Scrambler Therapy no Controle da Dor Oncológica Crônica: Revisão Integrativa da Literatura

doi: https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n1.1656

Scrambler Therapy for the Management of Chronic Oncologic Pain: Integrative Literature Review Scrambler Therapy para el Manejo del Dolor Oncológico: Revisión Integradora de la Literatura

Laura Ferreira de Rezende¹; Vanessa Fonseca Vilas Boas²; Regiane Luz Carvalho³; Juliana Lenzi⁴

RESUMO

Introdução: A Scrambler therapy é uma nova e não invasiva modalidade de eletroanalgesia com a intenção de organizar a má adaptação dos sinais elétricos de nervos periféricos. Objetivo: Avaliar o benefício clínico da Scrambler therapy no controle de intensidade da dor em pacientes oncológicos. Método: Revisão da literatura conforme a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) nas bases de dados eletrônicas LILACS, PEDro, SciELO e PubMed. Foram combinados aleatoriamente os descritores: "Scrambler therapy", "cancer", "pain", assim como o uso dos operadores booleanos AND e OR, em português, inglês e espanhol, sem limite de tempo. Resultados: Foram incluídos 15 estudos que, após avaliação crítica, demonstraram benefício clínico na redução na intensidade da dor. A Scrambler therapy é baseada em cinco neurônios artificiais controlados por um algoritmo otimizado para fornecer segurança e eficácia. O hardware recebe informações do algoritmo que cria as sequências de caracteres "não-dor" e as processa, transformando-as em fluxos potenciais de ação sintéticos (isto é, criados pela tecnologia) funcionalmente compatíveis com os potenciais endógenos. Conclusão: Os resultados positivos encontrados nos estudos preliminares com a Scrambler therapy indicam benefícios no controle da dor oncológica.

Palavras-chave: neoplasias; estimulação elétrica nervosa transcutânea; manejo da dor; dor do câncer/terapia; dor crônica.

ABSTRACT

Introduction: Scrambler therapy is a novel, non-invasive pain modifying technique that utilizes transcutaneous electrical stimulation of pain fibers with the intent of re-organizing maladaptive signaling pathways. Objective: Evaluate the benefits of Scrambler therapy to manage the intensity of pain in oncologic patients. Method: Integrative literature review based on Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) in the electronic databases LILACS, PEDro, SciELO and PubMed. The descriptors "Scrambler therapy", "cancer", "pain" were randomly combined in addition to the Boolean operators AND, OR in Portuguese, English and Spanish with no time limitation. Results: For this review, 15 articles were found relevant. The Scrambler therapy machine is based on 5 artificial neurons controlled by an optimized algorithm to provide safety and effectiveness. The hardware receives information from the algorithm that creates the strings of "non-pain," and processes them by transforming into potential flows of synthetic action (i.e. created by technology) functionally compatible with endogenous flows. Pain scrambler therapy had a potential to decrease pain in cancer patients. **Conclusion:** The positive findings from preliminary studies with Scrambler therapy endorses the benefits this device provides to manage oncologic pain.

Key words: neoplasms; transcutaneous electric nerve stimulation; pain management; cancer pain/therapy; chronic pain.

DECHMEN

Introducción: Scrambler therapy es una modalidad nueva y no invasiva de electroanalgesia con la intención de organizar la pobre adaptación de las señales eléctricas de los nervios periféricos. Objetivo: Estudiar si la Scrambler therapy influye en la intensidad del dolor en pacientes con cáncer. Método: Revisión integradora de la Literatura según la Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), mediante búsqueda realizada en las bases de datos LILACS, PEDro, SciELO y PubMed, utilizando las palabras clave "terapia Scrambler", "cáncer", "dolor", así como el uso de los operadores booleanos AND y OR, en portugués, inglés y español, sin límite de tiempo. Resultados: Se incluyeron 15 artículos relevantes para la revisión, que muestran una reducción en la intensidad del dolor. La Scrambler therapy se basa en cinco neuronas artificiales controladas por un algoritmo optimizado para proporcionar seguridad y eficacia. El hardware recibe información del algoritmo que crea las cadenas de "no dolor" y las procesa transformándolas en flujos de potenciales de acción sintéticos (es decir, creados por la tecnología) funcionalmente compatibles con los endógenos. Conclusión: Los resultados positivos encontrados en los estudios preliminares con la Scrambler therapy indican beneficios en el control del dolor por cáncer.

