

Efetividade da Acupuntura Tradicional Chinesa versus Sham Acupuntura: revisão sistemática

Luís Carlos Lopes-Júnior¹
Lóris Aparecida Prado da Cruz²
Vanessa Cristina Leopoldo³
Fabrício Ribeiro de Campos⁴
Ana Maria de Almeida⁵
Renata Cristina de Campos Pereira Silveira⁶

Objetivo: identificar e sintetizar as evidências oriundas de ensaios clínicos randomizados que testaram a efetividade da acupuntura tradicional chinesa em relação à sham acupuntura para o tratamento dos fogachos em mulheres com câncer de mama no climatério. **Método:** revisão sistemática guiada pelas recomendações da Colaboração Cochrane. A busca foi realizada nas bases de dados: MEDLINE via PubMed, Web of Science, CENTRAL Cochrane, CINAHL e LILACS. Adotou-se a combinação dos descritores: breast neoplasm, acupuncture, acupuncture therapy, acupuncture points, placebos, sham treatment, hot flashes, hot flushes, menopause, climacteric, vasomotor symptoms. **Resultados:** foram identificados 272 estudos, sendo 5 selecionados e analisados. Foi observada discreta superioridade da acupuntura tradicional em relação à sham, entretanto, sem fortes associações estatísticas. **Conclusões:** as evidências obtidas não foram suficientes para afirmar quanto à efetividade da acupuntura tradicional em relação à sham.

Descritores: Neoplasias da Mama; Acupuntura; Placebos; Fogachos; Menopausa.

¹ Doutorando, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Mestrando, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

³ Mestranda, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Enfermeira, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

⁴ Mestrando, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil. Enfermeiro, Fundação Santa Casa de Misericórdia de Franca, Franca, SP, Brasil.

⁵ PhD, Professor Associado, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

⁶ PhD, Professor Doutor, Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Centro Colaborador da OPAS/OMS para o Desenvolvimento da Pesquisa em Enfermagem, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

Como citar este artigo

Lopes-Júnior LC, Cruz LAP, Leopoldo VC, Campos FR, Almeida AM, Silveira RCCP. Effectiveness of Traditional Chinese Acupuncture versus Sham Acupuncture: a Systematic Review. Rev. Latino-Am. Enfermagem. 2016;24:e2762. [Access

mês	dia	ano

]; Available in:

URL

. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/1518-8345.0647.2762>.

Introdução

Mulheres na menopausa experimentam diversidade de sintomas vasomotores, dentre os quais, prevalecem os fogachos. Estima-se que entre 50% a 80% das mulheres no climatério sofram de fogachos⁽¹⁾, podendo esses índices variar de 64% a 85%, em mulheres com câncer de mama⁽²⁾. A intensidade e a duração de episódios dos fogachos podem variar nas mulheres e geralmente culminam em prejuízos na qualidade de vida (QV), pois, causam desconforto físico, irritabilidade, perturbam o sono e podem levar a depressão⁽¹⁻³⁾.

Apesar do aumento da taxa de sobrevida de pacientes com câncer, permanece a necessidade de pesquisas que avaliem os efeitos dos tratamentos sobre a qualidade de vida dos mesmos. A utilização de terapias complementares para dirimir os efeitos colaterais do tratamento é cada vez mais documentada, principalmente em âmbito internacional em diversas populações, especialmente em mulheres com neoplasias mamárias no climatério⁽⁴⁻⁷⁾.

Um corpo crescente de evidências científicas oriundas de estudos bem delineados sustenta o uso das terapias complementares para manejo de sintomas vasomotores do climatério, em especial, os fogachos em mulheres com câncer de mama, foco desta revisão⁽⁸⁻¹¹⁾. Dentre essas práticas, uma intervenção que tem sido demonstrada potente e complementar ao tratamento convencional, cuja aceitação por parte das pacientes tem sido boa em termos de efetividade, é a utilização da acupuntura para o alívio dos fogachos⁽¹²⁾.

A acupuntura é uma das formas mais populares de medicina complementar⁽¹³⁻¹⁴⁾ e seu uso está atrelado a uma melhora dos sintomas psicológicos por meio de vias simpaticomiméticas⁽¹⁵⁻¹⁶⁾. Destarte, estudos têm sido conduzidos para testar a hipótese de que a acupuntura proporcione uma redução da frequência de fogachos, melhorando a qualidade de vida da mulher com câncer no climatério^(10,17).

A Acupuntura Tradicional Chinesa (ATC) é utilizada de forma complementar ao tratamento convencional para diversas condições patológicas e seu enfoque é aliviar sintomas por meio da reorganização da energia do corpo, objetivando levar a autocura⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. A *sham* acupuntura (SA) também denominada placebo, pode ser compreendida como uma intervenção realizada de maneira falsa, pois, é realizada fora dos pontos estabelecidos pela ATC⁽²⁰⁻²¹⁾.

