

Avaliação da Eficiência de Dispositivo de Redução de Cargas Iônicas para câimbras Decorrentes da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (CIPN) e/ou tratamentos que provoquem excesso de íons nos músculos e mudanças bruscas de PH: "Ensaio Clínico Duplo-cego e Randomizado"

Sodré, GBN; Siman, HLHB; Queiroz,GS

Sodré Gonçalves de Brito Neto¹

¹ Pesquisador independente nas áreas de biotecnologia, farmácia e medicina na Universidade Federal de Goiás (UFG) Brasil. E-mail: cancerlinfocito@gmail.com

Hector Lutero Honorato de Brito Siman^{II}

^{II} Biomédico da UNI-BH com especialidade biologia molecular. E-mail: hector.lutero.siman@gmail.com

Geraldo Silva Queiroz^{III}

^{III} Médico, mastologista do Hospital do câncer Araújo Jorge. E-mail: gqueiz@yahoo.com.br

CAAE: 65241622.4.0000.0031

PARECER CONSUBSTANCIADO: 5.790.355

The screenshot displays the 'DETALHAR PROJETO DE PESQUISA' page on the Plataforma Brasil website. The page is titled 'DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA' and contains the following information:

- Título da Pesquisa:** Avaliação da Eficiência de Dispositivo de Redução de Cargas Iônicas para Câimbras Decorrentes da Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (CPI) e/ou tratamentos que provoquem excesso de íons nos músculos e mudanças bruscas de PH: "Ensaio Clínico Duplo-cego e Randomizado"
- Pesquisador Responsável:** Geraldo Silva Queiroz
- Área Temática:** Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;
- Versão:** 2
- CAAE:** 65241622.4.0000.0031
- Submetido em:** 13/07/2023
- Instituição Proponente:** ASSOCIAÇÃO DE COMBATE AO CÂNCER EM GOIÁS
- Situação da Versão do Projeto:** Aprovado
- Localização atual da Versão do Projeto:** Pesquisador Responsável
- Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

Below the project details, there is a section for 'DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA' with a table listing various documents such as 'Versão em Tramitação (E2) - Versão 3', 'Emenda (E2) - Versão 3', 'Currículo dos Assistentes', and 'Documentos do Projeto'. A 'Comprovante de Recepção' stamp is visible on the right side of the page.

Resumo:

Avaliamos neste ensaio clínico duplo cego e randomizado, a eficiência do produto denominado **"Almofada Magicramp® Redutora de Neuropatia Periférica" (ALMAG-RNCP)** que propôs reduzir câimbras por meio de eliminação de excesso de cargas iônicas eletrostáticas. ALMAG-RNCP foi testada entre em pacientes com câimbras causadas pela quimioterapia, imunoterapia e radioterapia, cujas medicações ou protocolos de tratamento gerassem efeitos colaterais tendo por característica o excesso de prótons, ou mudança brusca de PH; pacientes com histórico de câimbras como efeitos colaterais destes tratamentos, como radioterapias que ao matarem muitas células cancerosas aumentam a concentração de prótons facilitando o desencadeamento da câibra (hipotetizamos que seja devido deixar mais próximo ou ultrapassar o limite do impulso de ação muscular). Foi verificado que quimioterápicos contendo platina, taxanos, epotilonas, alcalóides da vinca, bortezomibe, apresentam "reações à infusão" (IRs) e neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN). Tais efeitos colaterais muitas vezes exigem que se diminua a dose, ou se interrompa os tratamentos quimioterápicos. Mesmo após o término de seções de quimioterapia, radio e imuno, tais efeitos adversos muitas vezes perseveram e diminuem a qualidade de vida e sobrevida após o tratamento, representando assim o aumento de comorbidades, que poderão estar ligadas principalmente a diminuição da qualidade do sono reparador, fundamental para a boa atuação imunológica, aumento de inflamações não moduladas e generalizadas, aumentando a dor, e outros efeitos correlatos. Referenciamos trabalhos que destacam que tais reações CIPN ocorrem em todos os pacientes que receberam altas doses. Observamos que o mecanismo eletroquímico das câimbras, que identificamos se relacionar muitas das vezes ao acúmulo de cargas iônicas nos músculos, faz com que possa se disparar mais facilmente o impulso de ação, ultrapassando o limiar de potencial de ação, gerando com maior propensão e maior frequência, a contração muscular, acompanhado de insuficiência de mecanismos eletroquímicos de relaxamento do músculo devido ao desequilíbrio iônico presente. Diversos expedientes medicamentosos e/ou terapêuticos buscam tratar e/ou prevenir tais CIPN e testamos neste projeto 40 pacientes, a tecnologia da almofada Magicramp® que prometeu descarregar e diminuir cargas iônicas, com o objetivo de que o potencial de ação pudesse diminuir e/ou estivesse com menor predisposição e propensão a contração muscular, gerada pela carga eletrostática advinda de quimioterápicos, imunoterápicos, uremia, e mudanças bruscas de PH; bem como metabolismos eletroquímicos ligados, insuficientes para o relaxamento do músculo. Pesquisamos ainda o tipo de dor das câimbras geradas pelos medicamentos quimioterápicos, para tentar distingui-la de outras fontes várias fontes causadoras, bem como elucidar mecanismos semelhantes e dessemelhantes a este sintoma, que foi classificado como doença pelo CID10 com os códigos 67.2 (câimbras devido ao calor) e 25.2, para que o médico possa distinguir mais o diagnóstico e a solução mais específica possível.

Resultados:

O estudo envolveu 40 participantes no uso do dispositivo ALMAG-RNCP, mas 11 (27,5%) não continuaram no processo de pesquisa, divididos em quatro categorias; falecimento; perda da comunicação; mudança do tratamento e interrupção do tratamento.

Para os pacientes que desistiram por motivo da mudança do tratamento, foi observado que a mudança do método quimioterápico, reduziu as câimbras tornando não necessária a utilização do ALMAG-RNCP. Dos pacientes que interromperam o tratamento de quimioterapia, automaticamente não estavam mais disponíveis para prosseguir com a utilização do produto, seja por desistência, levando tais pacientes a não necessitarem mais da utilização do produto, uma vez que não sofriam com as câimbras.

Dos 29 participantes restantes, randomizados para o grupo de tratamento (GT) ou grupo controle (GC), 11 indivíduos no grupo GT apresentaram um resultado verdadeiro positivo, evidenciando a eficácia do produto em reduzir as câimbras. No entanto, 14 indivíduos no grupo GC tiveram

resultados de falso negativo, indicando ausência de efeito do placebo. Além disso, 2 participantes do grupo GC relataram melhorias, mesmo recebendo o placebo, resultando em falso positivo e 2 indivíduos no grupo GT obtiveram um resultado verdadeiro negativo, indicando, nestes casos, a ineficácia do uso do produto.

A análise da eficácia do ALMAG-RNCP revelou uma resposta positiva em 11 pacientes do grupo de tratamento, indicando uma taxa de verdadeiro positivo de 37,9% (11 de 29). Contudo, observou-se a presença de resultados falsos positivos no grupo controle e verdadeiros negativos no grupo de tratamento, sugerindo uma variação na resposta dos participantes ao produto. Isso pode ser melhor avaliado através do cálculo do Valor Preditivo, que valida a previsão da eficácia real do produto.

O Valor Preditivo (VP) é a capacidade de um teste ou modelo preditivo identificar corretamente verdadeiros positivos e verdadeiros negativos em relação a um determinado evento ou condição. A análise do Valor Preditivo dos testes em pacientes que utilizaram o ALMAG-RNCP revelou um VPP de 84,6% e um VPN de 12,5%. **Isso indica que 84,6% experimentaram uma redução real das câimbras ao utilizar o produto, enquanto 12,5% não observaram essa redução ao usar o ALMAG-RNCP.**

Conclusões e Importância: Os resultados sugerem uma eficácia parcial do ALMAG-RNCP na redução de câimbras, como evidenciado pelos verdadeiros positivos no grupo de tratamento. No entanto, a presença de falsos positivos e verdadeiros negativos pode ser explicada por fatores externos ou internos que possam ter interferido nos resultados. Não seguir as instruções corretas de utilização do produto ou um ambiente altamente estressante e desgastante para os pacientes podem ter influenciado nas respostas ao questionário, levando a resultados verdadeiros negativos. Além disso, em relação aos falsos positivos, é possível considerar o efeito placebo ou a mudança de medicamentos ao longo do tratamento, o que pode modular diferentes reações, aumentando ou diminuindo as câimbras. Investigações adicionais com amostras maiores e ensaios clínicos robustos são necessários para compreender completamente o potencial terapêutico do ALMAG-RNCP no tratamento de câimbras.

Margem de Erro:

Margem de erro ≈ 0.1384 para índice de confiança de 1,96, isto é 95% de confiança.

Valor P: 0.0001

Utilizando o teste exato de Fisher.