Palabras clave: neoplasias; estimulación eléctrica transcutánea del nervio; manejo del dolor; dolor en cáncer/terapia; dolor crónico.

⁴Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas (SP), Brasil. E-mail: julenzi97@gmail.com. Orcid iD: https://orcid.org/0000-0002-9454-0440 **Endereço para correspondência:** Laura Ferreira de Rezende. Largo Engenheiro Paulo de Almeida Sandeville, 15 - Vila Westin. São João da Boa Vista (SP), Brasil. CEP 13870-377. E-mail: rezendelaura@hotmail.com



^{1.2.3} Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino (Unifae), Curso de Fisioterapia. São João da Boa Vista (SP), Brasil. E-mail: rezendelaura@hotmail.com; vanessa.boas@prof.fae.br; regiane.carvalho@prof.fae.br. Orcid iD: https://orcid.org/0000-0002-3714-1558; Orcid iD: https://orcid.org/0000-0002-0675-4781; Orcid iD: https://orcid.org/0000-0003-2948-8903

INTRODUÇÃO

A dor crônica é um grande desafio para os profissionais de saúde. A queixa de dor crônica já é considerada um dos maiores problemas de saúde pública. Além de difícil controle, apresenta uma alta prevalência, assim como um alto-custo no tratamento. Foi verificada uma taxa de acometimento em aproximadamente 100 milhões de pessoas nos Estados Unidos, sendo responsável por um gasto de US\$ 635 bilhões anuais. Na Europa, em 19% da população adulta, o correspondente a 140 milhões de pessoas, a queixa de dor crônica já é considerada o maior problema de saúde pública do continente. Mais de 70% dos pacientes com câncer têm dor e, em mais de 50% dos casos, são inadequadamente tratados¹.

Atualmente, o algoritmo do tratamento da dor e da neuropatia periférica em pacientes oncológicos está em constante fluxo. A *Scrambler therapy* é uma nova tecnologia de eletroanalgesia baseada no uso de neurônios artificiais. A teoria de funcionamento difere completamente da teoria das comportas. O mecanismo de ação é a transmissão de um estímulo de "não-dor" produzido artificialmente e transmitido por meio de fibras C².

Ao contrário de uma corrente elétrica nervosa transcutânea (TENS), que ativa o sistema nervoso por intermédio da quantidade de impulsos elétricos transmitidos pelas fibras alfa e beta com o objetivo de inibir a dor, na *Scrambler therapy*, o elemento qualitativo do impulso elétrico é fundamental. Esses elementos são informações neurofisiológicas codificadas, não bastando apenas inibir a dor, mas transformar a informação de dor em informação de "não-dor"³.

A informação é o ponto central do controle da plasticidade do sistema de dor, tanto na gênese da cronicidade (induzido pela informação endógena da dor repetida ao longo do tempo), quanto na sua regressão (induzida pela informação artificial de não dor repetida ao longo do tempo). A proposta é não inibir a transmissão da dor, que, por si só, é transitória, mas transformar a informação de dor em "não-dor". A expectativa teórica é o imediato e completo efeito analgésico, retornando à resposta fisiológica normal após um ou mais ciclos de tratamento².

O objetivo da *Scrambler therapy* é a redução da complexidade do sinal elétrico da dor por meio da inteligência artificial. O equipamento da *Scrambler therapy* é composto por cinco neurônios artificiais otimizados por algoritmos para garantir a eficácia e a segurança. Um neurônio típico recebe, processa e transmite a informação. Um neurônio artificial produzido pela *Scrambler therapy* tem essas mesmas funções, só que controladas por *hardware* e *software* sintetizados para o controle da dor⁴.

