia: mobilizações passivas do ombro, alongamento dos músculos peitorais, massagem do tecido cicatricial, exercícios para flexibilidade muscular, resistência, força, postura e movimentos ativos de ombro. - Placebo: colocação das mãos estáticas no braço e na parte superior do tronco bilateralmente	EVA GE: Pré: 6.7±1.5 Pós: 2.3±3.0 EVA GC: Pré: 6.4±1.6 Pós: 4.0±3.6

*GE: grupo experimental; GC: grupo controle; DP: desvio padrão; TM: terapia manual; EVA: Escala Visual Analógica; EORTC QLQ-BR23: European Organization of Research and Treatment of Cancer QoI questionnaire breast module; SF-8TM: Short Form-8 Health SurveyTM; GBB: Giessen Complaints Inventory; EAN: Escala de Avaliação Numérica; PRSS: Escala de auto-declaração relacionada à dor.

Tabela 2 – Avaliação da qualidade metodológica dos ECR por meio da escala PEDro.

Autor/Ano	Physiotherapy Evidence Database											Total
	(1)*	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	
Castro-Martín <i>et al.</i> , 2017	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	+	5
Fernández-Lao <i>et al.</i> , 2012	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	6
Listing <i>et al.</i> , 2009	+	+	-	+	-	-	-	-	-	+	+	4
Rangon <i>et al.</i> , 2017	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	8
De Groef <i>et al.</i> , 2017	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	9

*(1) elegibilidade; (2) distribuição aleatória; (3) alocação oculta; (4) comparabilidade base; (5) indivíduos cegos; (6) terapeutas cegos; (7) avaliadores cegos; (8) adequado *follow-up*; (9) análise de intenção de tratar; (10) comparações entre os grupos; (11) pontos estimados e variabilidade. (+) critério está claramente satisfeito; (-) critério não está satisfeito. * O item de critérios de elegibilidade não contribui para a pontuação total.

APÊNDICE 1

Quadro 1 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica PubMed

Pesquisa	Termos	Resultados
#1	Exp breast neoplasms/	260644
#2	breast cancer	357535
#3	Exp mastectomy/	27980
#4	1 OR 2 OR 3	360844
#5	Exp musculoskeletal pain/	3357
#6	Exp chronic pain/	9362
#7	musculoskeletal symptoms	35973
#8	Exp myalgia/	1093
#9	Exp arthralgia/	10915
#10	Exp arthritis/	235009
#11	Exp joint pain/	10915
#12	joint symptoms	249625
#13	shoulder pain	18952
#14	myofacial pain	16483
#15	pain syndromes	34971
#16	persistent pain	17914
#17	5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16	535923
#18	manual therapy	35099
#19	manual stretching	307
#20	myofascial therapy	2451
#21	Exp musculoskeletal manipulations/	14915
#22	Exp manipulation/	0
#23	Mobilization	7305062
#24	Exp massage/	5575
#25	Exp rehabilitation/	269200

#26	Exp exercise/	161681
#27	Exp exercise therapy/	41587
#28	Exp physical therapy modalities/	133728
#29	18 OR 19 OR 20 OR 21 OR 22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28	7661898
#30	4 AND 17 AND 29	651

Quadro 2 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Web of Science

Pesquisa	Termos	Resultados
#1	TS=(breast neoplasm*)	18254
#2	TS=(breast cancer)	492518
#3	TS=(mastectomy)	20958
#4	#3 OR #2 OR #1	500571
#5	TS=(musculoskeletal pain)	18405
#6	TS=(chronic pain)	90792
#7	TS=(musculoskeletal symptom*)	8720
#8	TS=(myalgia)	6383
#9	TS=(arthralgia)	5467
#10	TS=(arthritis)	238906
#11	TS=(joint pain)	39056
#12	TS=(joint symptom*)	21004
#13	TS=(shoulder pain)	16369
#14	TS=(myofacial pain)	91
#15	TS=(pain syndrome*)	57505
#16	TS=(persistent pain)	14879
#17	#16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5	426314
#18	TS=(manual therapy)	10827
#19	TS=(manual stretching)	625
#20	TS=(myofascial therapy)	1218
#21	TS=(musculoskeletal manipulation*)	652
#22	TS=(manipulation)	172608
#23	TS=(mobilization)	78846
#24	TS=(massage)	8188
#25	TS=(rehabilitation)	170975
#26	TS=(exercise)	381121
#27	TS=(exercise therapy)	35691
#28	TS=(physical therapy modalities)	2930
#29	#28 OR #27 OR #26 OR #25 OR #24 OR #23 OR #22 OR #21 OR #20 OR #19 OR #18	790186
#30	#29 AND #17 AND #4	392

Quadro 3 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica Cinahl

Pesquisa	Termos	Resultados
S1	(MH "breast neoplasms")	44788
S2	TX (breast cancer)	68873
S3	(MH "mastectomy")	3107
S4	S1 OR S2 OR S3	80898
S5	TX (musculoskeletal pain)	8026
S6	(MH "chronic pain")	12987
S7	TX (musculoskeletal symptoms)	2204
S8	(MH "arthralgia")	1072
S9	(MH "arthritis")	6248
S10	TX (joint pain)	10592
S11	TX (joint symptoms)	2248

S12	(MH “shoulder pain”)	2262
S13	TX (pain syndromes)	10937
S14	TX (persistent pain)	5397
S15	(MH “muscle pain”)	1623
S16	(MH “cancer pain”)	4438
S17	S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16	54904
S18	(MH “manual therapy”)	3603
S19	TX (manual stretching)	592
S20	TX (myofascial therapy)	903
S21	TX (musculoskeletal manipulations)	108
S22	(MH “manipulation, orthopedic”)	1651
S23	(MH “manipulation, chiropractic”)	3239
S24	TX (mobilization)	13871
S25	(MH “joint mobilization”)	602
S26	(MH “massage”)	7856
S27	(MH “rehabilitation”)	12094
S28	(MH “exercise”)	28608
S29	TX (exercise therapy)	9544
S30	(MH “therapeutic exercise”)	14142
S31	(MH “physical therapy”)	24443
S32	S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31	105781
S33	S4 AND S17 AND S32	416

Quadro 4 – Estratégia de busca da base de dados eletrônica PEDro

Campo	Busca utilizada
Abstract & Title	Breast
Problem	Pain
Subdiscipline	Oncology
Method	Clinical Trial
Total	103

6 CONCLUSÃO

Os fatores de risco para a DCM foi verificado em dois momentos, após o procedimento cirúrgico e após utilização dos inibidores de aromatase. Nos dois períodos apresentou-se com múltiplos fatores de risco como idade, dor pré-operatória, dor pós-operatória aguda, dissecação dos linfonodos axilares, tratamento endócrino com inibidores de aromatase, radioterapia, Índice de Massa Corporal, renda, quimioterapia, cirurgia conservadora da mama, depressão, ansiedade e a etnia. As características da DCM também foram estudadas nos dois momentos, após o procedimento cirúrgico, onde as mulheres relataram dor várias vezes na semana na área da mama tratada, e após a utilização dos inibidores de aromatase, a dor foi moderada nas mãos.

A TM mostrou-se efetiva para o tratamento da DCM, onde as principais técnicas encontradas foram a indução miofascial, a liberação miofascial, a massagem clássica, a compressão isquêmica dos pontos gatilhos miofasciais e a terapia miofascial. Todas, à exceção da liberação miofascial, diminuíram significativamente a intensidade da DCM e aumentaram os limiares de dor à pressão.

Os fatores de risco e as características identificadas demonstram que a DCM é um problema clínico significativo que pode resultar em alterações físico-emocionais, e devem servir como alerta aos profissionais da saúde que acompanham o tratamento dessas mulheres em longo prazo. A TM, com os dados atualmente disponíveis, mostrou-se uma terapia segura de tratamento da DCM, por ser eficaz e diminuir significativamente a intensidade da dor crônica.