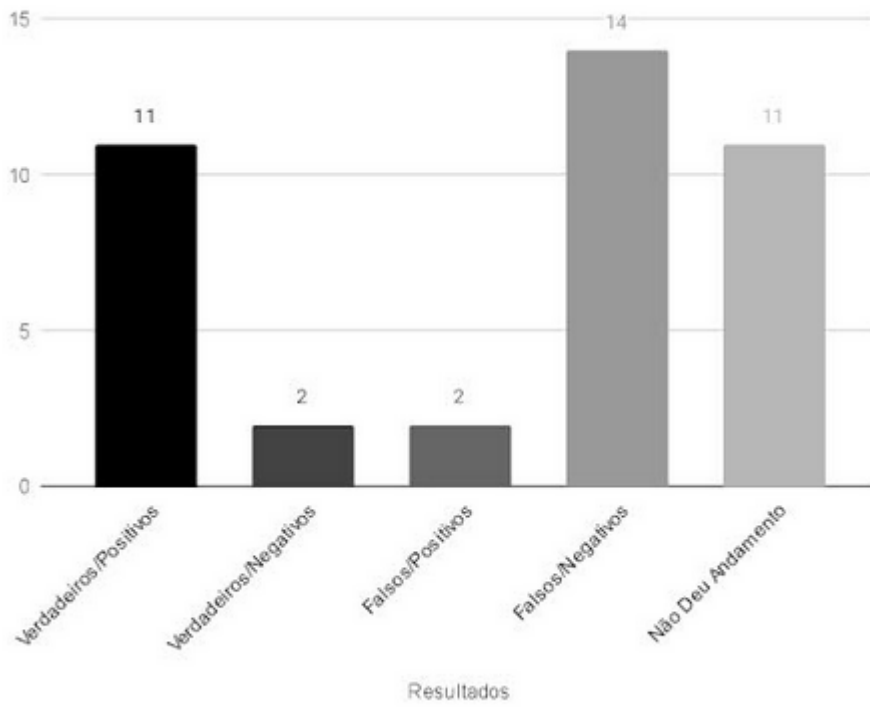
Easy Fisher Exact Test Calculator (Calculadora de teste exato Fisher fácil)

Results

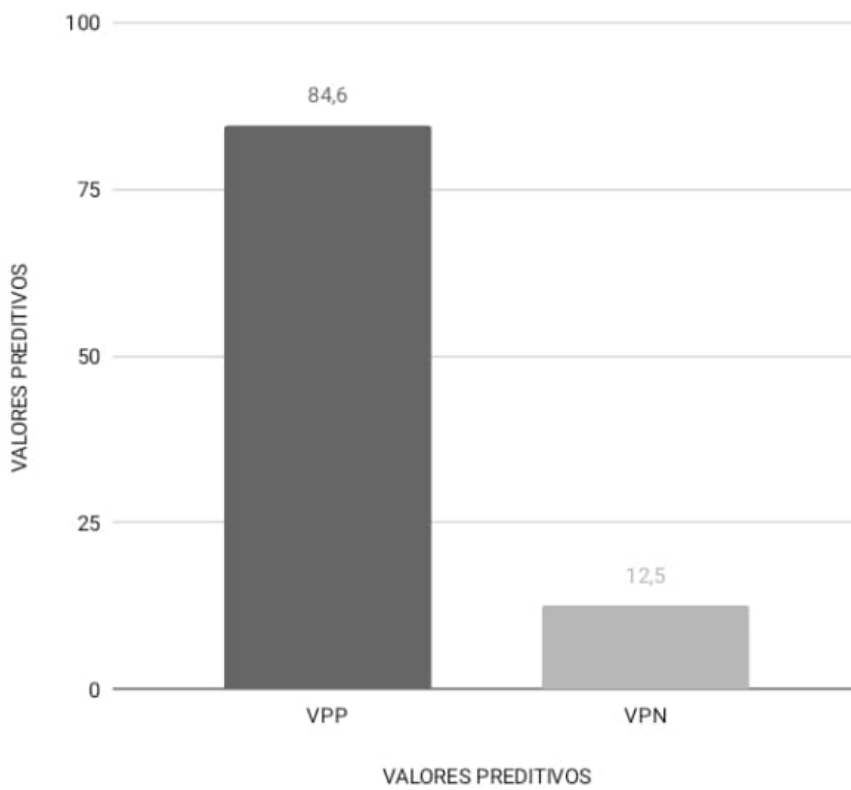
	Tratamento	Controle	<i>Marginal Row Totals</i>
Verdadeiros Positivo	11	2	13
Falsos Positivos	2	14	16
<i>Marginal Column Totals</i>	13	16	29 (Grand Total)

The Fisher exact test statistic value is 0.0001. The result is significant at $p < .05$.

TESTES CLÍNICOS GERAIS (VALORES ABSOLUTOS)



VALORES PREDITIVOS (%)



Aprovação Ética:

Este estudo foi conduzido de acordo com os princípios da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da ACCG (Associação de Combate ao Câncer em Goiás) (Número de Aprovação CONEP - CAAE: 65241622.4.0000.0031). Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito antes de participar do estudo.

Processo de Revisão Ética:

O protocolo do estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em 03/07/2023, e a aprovação foi concedida em 06/12/2022. Quaisquer recomendações ou modificações solicitadas pelo comitê foram devidamente incorporadas ao protocolo antes do início do estudo.

Consentimento Informado:

Antes de participar do estudo, todos os participantes receberam explicações detalhadas sobre os objetivos, procedimentos e possíveis riscos envolvidos. O consentimento informado foi obtido de forma escrita de todos os participantes.

Foram aleatoriamente selecionados 40 pacientes e sorteados para comporem dois grupos com 15 indivíduos cada. O Grupo Intervenção (GT) utilizou almofada com tecnologia de diminuição de carga iônica. O Grupo Controle (GC) utilizou almofada mascarada sem tecnologia de diminuição de carga iônica para o tratamento de câimbras nas panturrilhas decorrentes de CIPN. Cada paciente foi submetido a testes de carga eletrostática nas panturrilhas, avaliações relacionadas à dor, câimbra e qualidade de vida. Os acompanhantes e pacientes foram instruídos a colocarem a almofada 15 minutos nas costas antes de dormir e deixar as mesmas debaixo do leçol debaixo das panturrilhas ou membros inferiores. Cada paciente foi submetido a avaliações relacionadas à dor (escalas de dor de McGill), e a um questionário sobre câimbra desenvolvidos pelos pesquisadores. O Questionário de Dor de McGill é considerado o melhor instrumento para caracterizar e discernir os componentes afetivo, sensitivo e avaliativo da dor, quando se pretende obter informações qualitativas e quantitativas a partir de descrições verbais. É composto por quatro grupos: sensitivo-discriminativo, afetivo-motivacional, cognitivo-avaliativo e miscelânea, com diversos descritores que caracterizam a dor. Para avaliação da câimbra, foi desenvolvido um questionário pelos próprios autores, contendo questões sobre o local, a intensidade e a frequência das câimbras e o período de manifestação. Os pacientes foram orientados a utilizar a almofada com ou sem tecnologia de íons principalmente logo após tratamentos provocadores das mesmas. Após esse período, os participantes foram questionados por app whatsapp a respeito dos resultados. Os pacientes que receberam placebo, ganharam ao final do estudo, almofada com a tecnologia Magicramp® como presente.

Cegamento

Com cartazes aprovados pelo CONEP houve recrutamento de pacientes principalmente no setor de quimioterapia, onde se misturam fazendo radioterapia e imunoterapia, para descobrir aqueles que sofrem de câimbras; eles foram esclarecidos sobre a pesquisa e tendo os mesmos concordado e assinado TCLE (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido), foi feito questionário de dor e de câimbras, e em seguida foi entregue o dispositivos placebo ou controle contendo principio ativo. Foi feita a randomização sorteando almofadas placebo utilizando números aleatórios de 6 dígitos^[1] onde alguns números foram colocados como tratamento experimental do dispositivo (verdadeiros) e outros referenciavam grupo controle placebo, onde os pacientes receberam almofada sem principio ativo. Todas as almofadas placebo e controle tiveram escondidas um código debaixo da etiqueta verde, e foi revelado seu significado se eram placebo ou controle no final da pesquisa, quando foram doadas almofadas com principio de descarga eletrostática para os participantes que receberam placebo. Os pesquisadores anotaram e lançaram na planilha "Excel" o número do verso da etiqueta verde. Esse número, tanto o

pesquisador como o paciente não souberam se continham princípio ativo ou um placebo até o final do experimento.

Tecnologia

A tecnologia de redução de cargas iônicas utilizada é a tecnologia desenvolvida e patenteada no Brasil, chamada Magicramp®, caracterizada por uma pequena almofada preenchida com material antiestático, utilizado na fabricação de plásticos antiestáticos de aplicação industrial eletrônica.^{[2][3][4][5][6]}

Composição do Magicramp®:

- um tecido de sarja 100% algodão

- um material antiestático à base de argila de caulim (um mineral não tóxico e que possui propriedades antiestáticas) e de sabão em barra. Não é magnético, mas somente antiestático. Não possui contra indicação, mesmo para portadores de marca-passo. A duração de eficácia desse material é de 5 a 10 anos.

- por medida sanitária, as almofadas antiestáticas usadas para o estudo serão embaladas em uma sacola de plástico transparente, que não comprometa as propriedades antiestáticas.

Crterios de incluso e exclusão de participantes

Pacientes de todos os sexos, todas as idades, alfabetizados ou não (a taxa de analfabetismo das pessoas de 15 anos ou mais de idade foi estimada em 6,6% (11 milhões de analfabetos)^[7], sendo importante devido o presente estudo envolver a leitura e do termo de consentimento informado TCLE , que estavam tendo seções de quimioterapia, imunoterapia, radioterapia, e apresentavam queixas de câimbras em qualquer parte do corpo. Excluindo, pacientes que não estavam recebendo tratamentos de mesma natureza e não tinham sintomas de câimbras.

INTRODUÇÃO

O conhecido sintoma da câimbra foi classificado como doença pela OMS - Organização Mundial da Saúde, por meio dos códigos 67.2 (câimbras devido ao calor) e 25.2 pelo CID10^[8] (câimbras e espasmos) e com mais relações no CID11^[9]. Ela representa uma doença e também um sintoma muitas vezes negligenciado no cuidado médico e fisioterapêutico. Muitos medicamentos e propostas têm sido realizadas, porém "os mecanismos são complexos com alterações nos canais iônicos (sódio, potássio e cálcio), canais do potencial receptor transitório (TRP), disfunção mitocondrial e interações de células imunes."^[10] A CIPN "ocorre em ~20% dos pacientes que recebem doses padrão de quimioterapia e em quase 100% dos pacientes tratados com altas doses"^[11]

Pesquisas mais recentes a respeito do mecanismo das câimbras^{[12][13][14][15][16][17][18][19][20]} revelam uma diversidade de relações e causas^{[21][22][23][24][25]} sobretudo geradas pela quimioterapia^[26] em lesões que ocorrem em fibras nervosas fora do sistema nervoso central (neuropatia periférica). Em diversas relações existe a confirmação da observação feita por Luigi Galvani^{[27][28]} no século XVIII, onde seus testes identificaram um aumento do acúmulo de cargas iônicas como causa da contração involuntária que ocorria em determinadas rãs . Atualmente, sabe-se que "no eletromiograma (EMG), a contração muscular involuntária está associada ao disparo repetitivo de potenciais de ação da unidade motora em altas taxas (até 150 por segundo)" ^[29]. Reações similares podem ser vistas também em quadros decorrentes de neuropatia periférica induzida por

quimioterapia (CIPN), onde algumas drogas quimioterápicas podem causar^{[30][31][32][33][34][35][36]} câimbras iônicas^{[37][38][39][40][41]} sob "taxas de descarga em câimbras que são tipicamente 150 Hz"^[42] e/ou " caracterizados eletricamente por disparos repetitivos de potenciais de ação da unidade motora a taxas de até 150 por segundo."^[43]