A escassez de pesquisas com controles aceitáveis e que de fato imitem todos os aspectos da intervenção testada, tem sido o principal problema metodológico apresentado pelos estudos que utilizam a acupuntura como terapêutica. A falta de procedimento simulado

adequado (*sham treatment*), no passado, levou os pesquisadores a comparar a acupuntura real com uma grande variedade de outras intervenções⁽²²⁻²⁴⁾. Embora exista na literatura uma revisão sistemática realizada em 2009⁽¹⁰⁾, cujo objetivo foi avaliar a eficácia da acupuntura como uma opção de tratamento para fogachos em pacientes com câncer de mama, o foco principal dessa revisão não foi comparar especificamente a ATC à SA. Ao contrário disso, os autores incluíram ensaios clínicos comparando a ATC com diversos tipos de tratamento, os quais incluíram desde a SA, como também tratamentos ativos tais como: hormonioterapia, relaxamento, antidepressivos ou ainda, comparando a nenhum tratamento. Ademais, foi concluído que as evidências apresentadas na revisão não foram convincentes para sugerir a acupuntura como um tratamento eficaz para alívio das ondas de calor em pacientes com câncer de mama, principalmente devido aos erros sistemáticos dos estudos analisados.

Os autores, na ocasião, hipotetizaram que o fato de a ATC não ter apresentado resultados superiores estatisticamente significantes em relação à SA, independentemente da técnica empregada, ou deveu-se ao fato de que a ATC é ineficaz ou ao fato de não ter sido administrada de forma efetiva, ou ainda, que a SA também é eficaz ao tratamento. Sob essa perspectiva, procuramos atualizar e trazer o estado da arte sobre essa questão específica, uma vez que, a SA para algumas morbidades tem se mostrado um método confiável e com resultados promissores⁽²⁵⁻²⁶⁾.

A justificativa desse estudo se dá pela alta prevalência de fogachos em mulheres com câncer de mama no climatério. Esse sintoma está associado a piores prognósticos⁽¹⁻³⁾, incluindo baixa sobrevida, redução da adesão ao tratamento e qualidade geral de vida diminuída. Assim, o manejo desse sintoma se transpõe como um aspecto importante da prática de enfermagem em oncologia. Avaliar e intervir sobre sintomas relacionados ao câncer, não só em termos de sobrevida do paciente e adesão ao tratamento, mas também, em termos de QV durante e após o tratamento, é atualmente parte integrante dos pilares da pesquisa em oncologia clínica e prioridade em pesquisas na enfermagem oncológica⁽²⁷⁾. Dada à relevância do tema, esse estudo teve por objetivo identificar e sintetizar as evidências oriundas de ensaios clínicos controlados randomizados que testaram a efetividade da ATC em relação à SA para o tratamento de fogachos em mulheres com câncer de mama no climatério.

Acredita-se que agrupar, atualizar e sintetizar as evidências disponíveis sobre essa temática possa contribuir para guiar novas pesquisas, sobretudo, fornecer subsídios à reflexão dos profissionais de saúde

sobre o uso de terapias complementares atreladas ao cuidado em saúde de pacientes oncológicos, objetivando a sua utilização com segurança e baseada em evidências, de modo a desmistificar tais práticas.

Método

Esse estudo é uma revisão sistemática da literatura, que foi norteada pelas recomendações da Colaboração Cochrane⁽²⁸⁾. A pergunta de revisão, elaborada com base na estratégia PICO⁽²⁹⁾, foi: "a acupuntura tradicional chinesa é mais efetiva que a sham acupuntura para o alívio dos fogachos em mulheres com câncer de mama no climatério"?

Os critérios de inclusão foram: apresentar o delineamento de pesquisa do tipo ensaio clínico randomizado (ECR); estudos publicados na íntegra até o presente momento (julho de 2014), nos idiomas inglês, português e espanhol; estudos realizados com mulheres adultas (≥ 18 anos) com câncer de mama e no climatério apresentando fogachos e que abordavam a efetividade da acupuntura tradicional chinesa *versus sham* acupuntura para o tratamento daquele sintoma vasomotor. Foram excluídos estudos conduzidos em animais, publicações como revisão de literatura, dissertações, teses, editoriais e diretrizes clínicas.