ANEXO A – DOWNS & BLACK CHECKLIST

Item	Criteria	Possible Answers
Reporting		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 2 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 1 No = 0
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0
External validity		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited? The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive? For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - bias		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received? For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear? Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls? Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate? The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable? Where there was non-compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)? For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - confounding (selection bias)		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population? For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

	concerning the source of patients included in the study.	
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All non-randomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Power		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?</i> Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

ANEXO B - PEDRO SCALE PORTUGUESE

Escala de PEDro – Português (Brasil)

1. Os critérios de elegibilidade foram especificados	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
2. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos por grupos (num estudo cruzado, os sujeitos foram colocados em grupos de forma aleatória de acordo com o tratamento recebido)	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
3. A alocação dos sujeitos foi secreta	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
4. Inicialmente, os grupos eram semelhantes no que diz respeito aos indicadores de prognóstico mais importantes	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
5. Todos os sujeitos participaram de forma cega no estudo	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
6. Todos os terapeutas que administraram a terapia fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
7. Todos os avaliadores que mediram pelo menos um resultado-chave, fizeram-no de forma cega	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
8. Mensurações de pelo menos um resultado-chave foram obtidas em mais de 85% dos sujeitos inicialmente distribuídos pelos grupos	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
9. Todos os sujeitos a partir dos quais se apresentaram mensurações de resultados receberam o tratamento ou a condição de controle conforme a alocação ou, quando não foi esse o caso, fez-se a análise dos dados para pelo menos um dos resultados-chave por “intenção de tratamento”	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
10. Os resultados das comparações estatísticas inter-grupos foram descritos para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:
11. O estudo apresenta tanto medidas de precisão como medidas de variabilidade para pelo menos um resultado-chave	não <input type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> onde:

A escala PEDro baseia-se na lista de Delphi, desenvolvida por Verhagen e colegas no Departamento de Epidemiologia, da Universidade de Maastricht (*Verhagen AP et al (1988). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology, 51(12):1235-41*). A lista, na sua maior parte, baseia-se num “consenso de peritos” e não em dados empíricos. Incluíram-se na escala de PEDro dois itens adicionais, que não constavam da lista de Delphi (os itens 8 e 10 da escala de PEDro). À medida que forem disponibilizados mais dados empíricos, pode vir a ser possível ponderar os itens da escala de forma a que a pontuação obtida a partir da aplicação da escala PEDro reflita a importância de cada um dos itens da escala.

O objetivo da escala PEDro consiste em auxiliar os utilizadores da base de dados PEDro a identificar rapidamente quais dos estudos controlados aleatorizados, ou quase-aleatorizados, (ou seja, ECR ou ECC) arquivados na base de dados PEDro poderão ter validade interna (critérios 2-9), e poderão conter suficiente informação estatística para que os seus resultados possam ser interpretados (critérios 10-11). Um critério adicional (critério 1) que diz respeito à validade externa (ou “potencial de generalização” ou “aplicabilidade” do estudo clínico) foi mantido para que a *Delphi list* esteja completa, mas este critério não será usado para calcular a pontuação PEDro apresentada no endereço PEDro na internet.

A escala PEDro não deverá ser usada como uma medida da “validade” das conclusões de um estudo. Advertimos, muito especialmente, os utilizadores da escala PEDro de que estudos que revelem efeitos significativos do tratamento e que obtenham pontuação elevada na escala PEDro não fornecem, necessariamente, evidência de que o tratamento seja clinicamente útil. Adicionalmente, importa saber se o efeito do tratamento foi suficientemente expressivo para poder ser considerado clinicamente justificável, se os efeitos positivos superam os negativos, e aferir a relação de custo-benefício do tratamento. A escala não deve ser utilizada para comparar a “qualidade” de estudos clínicos realizados em diferentes áreas de terapia, principalmente porque algumas áreas da prática da fisioterapia não é possível satisfazer todos os itens da escala.

Modificada pela última vez em 21 de Junho de 1999

Tradução em Português vez em 13 de Maio de 2009

Ajustes ortográficos para a versão Português-Brasileiro em 12 de Agosto de 2010

Indicações para a administração da escala PEDro:

- Todos os critérios **A pontuação só será atribuída quando um critério for claramente satisfeito.** Se numa leitura literal do relatório do ensaio existir a possibilidade de um critério não ter sido satisfeito, esse critério não deve receber pontuação.
- Critério 1 Este critério pode considerar-se satisfeito quando o relatório descreve a origem dos sujeitos e a lista de requisitos utilizados para determinar quais os sujeitos eram elegíveis para participar no estudo.
- Critério 2 Considera-se que num determinado estudo houve alocação aleatória se o relatório referir que a alocação dos sujeitos foi aleatória. O método de aleatoriedade não precisa de ser explícito. Procedimentos tais como lançamento de dados ou moeda ao ar podem ser considerados como alocação aleatória. Procedimentos de alocação quase-aleatória tais como os que se efetuam a partir do número de registo hospitalar, da data de nascimento, ou de alternância, não satisfazem este critério.
- Critério 3 *Alocação secreta* significa que a pessoa que determinou a elegibilidade do sujeito para participar no ensaio desconhecia, quando a decisão foi tomada, o grupo a que o sujeito iria pertencer. Deve atribuir-se um ponto a este critério, mesmo que não se diga que a alocação foi secreta, quando o relatório refere que a alocação foi feita a partir de envelopes opacos fechados ou que a alocação implicou o contato com o responsável pela alocação dos sujeitos por grupos, e este último não participou do ensaio.
- Critério 4 No mínimo, nos estudos de intervenções terapêuticas, o relatório deve descrever pelo menos uma medida da gravidade da condição a ser tratada e pelo menos uma (diferente) medida de resultado-chave que caracterize a linha de base. O examinador deve assegurar-se de que, com base nas condições de prognóstico de início, não seja possível prever diferenças clinicamente significativas dos resultados, para os diversos grupos. Este critério é atingido mesmo que somente sejam apresentados os dados iniciais do estudo.
- Critérios 4, 7-11 *Resultados-chave* são resultados que fornecem o indicador primário da eficácia (ou falta de eficácia) da terapia. Na maioria dos estudos, utilizam mais do que uma variável como medida de resultados.
- Critérios 5-7 *Ser cego para o estudo* significa que a pessoa em questão (sujeito, terapeuta ou avaliador) não conhece qual o grupo em que o sujeito pertence. Mais ainda, sujeitos e terapeutas só são considerados “cegos” se for possível esperar-se que os mesmos sejam incapazes de distinguir entre os tratamentos aplicados aos diferentes grupos. Nos ensaios em que os resultados-chave são relatados pelo próprio (por exemplo, escala visual análoga, registo diário da dor), o avaliador é considerado “cego” se o sujeito foi “cego”.
- Critério 8 Este critério só se considera satisfeito se o relatório referir explicitamente *tanto* o número de sujeitos inicialmente alocados nos grupos *como* o número de sujeitos a partir dos quais se obtiveram medidas de resultados-chave. Nos ensaios em que os resultados são medidos em diferentes momentos no tempo, um resultado-chave tem de ter sido medido em mais de 85% dos sujeitos em algum destes momentos.
- Critério 9 Uma análise de *intenção de tratamento* significa que, quando os sujeitos não receberam tratamento (ou a condição de controle) conforme o grupo atribuído, e quando se encontram disponíveis medidas de resultados, a análise foi efetuada como se os sujeitos tivessem recebido o tratamento (ou a condição de controle) que lhes foi atribuído inicialmente. Este critério é satisfeito, mesmo que não seja referida a análise por intenção de tratamento, se o relatório referir explicitamente que todos os sujeitos receberam o tratamento ou condição de controle, conforme a alocação por grupos.
- Critério 10 Uma *comparação estatística inter-grupos* implica uma comparação estatística de um grupo com outro. Conforme o desenho do estudo, isto pode implicar uma comparação de dois ou mais tratamentos, ou a comparação do tratamento com a condição de controle. A análise pode ser uma simples comparação dos resultados medidos após a administração do tratamento, ou a comparação das alterações num grupo em relação às alterações no outro (quando se usou uma análise de variância para analisar os dados, esta última é frequentemente descrita como interação grupo versus tempo). A comparação pode apresentar-se sob a forma de hipóteses (através de um valor de *p*, descrevendo a probabilidade dos grupos diferirem apenas por acaso) ou assumir a forma de uma estimativa (por exemplo, a diferença média ou a diferença mediana, ou uma diferença nas proporções, ou um número necessário para tratar, ou um risco relativo ou um razão de risco) e respectivo intervalo de confiança.
- Critério 11 Uma *medida de precisão* é uma medida da dimensão do efeito do tratamento. O efeito do tratamento pode ser descrito como uma diferença nos resultados do grupo, ou como o resultado em todos os (ou em cada um dos) grupos. *Medidas de variabilidade* incluem desvios-padrão (DP's), erros-padrão (EP's), intervalos de confiança, amplitudes interquartis (ou outras amplitudes de quantis), e amplitudes de variação. As medidas de precisão e/ou as medidas de variabilidade podem ser apresentadas graficamente (por exemplo, os DP's podem ser apresentados como barras de erro numa figura) desde que aquilo que é representado seja inequivocamente identificável (por exemplo, desde que fique claro se as barras de erro representam DP's ou EP's). Quando os resultados são relativos a variáveis categóricas, considera-se que este critério foi cumprido se o número de sujeitos em cada categoria é apresentado para cada grupo.