Um dos fatores que se destacam em diversos tipos de câimbras é sua alta relação com o aprisionamento neuronal-muscular de carga eletrostática , neste estudo testamos um método de eliminação da carga eletrostática, completando assim o terceiro ensaio clínico de uma série de diversos testes clínicos em andamento sobre a avaliação da eficiência deste método de redução de câimbras, por meio de diminuição de cargas iônicas através das almofadas Magicramp^{®[44][45]} . O idealizador do projeto de testes clínicos e inventor da almofada contendo tecnologia de aterramento, Sr. Jean-Marc WILVERS , belga, relata que iniciou seus estudos motivado pelas fortes câimbras infantis^[46] ^[47](dores de crescimento) que sua própria filha sentia , e que depois de fracassadas tentativas de solução em diversas consultas com médicos especialistas na Europa , resolveu pesquisar por si mesmo como resolver. Durante sua busca, ao visitar a biblioteca de Bruxelas, encontrou as pesquisas do antigo médico Dr. Luigi Galvani (1737-1798), na qual identificou a relação de contrações involuntárias musculares de uma rã dissecada em seu laboratório, com acúmulo de cargas iônicas (cargas eletrostáticas)^{[48][49]}; Jean-Marc relata que a leitura das experiências de Galvani relatadas em diversos trabalhos ^{[27][28]} o fez deduzir uma solução simples para sua filha, que seria o aterramento do excesso de cargas iônicas e diminuição de carga eletrostática nos músculos. Ele experimentou e obteve sucesso de forma surpreendentemente simples; em seguida, pesquisou elementos químicos que promovessem a diminuição de cargas iônicas, como uma alternativa no tratamento das câimbras, e observando a necessidade principalmente das pessoas que vivem em cidades grandes sem contato com o chão. ^{[50][51][52][53][54]} , percebeu a frequência de câimbras noturnas nas pernas que necessitam de aterramento durante o sono, durante o metabolismo produtor de excesso de prótons, para em seguida , de posse das demandas envolvidas, desenvolver uma almofada aterradora que já é utilizada na Europa a mais de 10 anos.^[55]

Além disso, é importante destacar que alterações renais se relacionam à neuropatia periférica e câimbras ^{[56][57]}. Isso ocorre pelo fato de que a ureia, produto de degradação hepática das proteínas, se acumula no sangue devido à dificuldade de excreção renal, levando a um quadro de uremia, a qual envolve a elevação plasmática de íons e lesão de fibras nervosas. Sabendo-se que na quimioterapia há morte de grande número de células, ocorre, com isso, a liberação intensa de proteínas, o que pode ser um fator de risco para o desenvolvimento de uremia e neuropatia periférica em casos de doença renal ^{[58][59][60][61][62][63][64][65]} e que métodos de aterramento contribuem com a excreção do acúmulo de ureia: "Esses resultados sugerem que o aterramento durante o exercício inibe o catabolismo proteico hepático ou aumenta a excreção renal de ureia."^[66]

Apesar de haver muitas causas que apontam tratamentos sinérgicos ligados à câimbra ^[67], isolamos aqui a abordagem da diminuição de cargas iônicas para elucidar a contribuição desta tecnologia, principalmente devido aos seus resultados rápidos na diminuição da dor e câimbras. Porém, destacamos o valor de outros métodos e estudos de causas personalizadas recomendem ações que contemplem a raiz de maior peso num determinado caso ou outro porque como existem várias causas em vários quadros , o peso maior deve diferir entre tipos de pessoas. Em um ensaio clínico prospectivo controlado, foram observado efeitos da estimulação elétrica neuromuscular diminuir a frequência de câimbras musculares esqueléticas, na medida que se aumentou o limiar de câimbra "um aumento na frequência do limiar da câimbra de $15,5 \pm 8,5$ Hz antes da intervenção da EENM para $21,7 \pm 12,4$ Hz após a intervenção."^[68] na mesma linha houveram resultados satisfatórios em pacientes que tinham câimbras decorridas de dores lombares^[69] ^[70]

Destaca-se abaixo um possível mecanismo de cargas iônicas nas câimbras:^{[71][72][73]} ^[74] ^[75]

"[...] o mecanismo que poderia estar por trás da hiperexcitabilidade do neurônio motor é o desenvolvimento de correntes internas persistentes nos neurônios motores espinhais após ativação mediada por contração ou estimulação de aferentes sensoriais (^{1,2,20,21,26}). A geração de correntes internas persistentes modifica a relação entre a entrada sináptica e a saída do neurônio motor, de modo que as entradas aferentes que convergem nos neurônios motores durante o desenvolvimento da câimbra são amplificadas e prolongadas.." Em conclusão, a partir das últimas investigações, parece haver um envolvimento espinhal em vez de uma excitação periférica dos moto neurônios.

Duas hipóteses disputam sua etiologia em dezenas de trabalhos^[76]

"Uma hipótese é que as câimbras resultam de alterações na excitabilidade do neurônio motor (origem central). Outra hipótese é que resultem de descargas espontâneas dos nervos motores (origem periférica)." ... "Essas observações sugerem que os potenciais de ação observados durante as câimbras são gerados no soma do neurônio motor e que as entradas sinápticas aferentes para os neurônios motores influenciam o desenvolvimento e a extinção da câimbra. No entanto, tais observações não excluem a possibilidade de que as câimbras possam ser provocadas exclusivamente na periferia e que as câimbras provocadas apenas por mecanismos periféricos possam ser semelhantes às câimbras comuns. O estudo das contrações induzidas após o bloqueio do nervo periférico **eliciou?** mais recentemente o papel periférico e central relativo na origem e desenvolvimento da câimbra."

Uma meta análise de 2018 extraiu de 424 manuscritos duas hipóteses que dão destaque "em dois mecanismos potenciais: o mecanismo de desidratação ou depleção eletrolítica e o mecanismo neuromuscular."^[77] Depleção eletrolítica e desidratação foi correlacionado a quimioterapia^[78] ^[79]^[80] Já um trabalho mais recente de 2022, defende que a causa das câimbras vai depender de várias possibilidades:^[81]

"A etiologia da câimbra depende da situação em que ocorre. Não é possível traçar as causas, devendo-se destacar as possíveis diferenças fisiológicas ou patológicas em que a câimbra ocorre, pois diferentes cenários dão origem às câimbras. câimbras musculares associadas ao calor são frequentemente observadas durante esportes e exercícios rigorosos ou atividades físicas. Nessa situação, acredita-se que grandes perdas de suor e eletrólitos sejam o mecanismo patológico subjacente."

Os mecanismos das câimbras são também assim descritos: ^[82]

"As câimbras podem ocorrer quando os músculos não conseguem relaxar adequadamente devido às proteínas de miosina que não se desprendem totalmente dos filamentos de actina . No músculo esquelético, os níveis de ATP devem ser grandes o suficiente para se ligarem às cabeças de miosina para que se liguem ou se soltem da actina e permitam a contração ou relaxamento; a ausência de níveis suficientes de ATP significa que as cabeças de miosina permanecem ligadas à actina. O músculo deve se recuperar (re-sintetizar ATP), antes que as proteínas da miosina possam se desprender e permitir que o músculo relaxe. Os músculos esqueléticos funcionam como pares antagônicos . A contração de um músculo esquelético requer o relaxamento do músculo oposto do par."

De forma geral , nos parece que qualquer acúmulo de carga iônica nos músculos tendem a enrijecê-los e pode levar a câimbras severas. Tal acúmulo possui diversas causas desde o desenvolvimento muscular em crianças entre 3 e 8 anos de idade , ortopedistas alertam sobre atrito gerado por ventilador , permanência em locais com vibrações, exercícios fortes e atritos musculares, desequilíbrio bioquímico iônico (ausência de ortomolecularidade) gerado pela falta de nutrientes e/ou pela presença de toxidades, incluindo quimioterápicos; ^[83]^[84] tais situações recomendam a descarga ou diminuição de carga iônica como uma boa recomendação não invasiva para diminuir ou conter o problema.

A Toxicidade de Várias Quimioterapias

Desde a observação de eficiência reduzida da quimioterapia em 22 tipos de neoplasias em 2004 , onde a "contribuição global da quimioterapia citotóxica curativa e adjuvante para a sobrevivência de 5 anos em adultos foi estimada em 2,3% na Austrália e 2,1% nos EUA".^[85] que diversos trabalhos tem alertado a respeito da sua alta toxicidade com até possível antecipação da morte do paciente tratados desta forma ^{[86][87][88]}:

"A toxicidade de uma droga pode resultar em efeitos adversos clinicamente significativos de tal forma que o paciente é fisicamente incapaz de suportá-los. Nesse caso, é impossível o uso daquele medicamento específico, bem como no caso de condições clínicas pré-existentes que seriam agravadas pelo medicamento. O uso de determinado medicamento também pode se tornar impossível durante o tratamento em decorrência da deterioração do estado de saúde do paciente, tanto pelo uso do medicamento quanto por outros motivos"^[89]

As câimbras musculares podem ser causadas por diversos mecanismos patogênicos relacionados à doença: desidratação, desequilíbrio eletrolítico, vascular, anticancerígeno, além de outras drogas (isto é, atorvastatina) e distúrbios metabólicos. Em um estudo que avaliou 50 pacientes encaminhados a uma unidade de neuro oncologia para o aparecimento de cólicas, a toxicidade relacionada ao câncer ou relacionada ao tratamento do câncer foi identificada como a causa em 84% dos paciente:^{[90][91]}

"A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (CIPN) é uma complicação frequente e dose-dependente de drogas anticancerígenas, incluindo platina, taxanos, epotilonas, alcalóides da vinca e agentes mais novos, como bortezomibe . Não só leva à redução da dose ou descontinuação do tratamento, mas também diminui a qualidade de vida dos sobreviventes de câncer. A CIPN ocorre em ~20% dos pacientes que recebem doses padrão de quimioterapia e em quase 100% dos pacientes tratados com altas doses."