Estratégia de identificação dos estudos

Realizou-se a busca em cinco bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* via *PubMed*, *Web of Science*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials Database*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature-CINAHL* e *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde-LILACS*. A estratégia de busca considerou conjuntos de termos relacionados à população do estudo (P); à intervenção avaliada (I), a comparação com placebo (C), ao desfecho esperado (O) e ao tipo de estudo a ser incluído (delineamento ECR). Foram selecionados descritores dos vocabulários controlados de cada base de dados, assim como descritores não controlados, que foram combinados entre si, da mesma maneira que seus sinônimos, dentro de cada conjunto de termos com os conectores booleanos AND e OR. Os principais descritores adotados na estratégia de busca dos estudos primários foram: *Breast Neoplasm*, *Acupuncture*, *Acupuncture Therapy*, *Acupuncture Points*, *Placebos*, *Sham Treatment*, *Hot Flashes*, *Hot Flushes*, *Menopause*, *Climacteric*, *Vasomotor Symptoms*, *Vasomotor Symptoms Menopause*, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. Para a localização de ECR, foi incluído, após a busca via estratégia PICO, a estratégia de adicionar um filtro incluindo os seguintes

termos AND *Clinical Trial* OR *Controlled Clinical Trial* OR *Randomized Controlled Trial*. A busca foi realizada no final do mês de julho de 2014, sendo encontradas inicialmente 272 publicações.

Seleção dos estudos

Para a seleção dos estudos, dois revisores independentes analisaram os títulos e os resumos das publicações identificadas e, em caso de dúvida ou discordância, um terceiro revisor foi solicitado para emitir parecer sobre a inclusão ou não do estudo. O grau de concordância entre os revisores atingiu 96% de consenso entre os pares.

Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

No que concerne à avaliação da qualidade metodológica dos estudos selecionados, utilizou-se a Escala de Jadad⁽³⁰⁾, que permite a classificação da qualidade da evidência do estudo cujo delineamento é o ECR e tem sido descrito na literatura como instrumento confiável e amplamente utilizado pelos pesquisadores para avaliar a qualidade metodológica de ensaios clínicos. Essa escala avalia e pontua cinco tópicos específicos: 1. O estudo foi descrito como aleatório?, 2. O método de randomização foi apropriado?, 3. O estudo foi descrito como duplo cego?, 4. O método de mascaramento usado foi apropriado? e 5. Houve descrição de exclusões e perdas?. O escore final da Escala de Jadad varia de 0 a 5 pontos sendo que estudos que recebem escores < 3 são classificados como de baixa qualidade e estudos com escores ≥ 3 exibem alta qualidade metodológica⁽³⁰⁾.

Os estudos também foram avaliados quanto ao risco de viés, considerando a geração de sequência, sigilo de alocação, cegamento dos participantes, prestadores de cuidados e avaliadores de desfechos, dados incompletos de desfechos, relato seletivo e outras fontes de viés^(28,31). Considera-se que estudos com baixo risco de viés são improváveis de terem sérias alterações em seus resultados. O risco de viés incerto levanta dúvidas quanto à confiabilidade dos resultados dos estudos, e o alto risco de viés enfraquece seriamente a confiabilidade dos resultados⁽³¹⁾.

Extração e análise dos dados

Para a extração dos dados foi utilizado formulário de coleta elaborado para o presente estudo, que considerou as instruções sobre conteúdo e aparência, apresentadas pela Colaboração Cochrane⁽²⁸⁾. Esse formulário pré-definido, compreendeu as seguintes informações: identificação dos estudos (título, revista, ano de publicação, volume, número, autores), objetivos;

método (método de randomização, mascaramento, número de pacientes randomizados, descrição das perdas de seguimento, critérios de inclusão e exclusão, mensuração das ondas de calor e características clínicas, intervenção no grupo experimental e controle, análise dos dados e desfechos). Ressalta-se que a extração dos dados de cada estudo foi realizada por dois revisores de maneira independente. Em seguida, todos os estudos selecionados foram distribuídos entre três revisores, que avaliaram quanto à qualidade metodológica de cada ensaio por meio da Escala Jadad⁽³⁰⁾. Os dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão foram analisados por desfechos e apresentados de forma descritiva.

Resultados

Identificou-se 272 estudos nas cinco bases de dados elegidas para este estudo: 205 na CINAHL, 31 na CENTRAL Cochrane, 29 na Web of Science, sete na MEDLINE via PubMed e zero na LILACS. Desse total, 242 estudos foram pré-selecionados. Após análise, com 100% de convergência de consenso entre os revisores, apenas cinco manuscritos atenderam a todos os critérios de elegibilidade e responderam a questão de pesquisa proposta. A Figura 1 apresenta o fluxograma do processo de seleção dos estudos que foram incluídos nessa pesquisa. Ressalta-se que foi solicitado o parecer de um terceiro revisor para se obter consenso na qualificação metodológica dos cinco artigos selecionados.