A informação é sintetizada pela *Scrambler therapy* a partir de 16 diferentes tipos de potenciais de ação com variações geométricas, gerando 256 combinações, bem similares às endógenas, que produzem diferentes percepções dependendo da modulação escolhida. O algoritmo muda dinamicamente o tipo de informação de "não-dor" na tentativa de alcançar a imediata e completa analgesia, causando a modulação do sistema álgico com altos níveis de segurança e eficácia a longo prazo².

Dentro desse contexto, este estudo teve como objetivo avaliar se a *Scrambler therapy* influencia a intensidade da dor em pacientes oncológicos.

MÉTODO

Revisão integrativa a partir de levantamento bibliográfico de artigos científicos originais publicados sobre a Scrambler therapy em pacientes oncológicos, na base de dados LILACS, PEDro, SciELO e PubMed. Foram combinados aleatoriamente os descritores: "Scrambler therapy", "cancer", "pain" em português, inglês e espanhol. Foram incluídos todos os artigos que utilizaram a Scrambler therapy em pacientes oncológicos, independente do desenho de estudo. Como estratégia de busca, foi utilizado o operador booleano AND entre os descritores supracitados. Os artigos foram analisados pelo título e pelo resumo para obtenção de estudos pertinentes e relevantes para o trabalho, portanto, como critérios de inclusão para a revisão, foram selecionados apenas os artigos originais que respondiam à pergunta norteadora deste estudo: a Scrambler therapy influencia o controle da dor oncológica crônica? Artigos de revisão foram excluídos. A busca dos artigos foi realizada em dezembro de 2020. Todos os artigos originais encontrados foram incluídos. Não foi determinada uma data de corte em razão da baixa quantidade de estudos disponíveis sobre o tema.

RESULTADOS

Foram encontrados 78 artigos científicos originais. Após a exclusão por duplicidade e avaliação pelos dois revisores, foram considerados elegíveis 15 artigos relacionados ao tema proposto (Figura 1). A descrição dos estudos encontrados consta na Tabela 1.

DISCUSSÃO

O uso da *Scrambler therapy* diminui significativamente a intensidade da dor em pacientes oncológicos, inclusive alcançando a redução de uso de opioides e de morfina. Importante ressaltar que não foi observado efeito colateral nos estudos realizados. Nenhum artigo com acompanhamento de pacientes foi descartado. E nenhum

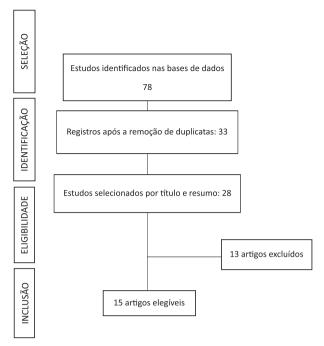


Figura 1. Fluxograma da busca de artigos nas bases de dados eletrônicas

deles apresentou eventos adversos, mostrando que a técnica é 100% eficiente.

A Scrambler therapy é aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA)². Está indicada para lesões nervosas estáveis que provoquem dor crônica. Uma de suas vantagens é a não acomodação do estímulo elétrico. A Scrambler therapy provoca uma sensação bem tolerável, chegando a ser agradável, como uma massagem, sensação esta atribuída ao estímulo tátil das fibras C².

Para que os resultados sejam alcançados é fundamental que haja integridade nervosa. O posicionamento dos eletrodos deve ser cuidadosamente realizado e guiado pelo *feedback* do paciente. É importante que não haja alterações e/ou interrupções ao longo do trajeto do nervo, capazes de prejudicar a conversão da informação artificial em estímulo de "não-dor". O uso de drogas analgésicas pode confundir a percepção da dor e guiar incorretamente a colocação dos eletrodos. Já o uso de drogas anticonvulsivantes inibe o funcionamento da *Scrambler therapy* e o de relaxantes musculares diminui seu efeito². Dois estudos acompanharam o uso de medicação