A quimioterapia trás diversos efeitos colaterais, o ataque ao câncer é dependente de não haver desvios de sinais de ataque imunológico gerando aumento de tempestade de citocinas.^{[92][93][94]} entre elas a Neuropatia Periférica Induzida por Quimioterapia (CIPN) que contem entre os sintomas a frequência de câimbras

Descrição detalhada das características da população a estudar, tamanho da amostra, faixa etária, gênero, grupo étnico, estado geral de saúde, grupos sociais e, se for o caso, justificar as razões para utilização de grupos vulneráveis;

(Depois da eleição de participantes XXXX)

Orçamento detalhado do estudo e esclarecimento sobre quem arcará com as despesas (planilha de custos), bem como a remuneração do pesquisador (se houver); e) Cronograma de execução detalhado da Pesquisa (constando mês e ano). A informação deverá ser a mesma no resumo da Plataforma Brasil e no projeto postado completo;

As despesas detalhadas do ensaio clínico conforme planilha são descritas na tabela1

Justificativas

Muitos benefícios a saúde humana são demonstrados pela sua reconexão a terra^[95] onde uma almofada aterradora pode representar uma média solução aqueles que vivem quase exclusivamente em apartamentos.

"pesquisas científicas emergentes revelaram um fator ambiental surpreendentemente positivo e negligenciado na saúde: o contato físico direto com o vasto suprimento de elétrons na superfície

da Terra. O estilo de vida moderno separa os humanos desse contato. A pesquisa sugere que essa desconexão pode ser um dos principais contribuintes para a disfunção fisiológica e o mal-estar. Descobriu-se que a reconexão com os elétrons da Terra promove mudanças fisiológicas intrigantes e relatos subjetivos de bem-estar. Aterramento (ou aterramento) refere-se à descoberta de benefícios - incluindo melhor sono e redução da dor - de andar descalço ao ar livre ou sentar, trabalhar ou dormir em ambientes fechados conectados a sistemas condutores que transferem a Terra. s elétrons do solo para o corpo. Este artigo revisa a pesquisa de aterramento e o potencial do aterramento como uma modalidade global simples e de fácil acesso de importância clínica significativa."

Poucas soluções eficientes estão disponíveis para câimbras em geral, por mais que alguns resultados resolvam um caso ou outro: ^[96]

"Até o momento, a maioria dos medicamentos utilizados no tratamento de câimbras musculares tem baixa eficácia e até mesmo sua ação terapêutica é pouco confiável ou imprevisível. O que funciona em uma pessoa pode não funcionar em outra. No que diz respeito à quinina, estudos indicam que a droga pode não ser eficaz. E a droga também está associada a vários efeitos adversos perturbadores. "

Métodos alternativos como justificativas para o presente ensaio

Para câimbras causadas por CIPN . segundo estes trabalhos, a única droga recomendada pela "Sociedade Americana de Oncologia Clínica" foi a duloxetina que é repleta de efeitos colaterais com uma ação diminuidora de sinais sinapticos ^{[97][98]}

"Nenhuma terapia preventiva mostrou eficácia clínica significativa, embora existam novos agentes promissores, como os inibidores da histona desacetilase 6 (HDAC6), atualmente em fase inicial de ensaios clínicos para o tratamento do câncer. O reaproveitamento de drogas, por exemplo, metformina, pode oferecer uma via terapêutica alternativa. O tratamento estabelecido para CIPN dolorosa é limitado. Seguir as recomendações para dor neuropática geral é lógico, mas a evidência para agentes como gabapentinoides e amitriptilina é fraca. O único agente atualmente recomendado pela Sociedade Americana de Oncologia Clínica é a duloxetina."

Esta revisão de 2018 sobre vários tratamentos da neuropatia induzida por quimioterapia, não inclui o presente método, e são citadas os métodos atuais como pouco evidentes:^[99]

"Foram identificadas 26 opções de tratamento em 35 estudos. Entre estes, 7 RCTs bem sucedidos, 6 RCTs falhados, 18 estudos prospectivos e 4 estudos retrospectivos foram incluídos. Os estudos incluídos examinaram não apenas a terapia farmacológica, mas também outras modalidades, incluindo terapia a laser, terapia scrambler, terapia de campo magnético e acupuntura, etc. A maioria dos estudos incluídos teve amostras pequenas e curtos períodos de acompanhamento. As medidas de desfecho primário foram altamente variáveis entre os estudos incluídos. Nenhum estudo foi encerrado prematuramente devido aos seus efeitos adversos...A evidência é considerada de benefício moderado para a duloxetina. A fotobiomodulação, conhecida como terapia a laser de baixa intensidade, é considerada de benefício moderado com base na revisão de evidências. As evidências não apoiaram o uso de lamotrigina e KA tópico (4% de cetamina e 2% de amitriptilina). A evidência para antidepressivos tricíclicos foi inconclusiva, pois a amitriptilina não mostrou benefício, mas a nortriptilina não teve evidência suficiente. Mais pesquisas sobre o tratamento CIPN são necessárias com tamanhos de amostra maiores, acompanhamento a longo prazo, medições de resultados padronizadas e tempo de tratamento padronizado."

Esta revisão de 2008 diz que :^[100]

"O tratamento eficaz da CIPN estabelecida, no entanto, ainda não foi encontrado. Por último, o paclitaxel causa uma síndrome de dor aguda única que se supõe ser causada por lesão neurológica. Nenhum medicamento, até o momento, foi comprovado para prevenir essa toxicidade. Portanto este estudo se justifica pela ausência de eficiência comprovada dos vários métodos bem como pela relatividade com que várias causas possam exigir diferentes abordagens."

Vale ressaltar que a toxicidade da quimioterapia afetando o fígado e que este ensaio clínico recomenda L-carnitina para câimbras relacionadas a cirrose hepática, 1200mg/dia:^[101], também recomendado por outro ensaio em câimbras induzidas por AVC^[102]

"Pacientes consecutivos com cirrose e câimbras musculares receberam L-carnitina 300 mg, 3 vezes/dia (900 mg/dia, n = 19) ou 4 vezes/dia (1200 mg/dia, n = 23) por 8 semanas. A frequência de câimbras musculares foi avaliada por meio de questionários, e o grau de câimbra muscular foi avaliado por meio da escala visual analógica (EVA). As câimbras musculares foram reduzidas em 88,1% de todos os indivíduos no final do período de estudo de 8 semanas e desapareceram em 28,6% dos pacientes."

Foram apresentadas tais justificativas no estudo anterior de contribuições importantes para saúde em geral do paciente ^[103]

Pesquisas recentes têm enfatizado a importância da transferência de cargas iônicas em relação à eliminação ou neutralização dos radicais livres de regiões lesionadas no estresse oxidativo (CHEVALIER; MELVIN; BARSOTTI, 2015; OSCHMAN, 2009; CHEVALIER; MORI; OSCHMAN, 2006; OBER, 2003). A interação dos radicais livres com o sistema biológico, também chamada de estresse oxidativo, pode, por vezes, resultar em consequências significativas para a saúde, contribuindo para o desenvolvimento de certas patologias associadas ao envelhecimento, bem como ao próprio processo de envelhecimento (OSCHMAN, 2007; HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1985). Este fenômeno ajuda a compreender como os pacientes com condições inflamatórias, tratados com o estímulo da migração de cargas elétricas nos locais de inflamação aguda ou crônica, apresentam melhora de seus quadros, ao prevenir "danos colaterais" para tecidos saudáveis nas proximidades de uma lesão (SOKAL *et al.*, 2013; OSCHMAN, 2009; GHALY; TEPLITZ, 2004). Diante dessa realidade, este estudo tem como objetivo avaliar uma tecnologia de redução de cargas iônicas no impacto das dores articulares, musculares e câimbras de pacientes com SPP.

Discussão

Apesar dos resultados serem satisfatórios, destacamos as diversas técnicas disponíveis, como tendo potencial em um caso ou outro, sob a multifatorialidade de causas e relações com a estrutura nervosa e eletroquímica do paciente e o tratamento recebido, terem maior peso, como o simples ato de treinar o músculo, alongar, ou disparar determinadas frequências aumentando seu limiar de câimbra como maneira preventiva; podendo agregar-se a determinados casos para os quais um método apenas não resolveu. Devemos discutir também o estilo de vida moderno com seus tipos de sapatos, apartamentos e carros, que isolam nossos pés do contato com a terra, gerando acúmulo de carga eletrostática e seus efeitos deletérios na saúde humana e qualidade de vida em geral, já que isto é "um fator que propicia as dores é a mudança no ambiente elétrico, a alteração do pH dos fluidos biológicos e da distribuição das cargas sobre as moléculas. Portanto, o contato direto do corpo humano com a terra ou com o uso de um condutor metálico afeta processos fisiológicos."^[104]

Conclusão

Concluimos que as diversas causas do câncer possuem diversas propostas preventivas, aplicáveis a CIPN como aumento de limiar do potencial de ação por meio de frequências e/ou alongamento, e tratativas usando diversos fármacos tendo a duloxetina como recomendação mais oficial (apesar dos efeitos deletérios colaterais). Em relação ao presente estudo apontando o aterramento como uma possível solução, percebemos que os alongamentos previnem as caibras por aumentarem o limiar do potencial de ação (por mais que nem sempre possam ser feitos sobretudo em contexto de paciente oncológico, e que o mesmo acontece se determinadas frequências forem dadas conforme ensaios clínicos recentes apontaram^{[105][106]}, estas também aumentam o limiar do potencial de ação aumentando a tolerância para o músculo contrair-se. Concomitantemente e como medida tanto preventiva como tratativa, as almofadas Magicramp® ao diminuírem as cargas eletrostáticas impostas, contribuem para que, perante quaisquer estímulos eletroquímicos, se evite ainda mais o gatilho que ameaça qualquer que seja o limiar do potencial de ação, mesmo este estando maior e mais relaxado por tais técnicas de caráter preventivo.

Portanto esta técnica é altamente recomendável por este aspecto principal, e por outros benefícios aqui elencados.