ANEXO C – INSTRUÇÕES PARA AUTORES DA REVISTA *DISABILITY AND REHABILITATION*

Peer review

Taylor & Francis is committed to peer-review integrity and upholding the highest standards of review. For submissions to *Disability and Rehabilitation* authors are given the option to remain anonymous during the peer-review process. Authors will be able to indicate whether their paper is ‘Anonymous’ or ‘Not Anonymous’ during submission, and should pay particular attention to the below:

- Authors who wish to remain anonymous should prepare a complete text with information identifying the author(s) removed. This should be uploaded as the “Main Document” and will be sent to the referees. A separate title page should be included providing the full affiliations of all authors. Any acknowledgements and the Declaration of Interest statement must be included but should be worded mindful that these sections will be made available to referees.
- Authors who wish to be identified should include the name(s) and affiliation(s) of author(s) on the first page of the manuscript. The complete text should be uploaded as the “Main Document”.

Once your paper has been assessed for suitability by the editor, it will be peer-reviewed by independent, anonymous expert referees. Find out more about what to expect during peer review and read our guidance on publishing ethics.

Preparing your paper

All authors submitting to medicine, biomedicine, health sciences, allied and public health journals should conform to the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, prepared by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

We also refer authors to the community standards explicit in the American Psychological Association's (APA) Ethical Principles of Psychologists and Code of Conduct.

We encourage authors to be aware of standardised reporting guidelines below when preparing their manuscripts:

- Case reports - CARE
- Diagnostic accuracy - STARD
- Observational studies - STROBE
- Randomized controlled trial - CONSORT

- Systematic reviews, meta-analyses - PRISMA

Whilst the use of such guidelines is supported, due to the multi-disciplinary nature of the Journal, it is not compulsory.

Structure

Your paper should be compiled in the following order: title page; abstract; keywords; main text, introduction, materials and methods, results, discussion; acknowledgments; declaration of interest statement; references; appendices (as appropriate); table(s) with caption(s); figures; figure captions (as a list).

In the main text, an introductory section should state the purpose of the paper and give a brief account of previous work. New techniques and modifications should be described concisely but in sufficient detail to permit their evaluation. Standard methods should simply be referenced. Experimental results should be presented in the most appropriate form, with sufficient explanation to assist their interpretation; their discussion should form a distinct section.

Tables and figures should be referred to in text as follows: figure 1, table 1, i.e. lower case. The place at which a table or figure is to be inserted in the printed text should be indicated clearly on a manuscript. Each table and/or figure must have a title that explains its purpose without reference to the text.

The title page should include the full names and affiliations of all authors involved in the preparation of the manuscript. The corresponding author should be clearly designated, with full contact information provided for this person.

Word count

Please include a word count for your paper. There is no word limit for papers submitted to this journal, but succinct and well-constructed papers are preferred.

Style guidelines

Please refer to these style guidelines when preparing your paper, rather than any published articles or a sample copy.

Please use any spelling consistently throughout your manuscript.

Please use double quotation marks, except where "a quotation is 'within' a quotation". Please note that long quotations should be indented without quotation marks.

For tables and figures, the usual statistical conventions should be used.

Drugs should be referred to by generic names. Trade names of substances, their sources, and details of manufacturers of scientific instruments should be given only if the information is important to the evaluation of the experimental data.

Formatting and templates

Papers may be submitted in any standard format, including Word and LaTeX. Figures should be saved separately from the text. To assist you in preparing your paper, we provide formatting template(s).

Word templates are available for this journal. Please save the template to your hard drive, ready for use.

A LaTeX template is available for this journal. Please save the template to your hard drive, ready for use.

If you are not able to use the templates via the links (or if you have any other template queries) please contact authortemplate@tandf.co.uk

References

Please use this reference guide when preparing your paper. An EndNote output style is also available to assist you.

Checklist: what to include

1. Author details. Please ensure everyone meeting the International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) requirements for authorship is included as an author of your paper. Please include all authors' full names, affiliations, postal addresses, telephone numbers and email addresses on the cover page. Where available, please also include ORCiDs and social media handles (Facebook, Twitter or LinkedIn). One author will need to be identified as the corresponding author, with their email address normally displayed in the article PDF (depending on the journal) and the online article. Authors' affiliations are the affiliations where the research was conducted. If any of the named co-authors moves affiliation during the peer-review process, the new affiliation can be given as a footnote. Please note that no changes to affiliation can be made after your paper is accepted. Read more on authorship.
2. A structured abstract of no more than 200 words. A structured abstract should cover (in the following order): the purpose of the article, its materials and methods (the design and methodological procedures used), the *results* and conclusions (including their relevance to the study of disability and rehabilitation). Read tips on writing your abstract.
3. You can opt to include a video abstract with your article. Find out how these can help your work reach a wider audience, and what to think about when filming.
4. 5-8 keywords. Read making your article more discoverable, including information on choosing a title and search engine optimization.
5. A feature of this journal is a boxed insert on Implications for Rehabilitation. This should include between two to four main bullet points drawing out the implications for

rehabilitation for your paper. This should be uploaded as a separate document. Below are examples:

Example 1: Leprosy

- Leprosy is a disabling disease which not only impacts physically but restricts quality of life often through stigmatisation.
- Reconstructive surgery is a technique available to this group.
- In a relatively small sample this study shows participation and social functioning improved after surgery.
- Example 2: Multiple Sclerosis
- Exercise is an effective means of improving health and well-being experienced by people with multiple sclerosis (MS).
- People with MS have complex reasons for choosing to exercise or not.
- Individual structured programmes are most likely to be successful in encouraging exercise in this cohort.

6. Acknowledgement. Please supply all details required by your funding and grant-awarding bodies as follows: For single agency grants: This work was supported by the under Grant. For multiple agency grants: This work was supported by the under Grant; under Grant; and under Grant.

7. Declaration of Interest. This is to acknowledge any financial interest or benefit that has arisen from the direct applications of your research. Further guidance on what is a declaration of interest and how to disclose it.

8. Supplemental online material. Supplemental material can be a video, dataset, fileset, sound file or anything which supports (and is pertinent to) your paper. We publish supplemental material online via Figshare. Find out more about supplemental material and how to submit it with your article.