Tabela 1. Descrição dos estudos encontrados

Autor	Amostra	Tempo de intervenção	Resultado
Marineo ³	11 pacientes oncológicos em cuidados paliativos	1 vez ao dia, por 45 minutos, por 10 dias	Redução do uso de opioides pela melhora da dor (p<0,0001)
Lee ⁵	1 paciente com linfedema secundário ao câncer de mama	1 vez ao dia, por 45 minutos, por 10 dias	Redução de 6 pontos na EVA, sem aumento do volume do membro
Smith et al.6	3 pacientes com síndrome da dor pós-mastectomia	1vez ao dia, por 45 minutos, por 10 dias	Redução significativa da dor na EVA nos 3 casos
Tomasello et al. ⁷	9 adolescentes com câncer e NPIQ	1 vez ao dia, por 45 minutos, por 10 dias	Redução significativa da dor. Alguns pacientes precisaram de sessões adicionais
Notaro et al.8	25 pacientes oncológicos paliativos (metástases ósseas e viscerais)	1 vez ao dia, por 30-40 minutos, por 10 dias	Todos os pacientes melhoraram mais do que 50% (8,4 para 2,9). Tempo de controle da dor 7,7 (5,3) semanas. Tempo de sono 4,4 ± 1,2 para 7,5 ± 1,1
Pachman et al. ⁹	37 pacientes com câncer e NPIQ	1 vez ao dia, por 30 minutos, por 10 dias	Houve redução de 53% no score da dor; 44% na redução da hiperestesia e 37% na redução da dormência. O benefício permaneceu após 10 semanas
Kashyap et al. ¹⁰	20 pacientes oncológicos com dor óssea ou NPIQ maior do que 4 na EVA	-	Melhora da dor em todos os dias de aplicação e após 2 semanas de follow-up (p<0,001)

continua

Tabela 1. continuação

Autor	Amostra	Tempo de intervenção	Resultado
Loprinzi et al. ¹¹	Ensaio clínico randomizado com 25 pacientes com NPIQ em cada grupo (Scrambler x TENS)	1 vez ao dia, por 30 minutos, por 10 dias	Melhora significativa da dor
Park et al. ¹²	1 adolescente com NPIQ por leucemia	1 vez ao dia, por 40 minutos, por 4 dias	Desaparecimento da dor após redução significativa após as aplicações. Manutenção da analgesia após 4 semanas
Lee et al. ¹³	20 pacientes oncológicos com dor óssea ou NPIQ ou dor neuropática pós-operatória	_	Redução do uso de opioides pela melhora significativa da dor
Coyne et al. ¹⁴	39 pacientes com NPIQ com EVA >5	1 vez ao dia, por 45 minutos, por 10 dias	Redução significativa da dor (p<0,0006)
Ricci et al. ¹⁵	Estudo prospectivo com 73 pacientes com dor crônica refratária ao tratamento (40 com diversos tipos de câncer e 33 controles)	1 vez ao dia, por 45 minutos, por 10 dias	Após 10 dias de tratamento, houve redução de 74% da dor (p<0,0001). 81% dos pacientes relataram manutenção da analgesia pós 2 semanas (p<0,0001)
Kashyap et al. ¹⁶	40 pacientes com dor crônica por câncer torácico, e de cabeça e pescoço, em uso de morfina e tramal	1 vez ao dia, por 40 minutos, por 10 dias	Houve diminuição da dor após o 3° dia (p<0,0001). Houve diminuição do uso de morfina após o 7° dia (p<0,05)
Smith et al. ¹⁷	16 pacientes com NPIQ que fizeram uso de taxanes, derivados da platina e bortezomibe	1 vez ao dia, por 60 minutos, por 14 dias	Redução significativa da dor (p<0,0001)
Childs et al. ¹⁸	50 pacientes com NPIQ	1 vez ao dia, por 60 minutos, por 14 dias	Melhora de mais de 60% da dor em mais de 50% dos pacientes

Legendas: EVA = Escala visual analógica; NPIQ = Neuropatia periférica induzida pela quimioterapia; TENS = Corrente elétrica nervosa transcutânea.

e observaram a redução do uso da morfina e de opioides, mas o uso de drogas que possam inibir o efeito da *Scrambler therapy* não foi controlado.