Referências

1. ↑ «RANDOM.ORG - Integer Generator». www.random.org. Consultado em 8 de dezembro de 2022
2. ↑ Noll, Charles G (1 de agosto de 2000). «Balanced static elimination in variable ion mobility environments». *Journal of Electrostatics (em inglês)* (3): 169–194. ISSN 0304-3886. doi:10.1016/S0304-3886(00)00017-6. Consultado em 9 de maio de 2022
3. ↑ Inaba, H.; Ohmi, T.; Yoshida, T.; Okada, T. (1 de junho de 1994). «Neutralization of static electricity by soft X-rays and vacuum UV radiation». *Journal of Electrostatics (em inglês)* (1): 15–42. ISSN 0304-3886. doi:10.1016/0304-3886(94)90061-2. Consultado em 9 de maio de 2022
4. ↑ Kulkarni, Pramod; Namiki, Norikazu; Otani, Yoshio; Biswas, Pratim (1 de setembro de 2002). «Charging of particles in unipolar coronas irradiated by in-situ soft X-rays: enhancement of capture efficiency of ultrafine particles». *Journal of Aerosol Science (em inglês)* (9): 1279–1296. ISSN 0021-8502. doi:10.1016/S0021-8502(02)00067-8. Consultado em 9 de maio de 2022
5. ↑ Kachi, Miloud; Dascalescu, Lucien (1 de fevereiro de 2014). «Corona discharges in asymmetric electrode configurations». *Journal of Electrostatics (em inglês)* (1): 6–12. ISSN 0304-3886. doi:10.1016/j.elstat.2013.11.001. Consultado em 9 de maio de 2022
6. ↑ Greason, William D. (setembro de 2007). «Review of Charge and Potential Control of Electrostatic Discharge (ESD) in Microdevices». *IEEE Transactions on Industry Applications* (5): 1149–1158. ISSN 1939-9367. doi:10.1109/TIA.2007.904366. Consultado em 9 de maio de 2022
7. ↑ Azevedo, Ana Laura Moura dos Santos. «IBGE - Educa | Jovens». IBGE Educa Jovens. Consultado em 21 de abril de 2022
8. ↑ «CID10 Código Internacional de Doenças». cid10.com.br. Consultado em 17 de março de 2022
9. ↑ «ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics». icd.who.int. Consultado em 17 de março de 2022
10. ↑ Colvin, Lesley A (maio de 2019). «Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): where are we now?». *Pain (Suppl 1)*: S1–S10. ISSN 0304-3959. PMC 6499732. PMID 31008843. doi:10.1097/j.pain.0000000000001540. Consultado em 7 de março de 2022

11. ↑ [Park, Hue Jung](#) (julho de 2014). «[Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain](#)». *Korean Journal of Anesthesiology* (1): 4–7. [ISSN 2005-6419](#). [PMC 4121493](#). [PMID 25097731](#). [doi:10.4097/kjae.2014.67.1.4](#). Consultado em 19 de março de 2022
12. ↑ [Minetto, Marco Alessandro; Holobar, Aleš; Botter, Alberto; Farina, Dario](#) (janeiro de 2013). «[Origin and Development of Muscle Cramps](#)». *Exercise and Sport Sciences Reviews* (em inglês) (1): 3–10. [ISSN 0091-6331](#). [doi:10.1097/JES.0b013e3182724817](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
13. ↑ [Giuriato, Gaia; Pedrinolla, Anna; Schena, Federico; Venturelli, Massimo](#) (1 de agosto de 2018). «[Muscle cramps: A comparison of the two-leading hypothesis](#)». *Journal of Electromyography and Kinesiology* (em inglês): 89–95. [ISSN 1050-6411](#). [doi:10.1016/j.jelekin.2018.05.006](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
14. ↑ [Kumar, Jagdeesh; Joshi, Himanshu; Malyan, Sandeep K.](#) (28 de dezembro de 2021). «[Removal of Copper, Nickel, and Zinc Ions from an Aqueous Solution through Electrochemical and Nanofiltration Membrane Processes](#)». *Applied Sciences* (1). 280 páginas. [ISSN 2076-3417](#). [doi:10.3390/app12010280](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
15. ↑ [Minetto, M. A.; Botter, A.; De Grandis, D.; Merletti, R.](#) (1 de fevereiro de 2009). «[Time and frequency domain analysis of surface myoelectric signals during electrically-elicited cramps](#)». *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* (em inglês) (1): 15–25. [ISSN 0987-7053](#). [doi:10.1016/j.neucli.2008.11.002](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
16. ↑ [Minetto, Marco Alessandro; Botter, Alberto; Ravenni, Roberta; Merletti, Roberto; Grandis, Domenico De](#) (2008). «[Reliability of a novel neurostimulation method to study involuntary muscle phenomena](#)». *Muscle & Nerve* (em inglês) (1): 90–100. [ISSN 1097-4598](#). [doi:10.1002/mus.20903](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
17. ↑ [Roeleveld, K.; van Engelen, B. G.; Stegeman, D. F.](#) (maio de 2000). «[Possible mechanisms of muscle cramp from temporal and spatial surface EMG characteristics](#)». *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985) (5): 1698–1706. [ISSN 8750-7587](#). [PMID 10797132](#). [doi:10.1152/jappl.2000.88.5.1698](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
18. ↑ [Minetto, Marco Alessandro; Holobar, Aleš; Botter, Alberto; Farina, Dario](#) (janeiro de 2013). «[Origin and Development of Muscle Cramps](#)». *Exercise and Sport Sciences Reviews* (em inglês) (1): 3–10. [ISSN 0091-6331](#). [doi:10.1097/JES.0b013e3182724817](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
19. ↑ [Bergeron, Michael F.](#) (julho de 2008). «[Muscle Cramps during Exercise-Is It Fatigue or Electrolyte Deficit?](#)». *Current Sports Medicine Reports* (em inglês) (4): S50. [ISSN 1537-8918](#). [doi:10.1249/JSR.0b013e31817f476a](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
20. ↑ [Merletti, Roberto; Botter, Alberto; Troiano, Amedeo; Merlo, Enrico; Minetto, Marco Alessandro](#) (1 de fevereiro de 2009). «[Technology and instrumentation for detection and conditioning of the surface electromyographic signal: State of the art](#)». *Clinical Biomechanics* (em inglês) (2): 122–134. [ISSN 0268-0033](#). [doi:10.1016/j.clinbiomech.2008.08.006](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
21. ↑ [Miller, Kevin C.; Knight, Kenneth L.](#) (março de 2009). «[Electrical stimulation cramp threshold frequency correlates well with the occurrence of skeletal muscle cramps](#)». *Muscle & Nerve* (3): 364–368. [ISSN 0148-639X](#). [doi:10.1002/mus.21170](#). Consultado em 10 de março de 2022
22. ↑ [Kalantar-Zadeh, Kamyar; Lockwood, Mark B.; Rhee, Connie M.; Tantisattamo, Ekamol; Andreoli, Sharon; Balducci, Alessandro; Laffin, Paul; Harris, Tess; Knight, Richard](#) (3 de janeiro de 2022). «[Patient-centred approaches for the management of unpleasant symptoms in kidney disease](#)». *Nature Reviews Nephrology* (em inglês): 1–14. [ISSN 1759-507X](#). [doi:10.1038/s41581-021-00518-z](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022
23. ↑ [Kumar, Jagdeesh; Joshi, Himanshu; Malyan, Sandeep K.](#) (28 de dezembro de 2021). «[Removal of Copper, Nickel, and Zinc Ions from an Aqueous Solution through Electrochemical and Nanofiltration Membrane Processes](#)». *Applied Sciences* (1).

280 páginas. [ISSN 2076-3417](#). [doi:10.3390/app12010280](#). Consultado em 9 de janeiro de 2022

24. ↑ Chung, Kaitlin H.; Park, Susanna B.; Streckmann, Fiona; Wiskemann, Joachim; Mohile, Nimish; Kleckner, Amber S.; Colloca, Luana; Dorsey, Susan G.; Kleckner, Ian R. (janeiro de 2022). [«Mechanisms, Mediators, and Moderators of the Effects of Exercise on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy»](#). *Cancers* (em inglês) (5). 1224 páginas. [ISSN 2072-6694](#). [doi:10.3390/cancers14051224](#). Consultado em 30 de março de 2022
25. ↑ Roeleveld, K.; van Engelen, B. G. M.; Stegeman, D. F. (1 de maio de 2000). [«Possible mechanisms of muscle cramp from temporal and spatial surface EMG characteristics»](#). *Journal of Applied Physiology* (5): 1698–1706. [ISSN 8750-7587](#). [doi:10.1152/jappl.2000.88.5.1698](#). Consultado em 8 de janeiro de 2022
26. ↑ Jaggi, Amteshwar Singh; Singh, Nirmal (27 de janeiro de 2012). [«Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy»](#). *Toxicology* (em inglês) (1): 1–9. [ISSN 0300-483X](#). [doi:10.1016/j.tox.2011.10.019](#). Consultado em 30 de março de 2022
27. ↑ [1 2](#) Fabricius, H. (1 de janeiro de 1973). [«Galvanism and Acupuncture an Analogue»](#). *Scandinavian Audiology* (4): 191–196. [ISSN 0105-0397](#). [doi:10.3109/01050397309044953](#). Consultado em 22 de janeiro de 2022
28. ↑ [1 2](#) Gater Jr., David R.; Dolbow, David; Tsui, Britney; Gorgey, Ashraf S. (1 de janeiro de 2011). [«Functional electrical stimulation therapies after spinal cord injury»](#). *NeuroRehabilitation* (em inglês) (3): 231–248. [ISSN 1053-8135](#). [doi:10.3233/NRE-2011-0652](#). Consultado em 22 de janeiro de 2022
29. ↑ Miller, Timothy M.; Layzer, Robert B. (2005). [«Muscle cramps»](#). *Muscle & Nerve* (em inglês) (4): 431–442. [ISSN 1097-4598](#). [doi:10.1002/mus.20341](#). Consultado em 6 de fevereiro de 2022
30. ↑ Saito, Takashi; Okamura, Atsuo; Inoue, Junichiro; Makiura, Daisuke; Doi, Hisayo; Yakushijin, Kimikazu; Matsuoka, Hiroshi; Sakai, Yoshitada; Ono, Rei (29 de março de 2019). [«Anemia Is a Novel Predictive Factor for the Onset of Severe Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Lymphoma Patients Receiving Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisolone Therapy»](#). *Oncology Research* (4): 469–474. [ISSN 0965-0407](#). [PMC 7848272](#). [PMID 30126466](#). [doi:10.3727/096504018X15267574931782](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
31. ↑ Jaggi, Amteshwar Singh; Singh, Nirmal (27 de janeiro de 2012). [«Mechanisms in cancer-chemotherapeutic drugs-induced peripheral neuropathy»](#). *Toxicology* (em inglês) (1): 1–9. [ISSN 0300-483X](#). [doi:10.1016/j.tox.2011.10.019](#). Consultado em 16 de janeiro de 2022
32. ↑ Siegal, Tali; Haim, Nissim (1990). [«Cisplatin-induced peripheral neuropathy. Frequent off-therapy deterioration, demyelinating syndromes, and muscle cramps»](#). *Cancer* (em inglês) (6): 1117–1123. [ISSN 1097-0142](#). [doi:10.1002/1097-0142\(19900915\)66:6<1117::AID-CNCR2820660607>3.0.CO;2-O](#). Consultado em 22 de janeiro de 2022
33. ↑ Haim, N.; Barron, S. A.; Robinson, E. (1 de janeiro de 1991). [«Muscle Cramps Associated with Vincristine Therapy»](#). *Acta Oncologica* (6): 707–711. [ISSN 0284-186X](#). [doi:10.3109/02841869109092444](#). Consultado em 22 de janeiro de 2022
34. ↑ Maxwell, Sarah K.; Kokokyi, Seint; Breiner, Ari; Ebadi, Hamid; Brill, Vera; Katzberg, Hans D. (1 de agosto de 2014). [«Characteristics of muscle cramps in patients with polyneuropathy»](#). *Neuromuscular Disorders* (em inglês) (8): 671–676. [ISSN 0960-8966](#). [doi:10.1016/j.nmd.2014.04.008](#). Consultado em 22 de janeiro de 2022
35. ↑ Doherty, Nancy; Hancock, Steven L.; Kaye, Stanley; Norman Coleman, C.; Shulman, Lawrence; Marquez, Carol; Mariscal, Carol; Rampling, Roy; Senan, Suresh (15 de maio de 1994). [«Muscle cramping in phase i clinical trials of tirapazamine \(SR 4233\) with and without radiation»](#). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. The Eighth International Conference on Chemical Modifiers of Cancer Treatment* (em inglês)