9. Figures. Figures should be high quality (1200 dpi for line art, 600 dpi for grayscale and 300 dpi for colour). Figures should be saved as TIFF, PostScript or EPS files.

10. Tables. Tables should present new information rather than duplicating what is in the text. Readers should be able to interpret the table without reference to the text. Please supply editable files.

11. Equations. If you are submitting your manuscript as a Word document, please ensure that equations are editable. More information about mathematical symbols and equations.

12. Units. Please use SI units (non-italicized).

Using third-party material in your paper

You must obtain the necessary permission to reuse third-party material in your article. The use of short extracts of text and some other types of material is usually permitted, on a limited basis, for the purposes of criticism and review without securing formal permission. If you wish to include any material in your paper for which you do not hold copyright, and which is not covered by this informal agreement, you will need to obtain written permission from the copyright owner prior to submission. More information on requesting permission to reproduce work(s) under copyright.

Declaration of Interest Statement

Please include a declaration of interest statement, using the subheading "Declaration of interest." If you have no interests to declare, please state this (suggested wording: The authors report no conflicts of interest). For all NIH/Wellcome-funded papers, the grant number(s) must be included in the disclosure of interest statement. Read more on declaring conflicts of interest.

Consent

All authors are required to follow the ICMJE requirements on privacy and informed consent from patients and study participants. Please confirm that any patient, service user, or participant (or that person's parent or legal guardian) in any research, experiment, or clinical trial described in your paper has given written consent to the inclusion of material pertaining to themselves, that they acknowledge that they cannot be identified via the paper; and that you have fully anonymized them. Where someone is deceased, please ensure you have written consent from the family or estate. Authors may use this Patient Consent Form, which should be completed, saved, and sent to the journal if requested.

Health and safety

Please confirm that all mandatory laboratory health and safety procedures have been complied with in the course of conducting any experimental work reported in your paper. Please ensure your paper contains all appropriate warnings on any hazards that may be involved in carrying out the experiments or procedures you have described, or that may be involved in instructions, materials, or formulae.

Please include all relevant safety precautions; and cite any accepted standard or code of practice. Authors working in animal science may find it useful to consult the International Association of Veterinary Editors' Consensus Author Guidelines on Animal Ethics and Welfare and Guidelines for the Treatment of Animals in Behavioural Research and Teaching.

ANEXO D - INSTRUÇÕES PARA AUTORES DA REVISTA PAIN[®] - THE JOURNAL OF THE INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

Contact details for submission

All manuscripts must be submitted online at <http://www.editorialmanager.com/pain>. Questions may be directed to the Editorial Office at painj@iasp-pain.org.

Conditions for submission

The author: (1) assures that the manuscript is an original work that has not been previously published; (2) assures that the manuscript is not under consideration by any other publication; (3) accepts full responsibility for the accuracy of all content, including findings, citations, quotations, and references contained within the manuscript; (4) releases and assigns all rights for the publication of the manuscript to the IASP and the Publisher; (5) discloses in the acknowledgement section and on the title page any conflicts of interest related to the research or the manuscript; (6) discloses on the title page any previous presentation of the research, manuscript, or abstract; (7) * assures that authorship has been granted only to those individuals who have contributed substantially to the research or manuscript; (8) discloses in the methods section of the manuscript that any investigation involving human subjects or the use of patient data for research purposes was approved by the committee on research ethics at the institution in which the research was conducted in accordance with the Declaration of the World Medical Association (www.wma.net) and that any informed consent from human subjects was obtained as required; (9) attaches documents showing all relevant permissions to publish quotations, text, tables, or illustrations from copyrighted sources; (10) discloses in the manuscript references and/or table/figure footnotes the full citation and permission of the copyright owner as required. The journal will only consider publication of work that includes information that is sufficient to permit replication by other laboratories. Manuscripts reporting data from novel chemical probes will not be considered unless the structure and pharmacological characterization, including selectivity and relevant formulation, are reported or directly described in a prior peer-reviewed publication.

*Authors' role: *PAIN* abides by the Authorship Criteria as set by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Please visit <http://www.icmje.org/index.html> to review the criteria and determine whether contributors should be listed as authors or listed in the acknowledgements. Attributing authorship to those who do not meet the requirements set forth by the ICMJE is not acceptable. Similarly, it is unacceptable to exclude individuals meeting the requirements for authorship. Each person listed as an author is expected to have

participated in the preparation of the manuscript in a significant way. Although *PAIN* endorses the ICMJE authorship requirements, the Editorial Board is not in a position to adjudicate disputed authorship issues. These must be resolved by the authors or by the institution responsible for the research. Should further guidance be needed, authors should consult the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines for authorship disputes.

ETHICAL/LEGAL CONSIDERATIONS

Originality and validity of manuscript: A submitted manuscript must not have been previously published (except as an abstract) or be under consideration for publication elsewhere, and, if accepted, may not be published elsewhere in a similar form, in any language, without the consent of Lippincott Williams & Wilkins.

Although the editors and referees make every effort to ensure the validity of published manuscripts, the final responsibility rests with the authors, not with *PAIN*, its editors, or the publisher.

Changes to authorship: This policy concerns the addition, deletion, or rearrangement of author names in the authorship of accepted manuscripts: Before the accepted manuscript is published in an online issue: Requests to add or remove an author, or to rearrange the author names, must be sent to the Journal Manager from the corresponding author of the accepted manuscript and must include: (a) the reason the name should be added or removed, or the author names rearranged and (b) written confirmation (e-mail, fax, letter) from all authors that they agree with the addition, removal or rearrangement. In the case of addition or removal of authors, this includes confirmation from the author being added or removed. Requests that are not sent by the corresponding author will be forwarded by the Journal Manager to the corresponding author, who must follow the procedure as described above. Note that: (1) Journal Managers will inform the Journal Editors of any such requests and (2) publication of the accepted manuscript in an online issue is suspended until authorship has been agreed. After the accepted manuscript is published in an online issue, any requests to add, delete, or rearrange author names in an article published in an online issue will follow the same policies as noted above and result in a corrigendum.

Copyright. The copyright transfer agreement and the ICMJE Conflict of Interest forms should be filled out and be uploaded by the corresponding author at original submission. *Coauthors are required to complete both forms at the revision stage.* All authors are required to submit both a CTA and an ICMJE Conflict of Interest Form. Once we have received all forms from all authors, your revision will be assigned to the editors. If you have questions about this process, please contact the editorial office at painj@iasp-pain.org.

Conflict of Interest. A Conflict of Interest statement must be included for all manuscripts within the Acknowledgments section. Authors should enter the text that is auto-populated on the ICMJE Disclosure Statement in Section 6. Even if there are no conflicts of interest, please explicitly state this.

Permissions. Authors must submit written permission from the copyright owner (usually the publisher) to use direct quotations, tables, or illustrations that have appeared in copyrighted form elsewhere, along with complete details about the source.

Patient anonymity and informed consent: It is the *author's responsibility* to ensure that a patient's anonymity is carefully protected. For photographs or videos, the author must obtain written and signed permission from the patient if the patient would be recognizable. Authors must state in their manuscript that informed consent was sought and granted.

It is also the author's responsibility to verify that any experimental investigation with human subjects reported in the manuscript was performed with informed consent and following all the guidelines for experimental investigation with human subjects required by the institution(s) with which all the authors are affiliated.

Human and animal studies: All manuscripts reporting human research involving must contain a statement that an appropriate institutional review board approved the study. Authors *must* identify the name of the local review board in their manuscript.

All subjects, or their surrogates, must have signed informed consent forms if required by the review board. All manuscripts reporting animal studies must use protocols that conform to the NIH guidelines (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, NIH Publication 86-23). Descriptions of surgical procedures on animals should include the route of drug administration, generic drug name, and dose of anesthetic used. Paralytic agents are not acceptable alternatives to anesthetics.