Estudos com a *Scrambler therapy* em pacientes não oncológicos com dor crônica também podem ser encontrados. Todos evidenciam resultados satisfatórios no controle da dor¹⁹⁻²³. O uso da *Scrambler therapy* pode contribuir para o controle da dor oncológica. É uma terapia nova, ainda não comercializada no Brasil, mas com efeitos benéficos apontados por vários ensaios clínicos randomizados. Há um padrão do uso da *Scrambler therapy*, sendo de uso diário, entre 30 e 60 minutos, por dez a 14 dias. O seu uso está indicado para pacientes com neuropatia periférica induzida pela quimioterapia e na redução do uso de analgésicos para o controle da dor crônica, mas estudos com seguimento mais longo precisam ser realizados.

O presente artigo está lançando luz a um novo recurso, ainda pouco conhecido, com a sua publicação

em língua portuguesa, para que os profissionais de saúde possam se apropriar desse conhecimento, ao contrário de outros equipamentos eletrofísicos, quando é possível determinar a frequência, o tempo de duração de pulso e a intensidade. Com a utilização da *Scrambler therapy*, o *hardware* recebe a informação de "não-dor" que o algoritmo criou e a transforma em potencial de ação artificial, funcionalmente compatível com o sistema endógeno, tendo como resultado um sinal calibrado para sincronizar com os receptores superficiais das fibras C, que vão passar a propagar o sinal elétrico artificial². Essa é uma mudança de perspectiva sobre como são usados os agentes eletrofísicos no controle da dor em pacientes oncológicos.

Estudos com acompanhamento clínico na população brasileira e com seguimento mais longos são necessários, assim como a possibilidade de autorização em território brasileiro do uso da *Scrambler therapy*. Para tanto, é preciso que os profissionais de saúde conheçam a *Scrambler therapy*, propósito deste artigo de revisão.

CONCLUSÃO

Apesar da necessidade de realização de ensaios clínicos randomizados controlados, a *Scrambler therapy* parece ser um recurso muito promissor no controle da dor em pacientes oncológicos. A utilização da inteligência artificial para eletroanalgesia apresenta-se como uma inovação tecnológica a ser considerada pelos profissionais da saúde. A ausência do equipamento no Brasil, o alto custo no exterior e a necessidade de capacitação dos profissionais são empecilhos para que o seu uso seja disseminado.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e/ ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

- 1. Neufeld NJ, Elnahal SM, Alvarez RH. Cancer pain: a review of epidemiology, clinical quality and value impact. Future Oncol. 2017;13(9):833-41. doi: https://doi.org/10.2217/fon-2016-0423
- 2. Marineo G. Inside the Scrambler therapy, a noninvasive treatment of chronic neuropathic and cancer pain: from the gate control theory to the active principle of information. Integr Cancer Ther. 2019;18:1534735419845143. doi: https://doi.org/10.1177/1534735419845143
- 3. Marineo G. Untreatable pain resulting from abdominal cancer: new hope from biophysics? JOP. 2003;4(1):1-10. Cited in: PubMed; PMID 12555009.
- 4. Sabato AF, Marineo G, Gatti A. Scrambler therapy. Minerva Anestesiol. 2005;71(7-8):479-82. Cited in: PubMed; PMID 16012423.
- Lee JS. Efficacy of Scrambler therapy on breast cancerrelated lymphedema. J Phys Ther Sci. 2018;30(11):1370-1. doi: https://doi.org/10.1589/jpts.30.1370
- Smith T, Cheville AL, Loprinzi CL, et al. Scrambler therapy for the treatment of chronic post-mastectomy pain (cPMP). Cureus. 2017;9(6):e1378. doi: https:// doi.org/10.7759/cureus.1378
- 7. Tomasello C, Pinto RM, Mennini C, et al. Scrambler therapy efficacy and safety for neuropathic pain correlated with chemotherapy-induced peripheral neuropathy in