- (2): 379–382. [ISSN 0360-3016](#). [doi:10.1016/0360-3016\(94\)90293-3](#). Consultado em 6 de fevereiro de 2022
36. ↑ Toale, Katy M.; Johnson, Tami N.; Ma, Maggie Q.; Vu, Ngoc H. (2021). Todd, Knox H.; Thomas, Jr., Charles R.; Alagappan, Kumar, eds. [«Chemotherapy Toxicities»](#). Cham: Springer International Publishing (em inglês): 637–661. [ISBN 978-3-030-67123-5](#). [doi:10.1007/978-3-030-67123-5_48](#). Consultado em 8 de abril de 2022
37. ↑ Doherty, Nancy; Hancock, Steven L.; Kaye, Stanley; Norman Coleman, C.; Shulman, Lawrence; Marquez, Carol; Mariscal, Carol; Rampling, Roy; Senan, Suresh (15 de maio de 1994). [«Muscle cramping in phase i clinical trials of tirapazamine \(SR 4233\) with and without radiation»](#). *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. The Eighth International Conference on Chemical Modifiers of Cancer Treatment* (em inglês) (2): 379–382. [ISSN 0360-3016](#). [doi:10.1016/0360-3016\(94\)90293-3](#). Consultado em 6 de fevereiro de 2022
38. ↑ Norris, Forbes H.; Gasteiger, Edgar L.; Chatfield, Paul O. (fevereiro de 1957). [«An electromyographic study of induced and spontaneous muscle cramps»](#). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* (1): 139–147. [ISSN 0013-4694](#). [doi:10.1016/0013-4694\(57\)90118-9](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
39. ↑ Harmsen, Jan-Frieder; Latella, Christopher; Mesquita, Ricardo; Fasse, Alessandro; Schumann, Moritz; Behringer, Michael; Taylor, Janet; Nosaka, Kazunori (1 de fevereiro de 2021). [«H-reflex and M-wave responses after voluntary and electrically evoked muscle cramping»](#). *European Journal of Applied Physiology* (em inglês) (2): 659–672. [ISSN 1439-6327](#). [doi:10.1007/s00421-020-04560-w](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
40. ↑ Mehta, Tejas; Sommers, Richard; Govindarajan, Raghav (3 de agosto de 2021). [«Efficacy of botulinum toxin for treating cramps in peripheral neuropathy»](#). *RRNMF Neuromuscular Journal* (em inglês) (3). [ISSN 2692-3092](#). [doi:10.17161/rrnmf.v2i3.14951](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
41. ↑ Behringer, Michael; Link, Tobias Walter; Montag, Johannes Caspar Konrad; McCourt, Molly Leigh; Mester, Joachim (28 de setembro de 2015). [«Are Electrically Induced Muscle Cramps Able to Increase the Cramp Threshold Frequency, When Induced Once a Week?»](#). *Orthopedic Reviews* (3). 6028 páginas. [ISSN 2035-8237](#). [PMC 4592932](#). [PMID 26605029](#). [doi:10.4081/or.2015.6028](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
42. ↑ Miller, Timothy M.; Layzer, Robert B. (2005). [«Muscle cramps»](#). *Muscle & Nerve* (4): 431–442. [ISSN 0148-639X](#). [doi:10.1002/mus.20341](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
43. ↑ Miller, Timothy M.; Layzer, Robert B. (2005). [«Muscle cramps»](#). *Muscle & Nerve* (4): 431–442. [ISSN 0148-639X](#). [doi:10.1002/mus.20341](#). Consultado em 30 de março de 2022
44. ↑ Ferreira, Leticia Simões; Motta, Monalisa Pereira; Helou, Aline Simão; Portes, Leslie Andrews; Fávero, Francis Meire; Oliveira, Acary Souza Bulle; Santos, Vagner Rogério dos (2019). [«Estudo de tecnologia de redução de cargas iônicas \(cargas estáticas\) no corpo Humano»](#). *Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento* (2). [ISSN 1809-4139](#). Consultado em 9 de março de 2022
45. ↑ Motta, ¹Monalisa Pereira; Campos, ¹Katia Maria; Quadros, ¹Abrahão Joviniano; Oliveira, ¹Acary Souza Bulle; Favero, ¹Francis Meire; Santos, ¹Vagner Rogério dos (25 de setembro de 2019). [«Redução de cargas iônicas na intolerância ao frio em pacientes com síndrome pós poliomielite»](#). *Revista da Universidade Ibirapuera*. [ISSN 2238-6335](#). Consultado em 9 de março de 2022
46. ↑ Y., Leung, A. K. Wong, B. E. Chan, P. Y. Cho, H. [Nocturnal leg cramps in children: incidence and clinical characteristics](#). [S.l.]: National Medical Association. [OCLC 678248437](#)
47. ↑ Kulkarni, Madhuri (2003). [«Disorders due to Spasm or Cramps of Muscles»](#). Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd.: 86–86. Consultado em 18 de março de 2022

48. ↑ Gallone, P. (1 de dezembro de 1986). «[Galvani's frog: Harbinger of a new era](#)». *Electrochimica Acta* (em inglês) (12): 1485–1490. [ISSN 0013-4686](#). [doi:10.1016/0013-4686\(86\)87065-7](#). Consultado em 18 de março de 2022
49. ↑ Bresadola, Marco (15 de julho de 1998). «[Medicine and science in the life of Luigi Galvani \(1737–1798\)](#)». *Brain Research Bulletin* (em inglês) (5): 367–380. [ISSN 0361-9230](#). [doi:10.1016/S0361-9230\(98\)00023-9](#). Consultado em 18 de março de 2022
50. ↑ Chevalier, Gaétan; Sinatra, Stephen T.; Oschman, James L.; Sokal, Karol; Sokal, Pawel (12 de janeiro de 2012). «[Earthing: Health Implications of Reconnecting the Human Body to the Earth's Surface Electrons](#)». *Journal of Environmental and Public Health* (em inglês): e291541. [ISSN 1687-9805](#). [doi:10.1155/2012/291541](#). Consultado em 18 de março de 2022
51. ↑ Oschman, James L; Chevalier, Gaétan; Brown, Richard (24 de março de 2015). «[The effects of grounding \(earthing\) on inflammation, the immune response, wound healing, and prevention and treatment of chronic inflammatory and autoimmune diseases](#)». *Journal of Inflammation Research*: 83–96. [ISSN 1178-7031](#). [PMC 4378297](#). [PMID 25848315](#). [doi:10.2147/JIR.S69656](#). Consultado em 18 de março de 2022
52. ↑ Chevalier, Gaétan; Melvin, Gregory; Barsotti, Tiffany (2015). «[One-Hour Contact with the Earth's Surface \(Grounding\) Improves Inflammation and Blood Flow—A Randomized, Double-Blind, Pilot Study](#)». *Health* (08): 1022–1059. [ISSN 1949-4998](#). [doi:10.4236/health.2015.78119](#). Consultado em 18 de março de 2022
53. ↑ Clinton., Ober, (2014). [Earthing : the most important health discovery ever!](#). [S.l.]: Basic Health Publications Inc. [OCLC 960085531](#)
54. ↑ Chevalier, Gaétan (2014). «[Grounding the Human Body Improves Facial Blood Flow Regulation: Results of a Randomized, Placebo Controlled Pilot Study](#)». *Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications* (05): 293–308. [ISSN 2161-4105](#). [doi:10.4236/jcda.2014.45039](#). Consultado em 18 de março de 2022
55. ↑ Wilvers, Jean-Marc. «[Magicramp.com.br](#)». [www.magicramp.com.br](#). Consultado em 9 de março de 2022
56. ↑ Nielsen, V. Kamp (1973). «[The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure](#)». *Acta Medica Scandinavica* (em inglês) (1-6): 445–454. [ISSN 0954-6820](#). [doi:10.1111/j.0954-6820.1973.tb19470.x](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
57. ↑ Nielsen, V. Kamp (1973). «[The Peripheral Nerve Function in Chronic Renal Failure](#)». *Acta Medica Scandinavica* (em inglês) (1-6): 455–462. [ISSN 0954-6820](#). [doi:10.1111/j.0954-6820.1973.tb19471.x](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
58. ↑ Bidhun Kuriakose, Paulose (março de 2010). «[Peripheral Neuropathy in Chronic Uremia: A study of Clinical and Electrophysiological features and changes in patients on intermittent peritoneal dialysis](#)» (em inglês). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
59. ↑ Sai Prashanth, P. R. (maio de 2018). «[A Study on the prevalence of peripheral neuropathy in patients with chronic kidney disease in GVMCH](#)» (em inglês). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
60. ↑ Vanholder, Raymond (1998). Ronco, Claudio; Bellomo, Rinaldo, eds. «[Pathogenesis of uremic toxicity](#)». Dordrecht: Springer Netherlands (em inglês): 845–853. [ISBN 978-94-011-5482-6](#). [doi:10.1007/978-94-011-5482-6_70](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
61. ↑ Lockwood, Alan H. (1 de agosto de 1989). «[Neurologic Complications of Renal Disease](#)». *Neurologic Clinics* (em English) (3): 617–627. [ISSN 0733-8619](#). [PMID 2549362](#). [doi:10.1016/S0733-8619\(18\)30803-X](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
62. ↑ Werneck, Lineu Cesar; Mulinari, Adyr Soares; Laffite, Augusto; Kesikowski, Luiz Bore (dezembro de 1979). «[Polineuropatia urêmica: estudo clínico-eletroneurográfico de 33 casos](#)». *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*: 356–372. [ISSN 0004-282X](#). [doi:10.1590/S0004-282X1979000400002](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022
63. ↑ Krishnan, Arun V.; Kiernan, Matthew C. (outubro de 2009). «[Neurological complications of chronic kidney disease](#)». *Nature Reviews Neurology* (em inglês) (10): 542–551. [ISSN 1759-4766](#). [doi:10.1038/nrneurol.2009.138](#). Consultado em 7 de fevereiro de 2022