MANUSCRIPT PREPARATION AND SUBMISSION INSTRUCTIONS

PAIN accepts online submission of manuscripts through Editorial Manager™. The site contains instructions and advice on how to use the system, guidance on the creation/scanning and saving of electronic art, and supporting documentation.

All manuscripts must be submitted online via Editorial Manager™, at <http://www.editorialmanager.com/pain>

If you have previously submitted to *PAIN*, you already have an account in the system and can use your same log in credentials or click on "Send Username/Password" if you do not recall your credentials to have them emailed to you. If you have never submitted to *PAIN*, see instructions for first-time users below.

Editorial review: The *PAIN* Editor-in-Chief, Francis J. Keefe, and Section Editors do the initial review of all submissions.

First-time users: Please click the Register button on the Editorial Manager home page. Enter the requested information to complete your registration. Upon successful registration, an email containing your user name and password will be sent to you. Please be sure to enter your email address correctly; if an error has been made or an incorrect email address has been provided, you will not receive this notification.

Note: If you have already received an email containing your Username and password, or if you are already registered, do not register again.

Authors: Click the "Login" button on the Editorial Manager home page, enter your username and password, and click on Author Login. Click on the Submit Manuscript link to begin the submission process. Be sure to prepare your manuscript according to the requirements laid out in these author instructions. Following submission to the journal office, you will be able to track the progress of your manuscript through the system.

If you experience any problems with Editorial Manager or have any questions, please contact the Editorial Office by clicking on the 'Contact Us' link in the navigation bar or by emailing painj@iasp-pain.org.

Article types: The journal will only consider publication of work that includes information that is sufficient to permit replication by other laboratories. Manuscripts reporting data from novel chemical probes will not be considered unless the structure and pharmacological characterization, including selectivity and relevant formulation, are reported or directly described in a prior peer-reviewed publication.

The below article types are considered for publication in *PAIN*. Click on the article type to see details on manuscript formatting.

- Clinical/Basic Science Research Reports
- Clinical Notes
- Comprehensive Reviews/Systematic Reviews/Meta-Analyses
- Topical Reviews
- Letter to the Editor
- Articles in the following sections are by invitation only (no unsolicited manuscripts accepted): Commentary, Bridging the Gaps Commentary, PAIN Pictured, Pain Classics, and Biennial Review of Pain.

Summary: When uploading your manuscript, authors of Research papers will be required to upload a separate "Summary" file. This file should include a summary of one or two sentences (25 words max.) stating the conclusions of your study. This summary will be used in the Table of Contents. When writing the synopsis, please avoid use of the first person. Please also refrain from using statements that begin with, "This study..." Do not merely rephrase the title of the paper, but rather provide some information that will inform readers of the objective, methods, results, and/or conclusions.

Style: Pattern manuscript style after the American Medical Association Manual of Style (10th edition). Stedman's Medical Dictionary (27th edition) and Merriam Webster's Collegiate Dictionary (10th edition) should be used as standard references. Refer to drugs and therapeutic agents by their accepted generic or chemical names, and do not abbreviate them. Use code numbers only when a generic name is not yet available. In that case, supply the chemical name and a figure giving the chemical structure of the drug.

Capitalize the trade names of drugs and place them in parentheses after the generic names. To comply with trademark law, include the name and location (city and state in USA; city and country outside USA) of the manufacturer of any equipment mentioned in the manuscript. Use the metric system to express units of measure and degrees Celsius to express temperatures, and use SI units rather than conventional units.

Reference style: Submissions should adhere to the *PAIN*[®] reference style, full details of which can be found in the information provided for each article type under section "Article Types" above.

To locate the journal in Endnote please go to: <http://endnote.com/downloads/style/pain>.

Figures: *PAIN* has strict guidelines on image quality. You must ensure your figures follow these rules. Failure to supply files in the format specified below will result in the images being returned to you for re-formatting. This may lead to an associated delay in the review and publication of your manuscript.

A) Creating Digital Artwork

1. Learn about the publication requirements for Digital Artwork: <http://links.lww.com/ES/A42>
2. Create, Scan and Save your artwork and compare your final figure to the Digital Artwork Guideline Checklist (below).
3. Upload each figure to Editorial Manager in conjunction with your manuscript text and tables.

B) Digital Artwork Guideline Checklist

Here are the basics to have in place before submitting your digital art to *PAIN*:

- Artwork should be saved as TIFF, PDF, Word Doc, PPT, or EPS files.
- Artwork is created as the actual size (or slightly larger) it will appear in the journal. (To get an idea of the size images should be when they print, study a copy of the journal to which you wish to submit. Measure the artwork typically shown and scale your image to match.)
- Crop out any white or black space surrounding the image.
- Diagrams, drawings, graphs, and other line art must be vector or saved at a resolution of at least 1200 dpi. If the art is created in an MS Office program, convert to a hi-res PDF. If the PDF creation process is unfamiliar then submit the MS Office doc.
- Photographs, radiographs and other halftone images must be saved at a resolution of at least 300 dpi.
- Photographs and radiographs with text must be saved as postscript or at a resolution of at least 600 dpi.
- Each figure must be saved and submitted as a separate file. Figures should not be embedded in the manuscript text file.

Remember:

- **Cite figures consecutively** in your manuscript.
- **Number figures in the figure legend** in the order in which they are discussed.
- **Upload figures consecutively** to the Editorial Manager web site and number figures consecutively in the **Description** box during upload.

Please do not include images within your manuscript MS Word document.

Color figures: There is no charge to authors for the publication of color figures in *PAIN*. All figures will appear online, in print, and in the app as submitted by the author whether in color or black and white.

Figure legends: Legends must be submitted for all figures. They should be brief and specific and appear on a separate manuscript page after the references. Each legend should begin with a brief statement that identifies the figure. (Examples: Magnetic resonance imaging, Case 1). Use scale markers in the image for electron micrographs and indicate the type of stain used for tissue.

Tables: All tables should be uploaded as separate attachments at submission, not included within the manuscript document. Do not upload images of tables. All tabular matter must be editable (in Word). An image of a table, such as a scan, is not acceptable for publication.

Supplemental digital content (SDC): Authors may submit SDC via Editorial Manager that enhance their article's text to be considered for online posting. SDC may include standard media such as text documents, graphs, audio, video, etc. On the Attach Files page of the submission process, please select Supplemental Audio, Video, or Data for your uploaded file as the Submission Item. SDC files are not copy-edited by LWW staff, they will be presented digitally as submitted. Please submit the SDC as one single composed file. For a list of all available file types and detailed instructions, please visit <http://links.lww.com/A142>.

Social media promotion of individual articles: At the revision stage, authors will be asked to enter a question at re-submission to be used for social media purposes. Please compose a question for which your paper's subject, topic, or title is an answer. We will take your question, attach your paper's web address, and use it for social media promotion on Twitter. Example of author composed question: What is the relationship between pain sensitivity and regional grey matter density in the brain? The answer is the title of your paper, "Pain Sensitivity is Inversely Related to Regional Grey Matter Density in the Brain," which the *PAIN*[®] editorial office will translate to a bit.ly URL, e.g., <http://bit.ly/sFmbgF> (a shortened web address) and attach it to the question. The final product, the question, and the shortened web address, is the message we will promote on Twitter, to boost awareness and drive traffic to the published content. What you will see on Twitter: What is the relationship between pain sensitivity and regional grey matter density in the brain? <http://bit.ly/sFmbgF>

AFTER ACCEPTANCE

Page proofs: Electronic page proofs and corrections: Corresponding authors will receive electronic page proofs to check the copyedited and typeset article before publication. Portable document format (PDF) files of the typeset pages and support documents (such as the reprint order form) will be sent to the corresponding author via email. Complete instructions will be provided with the e-mail for downloading the file and returning corrected pages to the publisher.