- adolescents: a preliminary study. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(7):e27064. doi: https://doi.org/10.1002/pbc.27064
- 8. Notaro P, Dell'Agnola CA, Dell'Agnola AJ, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for pain induced by bone and visceral metastases and refractory to standard therapies. Support Care Cancer. 2016;24(4):1649-54. doi: https://doi.org/10.1007/s00520-015-2952-x
- Pachman DR, Weisbrod BL, Seisler DK, et al. Pilot evaluation of Scrambler therapy for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Support Care Cancer. 2015;23(4):943-51. doi: https://doi. org/10.1007/s00520-014-2424-8
- Kashyap K, Joshi S, Vig S, et al. Impact of Scrambler therapy on pain management and quality of life in cancer patients: a study of twenty cases. Indian J Palliat Care. 2017;23(1):18-23. doi: https://doi.org/10.4103/0973-1075.197948
- 11. Loprinzi C, Le-Rademacher JG, Majithia N, et al. Scrambler therapy for chemotherapy neuropathy: a randomized phase II pilot trial. Support Care Cancer. 2020;28(3):1183-97. doi: https://doi.org/10.1007/s00520-019-04881-3
- 12. Park HS, Kim WJ, Kim HG, et al. Scrambler therapy for the treatment of neuropathic pain related to leukemia in a pediatric patient: a case report. Medicine (Baltimore). 2017;96(45):e8629. doi: https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008629
- 13. Lee SC, Park KS, Moon JY, et al. An exploratory study on the effectiveness of "Calmare therapy" in patients with cancer-related neuropathic pain: a pilot study. Eur J Oncol Nurs. 2016;21:1-7. doi: https://doi.org/10.1016/j.ejon.2015.12.001
- 14. Coyne PJ, Wan W, Dodson P, et al. A trial of Scrambler therapy in the treatment of cancer pain syndromes and chronic chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2013;27(4):359-64. doi: https://doi.org/10.3109/15360288.2013.847519
- 15. Ricci M, Fabbri L, Pirotti S, et al. Scrambler therapy: what's new after 15 years? The results from 219 patients treated for chronic pain. Medicine (Baltimore). 2019;98(2):e13895. doi: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013895
- 16. Kashyap K, Singh V, Mishra S, et al. The efficacy of Scrambler therapy for the management of head, neck and thoracic cancer pain: a randomized controlled trial. Pain Physician. 2020;23(5):495-506. Cited in: PubMed; PMID 32967392.
- 17. Smith TJ, Coyne PJ, Parker GL, et al. Pilot trial of a patient-specific cutaneous electrostimulation device (MC5-A Calmare®) for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. J Pain Symptom Manage. 2010;40(6):883-91. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2010.03.022

- 18. Childs DS, Le-Rademacher JG, McMurray R, et al. Randomized trial of Scrambler therapy for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: crossover analysis. J Pain Symptom Manage. 2021;61(6):1247-53. doi: https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2020.11.025
- 19. Majithia N, Smith TJ, Coyne PJ, et al. Scrambler therapy for the management of chronic pain. Support Care Cancer. 2016;24(6):2807-14. doi: https://doi.org/10.1007/s00520-016-3177-3
- 20. Starkweather AR, Coyne P, Lyon DE, et al. Decreased low back pain intensity and differential gene expression following calmare*: results from a double-blinded randomized sham-controlled study. Res Nurs Health. 2015;38(1):29-38. doi: https://doi.org/10.1002/nur.21632
- 21. Ghatak RK, Nandi SN, Bhakta A, et al. Prospective study of application of biological communication (cybernatics) in management of chronic low back pain--a preliminary report. Nepal Med Coll J. 2011;13(4):257-60. Cited in: PubMed; PMID 23016475.
- 22. Smith TJ, Marineo G. Treatment of postherpetic pain with Scrambler therapy, a patient-specific neurocutaneous electrical stimulation device. Am J Hosp Palliat Care. 2018;35(5):812-3. doi: https://doi.org/10.1177/1049909113494002
- 23. Moon JY, Kurihara C, Beckles JP, et al. Predictive factors associated with success and failure for calmare (Scrambler) therapy: a multicenter analysis. Clin J Pain. 2014;31:750-56. doi: https://doi.org/10.1097/AJP.00000000000000155

Recebido em 16/3/2021 Aprovado em 8/6/2021