64. ↑ [TelliöŸlu, Deniz Eylem YalŸřinkaya; Ÿ–zge, Aynur; GenŸřtoy, GŸ¼ltekin; Horoz, Mehmet; TaŸŸdelen, Bahar; KŸ±ykŸ±m, Ahmet \(30 de novembro de 2012\). «Clinical and electrophysiological correlation of patients with chronic renal failure: The contributions of quantitative neurological scores». International Journal of Medicine and Medical Sciences \(9\): 192–199. ISSN 2006-9723. doi:10.5897/IJMMS12.093. Consultado em 7 de fevereiro de 2022](#)
65. ↑ [Sai Prashanth, P. R. \(maio de 2018\). «A Study on the prevalence of peripheral neuropathy in patients with chronic kidney disease in GVMCH» \(em inglŸs\). Consultado em 7 de fevereiro de 2022](#)
66. ↑ [Sokal, Paweł; JastrzŸbski, Zbigniew; Jaskulska, Ewelina; Sokal, Karol; JastrzŸbska, Maria; RadzimiŸski, Łukasz; Dargiewicz, Robert; ZieliŸski, Piotr \(27 de agosto de 2013\). «Differences in Blood Urea and Creatinine Concentrations in Earthed and Unearthed Subjects during Cycling Exercise and Recovery». Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine \(em inglŸs\): e382643. ISSN 1741-427X. doi:10.1155/2013/382643. Consultado em 9 de maio de 2022](#)
67. ↑ [Kumar, Jagdeesh; Joshi, Himanshu; Malyan, Sandeep K. \(28 de dezembro de 2021\). «Removal of Copper, Nickel, and Zinc Ions from an Aqueous Solution through Electrochemical and Nanofiltration Membrane Processes». Applied Sciences \(1\). 280 pŸginas. ISSN 2076-3417. doi:10.3390/app12010280. Consultado em 9 de janeiro de 2022](#)
68. ↑ [Behringer, Michael; Harmsen, Jan-Frieder; Fasse, Alessandro; Mester, Joachim \(1 de dezembro de 2018\). «Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on the Frequency of Skeletal Muscle Cramps: A Prospective Controlled Clinical Trial». Neuromodulation: Technology at the Neural Interface \(em inglŸs\) \(8\): 815–822. ISSN 1094-7159. doi:10.1111/ner.12728. Consultado em 29 de abril de 2022](#)
69. ↑ [Harmsen, Jan-Frieder; Sistig, Anna; Fasse, Alessandro; Hackl, Michael; Wegmann, Kilian; Behringer, Michael \(1 de dezembro de 2021\). «Neuromuscular Electrical Stimulation Reduces Leg Cramps in Patients With Lumbar Degenerative Disorders: A Randomized Placebo-Controlled Trial». Neuromodulation: Technology at the Neural Interface \(em inglŸs\) \(8\): 1483–1492. ISSN 1094-7159. doi:10.1111/ner.13315. Consultado em 29 de abril de 2022](#)
70. ↑ [Behringer, Michael; Link, Tobias Walter; Montag, Johannes Caspar Konrad; McCourt, Molly Leigh; Mester, Joachim \(28 de setembro de 2015\). «Are Electrically Induced Muscle Cramps Able to Increase the Cramp Threshold Frequency, When Induced Once a Week?». Orthopedic Reviews \(3\). 6028 pŸginas. ISSN 2035-8237. PMC 4592932 . PMID 26605029. doi:10.4081/or.2015.6028. Consultado em 29 de abril de 2022](#)
71. ↑ [Minetto, Marco Alessandro; Holobar, Aleř; Botter, Alberto; Farina, Dario \(janeiro de 2013\). «Origin and Development of Muscle Cramps». Exercise and Sport Sciences Reviews \(em inglŸs\) \(1\): 3–10. ISSN 0091-6331. doi:10.1097/JES.0b013e3182724817. Consultado em 9 de janeiro de 2022](#)
72. ↑ [Giuriato, Gaia; Pedrinolla, Anna; Schena, Federico; Venturelli, Massimo \(1 de agosto de 2018\). «Muscle cramps: A comparison of the two-leading hypothesis». Journal of Electromyography and Kinesiology \(em inglŸs\): 89–95. ISSN 1050-6411. doi:10.1016/j.jelekin.2018.05.006. Consultado em 9 de janeiro de 2022](#)
73. ↑ [Pignata, Sandro; Pisano, Carmela; Bruni, Giovanni Salvatore; Facchini, Gaetano; Pignata, Sandro \(junho de 2009\). «Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer». Therapeutics and Clinical Risk Management. 421 pŸginas. ISSN 1178-203X. doi:10.2147/tcrm.s4317. Consultado em 6 de fevereiro de 2022](#)
74. ↑ [MagalhŸes, Tayanne de Lima \(2018\). «SubstŸncias para prevençŸo de neuropatia perifŸrica relacionada Ÿ quimioterapia antineoplŸsica: revisŸo integrativa». Consultado em 6 de fevereiro de 2022](#)
75. ↑ [Park, Hue Jung \(julho de 2014\). «Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain». Korean Journal of Anesthesiology \(1\): 4–7. ISSN 2005-6419. PMC 4121493 . PMID 25097731. doi:10.4097/kjae.2014.67.1.4. Consultado em 22 de marçŸo de 2022](#)

76. ↑ [Minetto, Marco Alessandro; Holobar, Aleš; Botter, Alberto; Farina, Dario \(janeiro de 2013\). «Origin and Development of Muscle Cramps». Exercise and Sport Sciences Reviews \(em inglês\) \(1\): 3–10. ISSN 0091-6331. doi:10.1097/JES.0b013e3182724817. Consultado em 28 de março de 2022](#)
77. ↑ [Giuriato, Gaia; Pedrinolla, Anna; Schena, Federico; Venturelli, Massimo \(1 de agosto de 2018\). «Muscle cramps: A comparison of the two-leading hypothesis». Journal of Electromyography and Kinesiology \(em inglês\): 89–95. ISSN 1050-6411. doi:10.1016/j.jelekin.2018.05.006. Consultado em 28 de março de 2022](#)
78. ↑ [Oronsky, Bryan; Caroen, Scott; Oronsky, Arnold; Dobalian, Vaughn E.; Oronsky, Neil; Lybeck, Michelle; Reid, Tony R.; Carter, Corey A. \(1 de novembro de 2017\). «Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management». Cancer Chemotherapy and Pharmacology \(em inglês\) \(5\): 895–907. ISSN 1432-0843. PMC 56768163. PMID 28730291. doi:10.1007/s00280-017-3392-8. Consultado em 28 de março de 2022](#)
79. ↑ [TZORTZATOU, F.; DACOU-VOUTETAKIS, C.; HAIDAS, S.; PAPAPELLIS, F.; THOMAIDIS, TH. \(setembro de 1979\). «ELECTROLYTE ABNORMALITIES IN LYMPHOSARCOMA AFTER CHEMOTHERAPY». Acta Paediatrica \(5\): 621–623. ISSN 0803-5253. doi:10.1111/j.1651-2227.1979.tb05069.x. Consultado em 28 de março de 2022](#)
80. ↑ [Schwellnus, M. P. \(junho de 2009\). «Cause of exercise associated muscle cramps \(EAMC\)--altered neuromuscular control, dehydration or electrolyte depletion?». British Journal of Sports Medicine \(6\): 401–408. ISSN 1473-0480. PMID 18981039. doi:10.1136/bjism.2008.050401. Consultado em 29 de março de 2022](#)
81. ↑ [Bordoni, Bruno; Sugumar, Kavin; Varacallo, Matthew \(2022\). «Muscle Cramps». Treasure Island \(FL\): StatPearls Publishing. PMID 29763070. Consultado em 29 de março de 2022](#)
82. ↑ [Betts, J. Gordon \(2013\). Anatomy & physiology. Peter Desaix, Eddie Johnson, Jody E. Johnson, Oksana Korol, Dean Kruse, Brandon Poe. Houston, Texas: \[s.n.\] OCLC 898069394](#)
83. ↑ [Hoppe, Kerstin; Sartorius, Tina; Chaiklieng, Sunisa; Wietzorrek, Georg; Ruth, Peter; Jurkat-Rott, Karin; Wearing, Scott; Lehmann-Horn, Frank; Klingler, Werner \(23 de novembro de 2020\). «Paxilline Prevents the Onset of Myotonic Stiffness in Pharmacologically Induced Myotonia: A Preclinical Investigation». Frontiers in Physiology. 533946 páginas. ISSN 1664-042X. PMC 77197913. doi:10.3389/fphys.2020.533946. Consultado em 27 de abril de 2022](#)
84. ↑ [Ralph, Jeffrey; Ptáček, Louis \(2020\). «Muscle channelopathies: periodic paralyses and nondystrophic myotonias». Elsevier: 525–537. Consultado em 27 de abril de 2022](#)
85. ↑ [Morgan, Graeme; Ward, Robyn; Barton, Michael \(1 de dezembro de 2004\). «The contribution of cytotoxic chemotherapy to 5-year survival in adult malignancies». Clinical Oncology \(em inglês\) \(8\): 549–560. ISSN 0936-6555. doi:10.1016/j.clon.2004.06.007. Consultado em 17 de março de 2022](#)
86. ↑ [Junqueira, Matheus Zanelatto; Chammas, Roger \(15 de junho de 2018\). «Cancer chemotherapy failure: a synthetic view». Revista de Medicina \(em inglês\) \(2\): 141–153. ISSN 1679-9836. doi:10.11606/issn.1679-9836.v97i2p141-153. Consultado em 17 de março de 2022](#)
87. ↑ [Sawada, Namie Okino; Nicolussi, Adriana Cristina; Paula, Juliana Maria de; Garcia-Caro, Maria Paz; Marti-Garcia, Celia; Cruz-Quintana, Francisco \(17 de maio de 2016\). «Quality of life of Brazilian and Spanish cancer patients undergoing chemotherapy: an integrative literature review». Revista Latino-Americana de Enfermagem \(em inglês\). ISSN 1518-8345. Consultado em 17 de março de 2022](#)
88. ↑ [«Chemotherapy contributes to a quarter of cancer deaths: study». ABC News \(em inglês\). 13 de novembro de 2008. Consultado em 17 de março de 2022](#)
89. ↑ [Junqueira, Matheus Zanelatto; Chammas, Roger \(15 de junho de 2018\). «Cancer chemotherapy failure: a synthetic view». Revista de Medicina \(em inglês\) \(2\): 141–](#)