It is the author's responsibility to ensure that there are no errors in the proofs. Changes that have been made to conform to Journal style should be allowed to stand if they do not alter meaning. Authors may be charged for alterations to the proofs beyond those required to correct errors or to answer queries. Electronic proofs must be checked carefully and corrections returned within 24 to 48 hours of receipt, as requested in the electronic cover letter accompanying the page proofs.

Reprints: Authors will receive an email notification with a link to the order form soon after their article publishes in the journal (<https://shop.lww.com/author-reprint>). Reprints are

normally shipped 6 to 8 weeks after publication of the issue in which the item appears. Contact the Reprint Department, Lippincott Williams & Wilkins, 351 W. Camden Street, Baltimore, MD 21201; Fax: 410.558.6234;

E-mail: authorreprints@wolterskluwer.com with any questions.

Systematic Reviews and Meta-Analyses

These review papers rigorously evaluate the research evidence regarding a particular scientific question by systematically identifying all relevant studies, judging their quality, and providing a fair and balanced statement regarding their overall findings. Systematic Reviews and Meta-Analyses must include the PRISMA checklist and flow diagram, including any relevant extensions [<http://prisma-statement.org/>]. For more information about what constitutes a good systematic review, see also the PRISMA statement. The review should include a descriptive and succinct title; a structured abstract; an introduction that specifies the purpose of the review; a methods section that identifies the databases that were searched, search terms used, and inclusion/exclusion criteria for identified articles; an assessment of the validity of reviewed studies; and a summary that includes future directions for studies in this area. Each study mentioned in the review should include the study design, a description of the study population (age range, disease/severity), the dose and duration of each treatment administered, and the data and P values to accompany any valid comparisons). For further information on reviews, see CD Mulrow. The medical review article: State of the science. *Ann Intern Med* 1987;106:485-8 and AD Oxman et al. User's guide to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-based medicine working group. *JAMA* 1994;272:1367-71.

The manuscript must contain an Abstract (unstructured, 250 words) Introduction, Methods, Results, Discussion, Acknowledgments, and References.

File format should be Microsoft Word, and manuscript pages should be numbered.

Title page. The title page should include the following: (i) complete title (preferably no chemical formulas or arbitrary abbreviations); (ii) full names of all authors; (iii) complete affiliations of all authors; (iv) the number of text pages of the entire manuscript (including pages containing figures and tables) and the actual number of figures and tables; (v) the author to whom correspondence should be sent and this author's complete mailing address, telephone number, fax number, and e-mail address, and, if available, institutional URL.

Acknowledgments. Place acknowledgments at the end of the text before the reference list and specify the following: (1) contributions that need acknowledging but do not justify authorship; (2) acknowledgments of technical help; (3) acknowledgments of financial and

material support, specifying the nature of the support; (4) financial arrangements that may represent a possible conflict of interest.

This would also include any of the following arrangements, such as if any of the authors have a financial relationship to the work; have received any government or company grants or research support; are employees of a company; are consultants for a company; are stockholders of the company; are members of a speakers bureau; or have received any other form of financial support.

Conflict of Interest. A Conflict of Interest statement must be included for all manuscripts within the Acknowledgments section. Even if there are no conflicts of interest, please explicitly state this.

References. Cite literature references in the text using bracketed numbers that correspond to the alphabetized and numbered reference list as follows: "Pain is made worse if you hit the already injured site [15]." For multiple references in the text, please use the format [number,number] (with a comma and no spaces). For example: [2,4,25,30]. - All references cited in the text must be listed at the end of the paper. They should be numbered, double spaced, and arranged alphabetically by first author last name.

- All authors must be listed in the references; the use of et al. is not acceptable.
- References must be complete, including initial(s) of author(s) cited, title of paper, journal, year of publication, and volume and page numbers.
- For citations of books, the following uniform sequence should be maintained: author(s), title of article, editor(s), complete title of book, place of publication, publisher, year, and page numbers.
- Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine's Index Medicus. Please refer to the NLM website's FAQ on how to find Index Medicus journals: www.nlm.nih.gov/services/aim.html.
- Unpublished data, personal communications, abstracts that cannot be retrieved by casual readers (e.g., meeting abstracts that require logging into a members-only site), and other inaccessible materials should not be listed as references. Unpublished materials may be cited in parentheses within the text.
- For manuscripts containing citations that are in press, authors must have electronic copies immediately available in case reviewers/editors request these materials.
- URLs should be included for all references that are publicly accessible via the Internet. Examples: [1] Adams CWM. Neurohistochemistry. Amsterdam: Elsevier, 1965. [2] Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and

regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463-84. [3] Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005;5:718-25. [4] Turner JA. Coping and chronic pain. In: Bond MR, Charlton JE, Woolf CJ, editors. *Pain research and clinical management. Proc. VIth World Congress on Pain, Vol. 4.* Amsterdam: Elsevier, 1991. pp. 219-227.

Figure legends. Provide each illustration with a title and an explanatory legend. The title should be part of the legend; do not reproduce the title and legend on the figure itself. Legends should appear on a separate page at the end of the manuscript. Each legend should be numbered consecutively with Arabic numerals (i.e., Fig. 1, Fig. 2, etc.), and should begin with the number of the illustration to which they refer. Explain all symbols and abbreviations used in the figure.

Tables. Tables, with their captions and legends, should be intelligible with minimal reference to the text. Tables of numerical data should each be typed (double spaced) on a separate page, numbered in sequence with Arabic numerals (i.e., Table 1, Table 2, etc.), provided with a title/heading, and referred to in the text as Table 1, Table 2, etc. Provide a detailed description of its contents and any footnotes below the body of the table.

Upload figures and tables as separate files.

ANEXO E - REGISTRO DA RS1 NA INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS – PROSPERO

UNIVERSITY *of* York
Centre for Reviews and Dissemination

NHS
National Institute for
Health Research

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

Review title and timescale

- 1 Review title
Give the working title of the review. This must be in English. Ideally it should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problem being addressed in the review.
CHRONIC MUSCULOSKELETAL PAIN IN FEMALE BREAST CANCER SURVIVORS: SYSTEMATIC REVIEW
- 2 Original language title
For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.
English
- 3 Anticipated or actual start date
Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.
27/04/2017
- 4 Anticipated completion date
Give the date by which the review is expected to be completed.
31/10/2017
- 5 Stage of review at time of this submission
Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant boxes. Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. This field should be updated when any amendments are made to a published record.

The review has not yet started

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Provide any other relevant information about the stage of the review here.

Review team details

- 6 Named contact
The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.
fabiana Pinheiro da Silva
- 7 Named contact email
Enter the electronic mail address of the named contact.
faby.pinheiro@hotmail.com
- 8 Named contact address
Enter the full postal address for the named contact.
Rua Pascoal Simone, 358
- 9 Named contact phone number
Enter the telephone number for the named contact, including international dialing code.
4836648600
- 10 Organisational affiliation of the review
Full title of the organisational affiliations for this review, and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.

Universidade do Estado de Santa Catarina

Website address:
www.udesc.br/

- 11 Review team members and their organisational affiliations
Give the title, first name and last name of all members of the team working directly on the review. Give the organisational affiliations of each member of the review team.

Title	First name	Last name	Affiliation
Ms	fabiana	Pinheiro da Silva	Universidade do Estado de Santa Catarina
Ms	Kamilla	Zomkowski	Universidade do Estado de Santa Catarina
Ms	Priscilla	Geraldine Wittkopf	Leeds Beckett University
Ms	Suellen	Bitencourt da Rosa	Universidade do Estado de Santa Catarina
Dr	Fabiana	Flores Sperandio	Universidade do Estado de Santa Catarina

- 12 Funding sources/sponsors
Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed should be included.

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.

- 13 Conflicts of interest
List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

Are there any actual or potential conflicts of interest?

None known

- 14 Collaborators
Give the name, affiliation and role of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Title	First name	Last name	Organisation details
-------	------------	-----------	----------------------

Review methods

- 15 Review question(s)
State the question(s) to be addressed / review objectives. Please complete a separate box for each question.
What are the risk factors and characteristics of chronic musculoskeletal pain in female breast cancer survivors?
- 16 Searches
Give details of the sources to be searched, and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.
Data base: Embase, Pubmed, Lilacs, Cinahl, Web of science Studies published in French, English, Spanish and Portuguese. Studies published from inception until 2017.
- 17 URL to search strategy
If you have one, give the link to your search strategy here. Alternatively you can e-mail this to PROSPERO and we will store and link to it.
- I give permission for this file to be made publicly available
Yes
- 18 Condition or domain being studied
Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.
Breast cancer in women who survived breast cancer and had developed chronic musculoskeletal pain in the upper limbs and thorax.

- 19 Participants/population
Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.
Inclusion: women diagnosed, treated and who survived breast cancer. Exclusion: women with breast surgery for other reasons than breast cancer
- 20 Intervention(s), exposure(s)
Give full and clear descriptions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed
Women diagnosed, treated and who survived breast cancer with chronic musculoskeletal pain in the upper limbs and thorax.
- 21 Comparator(s)/control
Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group).
Women diagnosed, treated and who survived breast cancer but without chronic musculoskeletal pain in the upper limbs and thorax.
- 22 Types of study to be included
Give details of the study designs to be included in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, this should be stated.
observational studies
- 23 Context
Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.
- 24 Primary outcome(s)
Give the most important outcomes.
Identify the risk factors of chronic musculoskeletal pain in the upper limbs and thorax in women breast cancer survivors.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 25 Secondary outcomes
List any additional outcomes that will be addressed. If there are no secondary outcomes enter None.
We aim to find what the characteristic of chronic musculoskeletal pain in the upper limbs and thorax in women breast cancer survivors.

Give information on timing and effect measures, as appropriate.
- 26 Data extraction (selection and coding)
Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.
The studies will be screened by title and abstract by two independent and experienced researchers, later two authors will discuss which studies must be fully read, the discrepancies will be decided by a third experienced author. After the studies retrieved by the search of the databases, references of included studies will be screened in order to find further relevant studies. The informations extracted from selected studies will include: study setting; study population and participant, demographics and baseline characteristics; study methodology; outcomes and times of measurement; information for assessment of the risk of bias, limitations and suggestions for further studies. Missing data will be requested from study authors.
- 27 Risk of bias (quality) assessment
State whether and how risk of bias will be assessed, how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.
STROBE: observational studies
- 28 Strategy for data synthesis
Give the planned general approach to be used, for example whether the data to be used will be aggregate or at the level of individual participants, and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. Where appropriate a brief outline of analytic approach should be given.

We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the type of intervention, target population characteristics, type of outcome and intervention content.

- 29 Analysis of subgroups or subsets
Give any planned exploration of subgroups or subsets within the review. 'None planned' is a valid response if no subgroup analyses are planned.
None planned.

Review general information

- 30 Type and method of review
Select the type of review and the review method from the drop down list.
Systematic review

Cancer, Musculoskeletal
- 31 Language
Select the language(s) in which the review is being written and will be made available, from the drop down list. Use the control key to select more than one language.
English

Will a summary/abstract be made available in English?
Yes
- 32 Country
Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved. Use the control key to select more than one country.
England, Brazil
- 33 Other registration details
Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered together with any unique identification number assigned. If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here.
- 34 Reference and/or URL for published protocol
Give the citation for the published protocol, if there is one.
Give the link to the published protocol, if there is one. This may be to an external site or to a protocol deposited with CRD in pdf format.
- I give permission for this file to be made publicly available
Yes
- 35 Dissemination plans
Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.
Do you intend to publish the review on completion?
Yes
- 36 Keywords
Give words or phrases that best describe the review. (One word per box, create a new box for each term)
chronic pain, musculoskeletal pain, women, breast neoplasms, upper extremity, thorax.
- 37 Details of any existing review of the same topic by the same authors
Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.
- 38 Current review status
Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
Ongoing

ANEXO F - REGISTRO DA RS2 NA INTERNATIONAL PROSPECTIVE REGISTER OF SYSTEMATIC REVIEWS – PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Systematic review

1. * Review title.

Give the working title of the review, for example the one used for obtaining funding. Ideally the title should state succinctly the interventions or exposures being reviewed and the associated health or social problems. Where appropriate, the title should use the PI(E)COS structure to contain information on the Participants, Intervention (or Exposure) and Comparison groups, the Outcomes to be measured and Study designs to be included.

Manual therapy as a treatment for chronic musculoskeletal pain in female breast cancer survivors: systematic review and metanalysis

2. Original language title.

For reviews in languages other than English, this field should be used to enter the title in the language of the review. This will be displayed together with the English language title.

3. * Anticipated or actual start date.

Give the date when the systematic review commenced, or is expected to commence.

10/08/2017

4. * Anticipated completion date.

Give the date by which the review is expected to be completed.

10/01/2018

5. * Stage of review at time of this submission.

Indicate the stage of progress of the review by ticking the relevant Started and Completed boxes. Additional information may be added in the free text box provided.

Please note: Reviews that have progressed beyond the point of completing data extraction at the time of initial registration are not eligible for inclusion in PROSPERO. Should evidence of incorrect status and/or completion date being supplied at the time of submission come to light, the content of the PROSPERO record will be removed leaving only the title and named contact details and a statement that inaccuracies in the stage of the review date had been identified.

This field should be updated when any amendments are made to a published record and on completion and publication of the review.

The review has not yet started: No

Review stage	Started	Completed
Preliminary searches	No	Yes
Piloting of the study selection process	No	Yes
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	Yes
Data extraction	No	Yes
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	Yes

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Provide any other relevant information about the stage of the review here (e.g. Funded proposal, protocol not yet finalised).

6. * Named contact.

The named contact acts as the guarantor for the accuracy of the information presented in the register record.
 fabiana Pinheiro da Silva

Email salutation (e.g. "Dr Smith" or "Joanne") for correspondence:

7. * Named contact email.

Give the electronic mail address of the named contact.
 faby.pinheiro@hotmail.com

8. Named contact address

Give the full postal address for the named contact.
 Rua Pascoal Simone, 358

9. Named contact phone number.

Give the telephone number for the named contact, including international dialling code.
 4836648600

10. * Organisational affiliation of the review.

Full title of the organisational affiliations for this review and website address if available. This field may be completed as 'None' if the review is not affiliated to any organisation.
 Rua Pascoal Simone, 358

Organisation web address:

<http://www.udesc.br/>

11. Review team members and their organisational affiliations.

Give the title, first name, last name and the organisational affiliations of each member of the review team. Affiliation refers to groups or organisations to which review team members belong.

Ms fabiana Pinheiro da Silva. Universidade do Estado de Santa Catarina
 Ms Géssica Maria Moreira. Universidade do Estado de Santa Catarina
 Ms Kamilla Zomkowski. Universidade do Estado de Santa Catarina
 Dr Marcos Amaral de Noronha. La Trobe University
 Professor Fabiana Flores Sperandio. Universidade do Estado de Santa Catarina

12. * Funding sources/sponsors.

Give details of the individuals, organizations, groups or other legal entities who take responsibility for initiating, managing, sponsoring and/or financing the review. Include any unique identification numbers assigned to the review by the individuals or bodies listed.
 Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil

13. * Conflicts of interest.

List any conditions that could lead to actual or perceived undue influence on judgements concerning the main topic investigated in the review.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

None

14. Collaborators.

Give the name and affiliation of any individuals or organisations who are working on the review but who are not listed as review team members.

Fabiana Pinheiro da Silva. Rua Pascoal Simone, 358

15. * Review question.

State the question(s) to be addressed by the review, clearly and precisely. Review questions may be specific or broad. It may be appropriate to break very broad questions down into a series of related more specific questions. Questions may be framed or refined using PI(E)COS where relevant.