153. [ISSN 1679-9836](#). [doi:10.11606/issn.1679-9836.v97i2p141-153](#). Consultado em 17 de março de 2022
90. ↑ Park, Hue Jung (julho de 2014). «[Chemotherapy induced peripheral neuropathic pain](#)». *Korean Journal of Anesthesiology* (1): 4–7. [ISSN 2005-6419](#). [PMC 4121493](#) . [PMID 25097731](#). [doi:10.4097/kjae.2014.67.1.4](#). Consultado em 9 de março de 2022
91. ↑ Motta, ¹Monalisa Pereira; Campos, ¹Katia Maria; Quadros, ¹Abraão Joviniano; Oliveira, ¹Acary Souza Bulle; Favero, ¹Francis Meire; Santos, ¹Vagner Rogério dos (25 de setembro de 2019). «[Redução de cargas iônicas na intolerância ao frio em pacientes com síndrome pós poliomielite](#)». *Revista da Universidade Ibirapuera*. [ISSN 2238-6335](#). Consultado em 9 de março de 2022
92. ↑ Filippou, Panagiota S.; Karagiannis, George S. (21 de janeiro de 2020). «[Cytokine storm during chemotherapy: a new companion diagnostic emerges?](#)». *Oncotarget* (3): 213–215. [ISSN 1949-2553](#). [PMC 6980630](#) . [PMID 32076483](#). [doi:10.18632/oncotarget.27442](#). Consultado em 22 de março de 2022
93. ↑ Karagiannis, George S.; Condeelis, John S.; Oktay, Maja H. (13 de setembro de 2019). «[Chemotherapy-Induced Metastasis: Molecular Mechanisms, Clinical Manifestations, Therapeutic Interventions](#)». *Cancer Research* (18): 4567–4576. [ISSN 0008-5472](#). [doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-1147](#). Consultado em 22 de março de 2022
94. ↑ Bupathi, Manojkumar; Hajjar, Joud; Bean, Stacie; Fu, Siqing; Hong, David; Karp, Daniel; Stephen, Bettzy; Hess, Kenneth; Meric-Bernstam, Funda (1 de fevereiro de 2017). «[Incidence of infusion reactions to anti-neoplastic agents in early phase clinical trials: The MD Anderson Cancer Center experience](#)». *Investigational New Drugs* (em inglês) (1): 59–67. [ISSN 1573-0646](#). [PMC 5896759](#) . [doi:10.1007/s10637-016-0395-y](#). Consultado em 22 de março de 2022
95. ↑ Chevalier, Gaétan; Sinatra, Stephen T.; Oschman, James L.; Sokal, Karol; Sokal, Pawel (12 de janeiro de 2012). «[Earthing: Health Implications of Reconnecting the Human Body to the Earth's Surface Electrons](#)». *Journal of Environmental and Public Health* (em inglês): e291541. [ISSN 1687-9805](#). [doi:10.1155/2012/291541](#). Consultado em 30 de abril de 2022
96. ↑ Bordoni, Bruno; Sugumar, Kavin; Varacallo, Matthew (2022). «[Muscle Cramps](#)». *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. [PMID 29763070](#). Consultado em 29 de março de 2022
97. ↑ Desforges, Allison D.; Hebert, Chance M.; Spence, Allyson L.; Reid, Bailey; Dhaibar, Hemangini A.; Cruz-Topete, Diana; Cornett, Elyse M.; Kaye, Alan David; Urits, Ivan (1 de março de 2022). «[Treatment and diagnosis of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: An update](#)». *Biomedicine & Pharmacotherapy* (em inglês). 112671 páginas. [ISSN 0753-3322](#). [doi:10.1016/j.biopha.2022.112671](#). Consultado em 30 de março de 2022
98. ↑ Colvin, Lesley A. (maio de 2019). «[Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now?](#)». *Pain* (em inglês) (1): S1–S10. [ISSN 0304-3959](#). [PMC 6499732](#) . [PMID 31008843](#). [doi:10.1097/j.pain.0000000000001540](#). Consultado em 29 de março de 2022
99. ↑ Hou, Saiyun; Huh, Billy; Kim, Hee Kee; Kim, Kyung-Hoon; Abdi, Salahadin (novembro de 2018). «[Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Systematic Review and Recommendations](#)». *Pain Physician* (6): 571–592. [ISSN 2150-1149](#). [PMID 30508986](#). Consultado em 29 de março de 2022
100. ↑ Wolf, Sherry; Barton, Debra; Kottschade, Lisa; Grothey, Axel; Loprinzi, Charles (1 de julho de 2008). «[Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Prevention and treatment strategies](#)». *European Journal of Cancer* (em inglês) (11): 1507–1515. [ISSN 0959-8049](#). [doi:10.1016/j.ejca.2008.04.018](#). Consultado em 30 de março de 2022
101. ↑ Nakanishi, Hiroyuki; Kurosaki, Masayuki; Tsuchiya, Kaoru; Nakakuki, Natsuko; Takada, Hitomi; Matsuda, Shuya; Gondo, Kouichi; Asano, Yu; Hattori, Nobuhiro (1 de agosto de 2015). «[L-carnitine Reduces Muscle Cramps in Patients With](#)

- [Cirrhosis](#)». *Clinical Gastroenterology and Hepatology (em inglês)* (8): 1540–1543. [ISSN 1542-3565](#). [doi:10.1016/j.cgh.2014.12.005](#). Consultado em 14 de abril de 2022
102. ↑ [Miwa, Takao; Hanai, Tatsunori; Morino, Kotaro; Katsumura, Naoki; Shimizu, Masahito \(1 de março de 2020\)](#). «[Effect of l-carnitine supplementation on muscle cramps induced by stroke: A case report](#)». *Nutrition (em inglês)*. 110638 páginas. [ISSN 0899-9007](#). [doi:10.1016/j.nut.2019.110638](#). Consultado em 14 de abril de 2022
103. ↑ [Motta, Monalisa Pereira; Campos, Katia Maria; Quadros, Abrahão Joviniano; Oliveira, Acary Souza Bulle; Favero, Francis Meire; Santos, Vagner Rogério dos \(25 de setembro de 2019\)](#). «[Redução de cargas iônicas na intolerância ao frio em pacientes com síndrome pós poliomielite](#)». *Revista da Universidade Ibirapuera*. [ISSN 2238-6335](#). Consultado em 17 de março de 2022
104. ↑ [Sokal, Paweł; Jastrzębski, Zbigniew; Jaskulska, Ewelina; Sokal, Karol; Jastrzębska, Maria; Radzimiński, Łukasz; Dargiewicz, Robert; Zieliński, Piotr \(27 de agosto de 2013\)](#). «[Differences in Blood Urea and Creatinine Concentrations in Earthed and Unearthed Subjects during Cycling Exercise and Recovery](#)». *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (em inglês)*: e382643. [ISSN 1741-427X](#). [doi:10.1155/2013/382643](#). Consultado em 9 de maio de 2022
105. ↑ [Behringer, Michael; Harmsen, Jan-Frieder; Fasse, Alessandro; Mester, Joachim \(1 de dezembro de 2018\)](#). «[Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on the Frequency of Skeletal Muscle Cramps: A Prospective Controlled Clinical Trial](#)». *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface (em inglês)* (8): 815–822. [ISSN 1094-7159](#). [doi:10.1111/ner.12728](#). Consultado em 9 de maio de 2022
106. ↑ [Harmsen, Jan-Frieder; Sistig, Anna; Fasse, Alessandro; Hackl, Michael; Wegmann, Kilian; Behringer, Michael \(1 de dezembro de 2021\)](#). «[Neuromuscular Electrical Stimulation Reduces Leg Cramps in Patients With Lumbar Degenerative Disorders: A Randomized Placebo-Controlled Trial](#)». *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface (em inglês)* (8): 1483–1492. [ISSN 1094-7159](#). [doi:10.1111/ner.13315](#). Consultado em 9 de maio de 2022