What is the efficacy of manual therapy as a treatment for chronic musculoskeletal pain in female breast cancer survivors?

16. * Searches.

Give details of the sources to be searched, search dates (from and to), and any restrictions (e.g. language or publication period). The full search strategy is not required, but may be supplied as a link or attachment.

Data base: PubMed, CINAHL, Web of Science, PEDro.
 Studies published in French, English, Spanish and Portuguese. Studies published from inception until 2017.

17. URL to search strategy.

Give a link to the search strategy or an example of a search strategy for a specific database if available (including the keywords that will be used in the search strategies).

Alternatively, upload your search strategy to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Yes I give permission for this file to be made publicly available

18. * Condition or domain being studied.

Give a short description of the disease, condition or healthcare domain being studied. This could include health and wellbeing outcomes.

Women treated and survivors of breast cancer.

19. * Participants/population.

Give summary criteria for the participants or populations being studied by the review. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Inclusion: Randomized controlled trials (RCTs) evaluating women diagnosed, treated, and breast cancer survivors, who developed chronic musculoskeletal pain in the upper limbs and/or chest and received some type of manual therapy for this pain. Articles published in Portuguese, English, Spanish and French, but with a title or abstract in the English language.

Exclusion: Women received some type of treatment with manual therapy, but not with the aim of treating chronic musculoskeletal pain in the upper limbs and/or chest. Review articles, meta-analysis, expanded abstract, letters to the editor, annals of congress.

20. * Intervention(s), exposure(s).

Give full and clear descriptions or definitions of the nature of the interventions or the exposures to be reviewed.

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Manual therapy as a treatment for chronic musculoskeletal pain in female breast cancer survivors.

21. * Comparator(s)/control.

Where relevant, give details of the alternatives against which the main subject/topic of the review will be compared (e.g. another intervention or a non-exposed control group). The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Other physical therapy techniques.

22. * Types of study to be included.

Give details of the types of study (study designs) eligible for inclusion in the review. If there are no restrictions on the types of study design eligible for inclusion, or certain study types are excluded, this should be stated. The preferred format includes details of both inclusion and exclusion criteria.

Randomized controlled trials (RCTs).

23. Context.

Give summary details of the setting and other relevant characteristics which help define the inclusion or exclusion criteria.

24. * Primary outcome(s).

Give the pre-specified primary (most important) outcomes of the review, including details of how the outcome is defined and measured and when these measurement are made, if these are part of the review inclusion criteria.

To verify the effectiveness of manual therapy as a treatment for chronic musculoskeletal pain in female breast cancer survivors.

Timing and effect measures

25. * Secondary outcome(s).

List the pre-specified secondary (additional) outcomes of the review, with a similar level of detail to that required for primary outcomes. Where there are no secondary outcomes please state 'None' or 'Not applicable' as appropriate to the review

None planned.

Timing and effect measures

26. Data extraction (selection and coding).

Give the procedure for selecting studies for the review and extracting data, including the number of researchers involved and how discrepancies will be resolved. List the data to be extracted.

The studies will be screened by title and abstract by two independent and experienced researchers, later two authors will discuss which studies must be fully read, the discrepancies will be decided by a third experienced author. After the studies retrieved by the search of the databases, references of included studies will be screened in order to find further relevant studies. The informations extracted from selected studies will include: study setting; study population and participant, demographics and baseline characteristics; study methodology; outcomes and times of measurement; information for assessment of the risk of bias, limitations and suggestions for further studies. Missing data will be requested from study authors.

27. * Risk of bias (quality) assessment.

State whether and how risk of bias will be assessed (including the number of researchers involved and how

PROSPERO International prospective register of systematic reviews

discrepancies will be resolved), how the quality of individual studies will be assessed, and whether and how this will influence the planned synthesis.

PEDro Scale Portuguese.

28. * Strategy for data synthesis.

Give the planned general approach to synthesis, e.g. whether aggregate or individual participant data will be used and whether a quantitative or narrative (descriptive) synthesis is planned. It is acceptable to state that a quantitative synthesis will be used if the included studies are sufficiently homogenous.

We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the type of intervention, target population characteristics, type of outcome and intervention content.

29. * Analysis of subgroups or subsets.

Give details of any plans for the separate presentation, exploration or analysis of different types of participants (e.g. by age, disease status, ethnicity, socioeconomic status, presence or absence or co-morbidities); different types of intervention (e.g. drug dose, presence or absence of particular components of intervention); different settings (e.g. country, acute or primary care sector, professional or family care); or different types of study (e.g. randomised or non-randomised).

None planned.

30. * Type and method of review.

Select the type of review and the review method from the lists below. Select the health area(s) of interest for your review.

Type of review

Cost effectiveness

No

Diagnostic

No

Epidemiologic

No

Individual patient data (IPD) meta-analysis

No

Intervention

No

Meta-analysis

No

Methodology

No

Network meta-analysis

No

Pre-clinical

No

Prevention

No

Prognostic

No

Prospective meta-analysis (PMA)

No

Qualitative synthesis

No

Review of reviews

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Service delivery

No

Systematic review

Yes

Other

No

Health area of the review

Alcohol/substance misuse/abuse

No

Blood and immune system

No

Cancer

No

Cardiovascular

No

Care of the elderly

No

Child health

No

Complementary therapies

No

Crime and justice

No

Dental

No

Digestive system

No

Ear, nose and throat

No

Education

No

Endocrine and metabolic disorders

No

Eye disorders

No

General interest

No

Genetics

No

Health inequalities/health equity

No

Infections and infestations

No

International development

No

Mental health and behavioural conditions

No

Musculoskeletal

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews

No

Neurological

No

Nursing

No

Obstetrics and gynaecology

No

Oral health

No

Palliative care

No

Perioperative care

No

Physiotherapy

No

Pregnancy and childbirth

No

Public health (including social determinants of health)

No

Rehabilitation

No

Respiratory disorders

No

Service delivery

No

Skin disorders

No

Social care

No

Tropical Medicine

No

Urological

No

Wounds, injuries and accidents

No

Violence and abuse

No

31. Language.

Select each language individually to add it to the list below, use the bin icon to remove any added in error.

English

There is an English language summary.

32. Country.

Select the country in which the review is being carried out from the drop down list. For multi-national collaborations select all the countries involved.

Brazil

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



33. Other registration details.

Give the name of any organisation where the systematic review title or protocol is registered (such as with The Campbell Collaboration, or The Joanna Briggs Institute) together with any unique identification number assigned. (N.B. Registration details for Cochrane protocols will be automatically entered). If extracted data will be stored and made available through a repository such as the Systematic Review Data Repository (SRDR), details and a link should be included here. If none, leave blank.

34. Reference and/or URL for published protocol.

Give the citation and link for the published protocol, if there is one

Give the link to the published protocol.

Alternatively, upload your published protocol to CRD in pdf format. Please note that by doing so you are consenting to the file being made publicly accessible.

Yes I give permission for this file to be made publicly available

Please note that the information required in the PROSPERO registration form must be completed in full even if access to a protocol is given.

35. Dissemination plans.

Give brief details of plans for communicating essential messages from the review to the appropriate audiences.

Do you intend to publish the review on completion?

Yes

36. Keywords.

Give words or phrases that best describe the review. Separate keywords with a semicolon or new line. Keywords will help users find the review in the Register (the words do not appear in the public record but are included in searches). Be as specific and precise as possible. Avoid acronyms and abbreviations unless these are in wide use.

37. Details of any existing review of the same topic by the same authors.

Give details of earlier versions of the systematic review if an update of an existing review is being registered, including full bibliographic reference if possible.

38. * Current review status.

Review status should be updated when the review is completed and when it is published.
 Please provide anticipated publication date

Review_Ongoing

39. Any additional information.

Provide any other information the review team feel is relevant to the registration of the review.

40. Details of final report/publication(s).

This field should be left empty until details of the completed review are available.

Give the link to the published review.