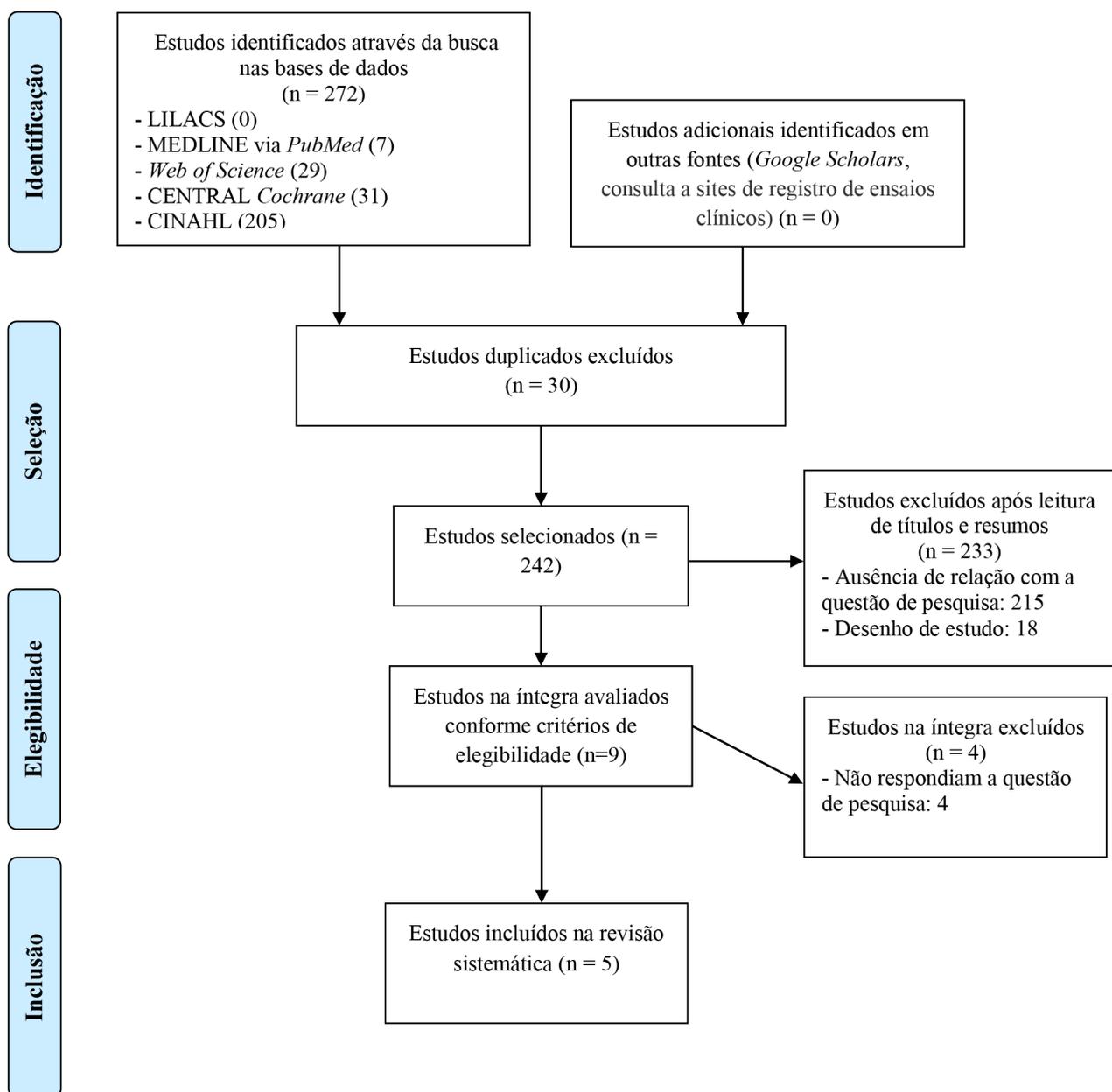


Figura 1 - Fluxograma de identificação, seleção e inclusão dos estudos.

Dentre os estudos incluídos, um foi conduzido na Noruega⁽³²⁾, um na Suécia⁽³³⁾, um na Dinamarca⁽³⁴⁾ e dois nos Estados Unidos^(8,35). Quanto a autoria, verificou-se no que refere-se a categoria profissional, uma predominância de profissionais médicos em todos os estudos^(8,32-35). Outros profissionais que estavam na autoria desses estudos foram estatístico, fisioterapeuta, educador físico e farmacêutico^(8,32-33,35).

No que diz respeito à qualidade metodológica desses cinco ECR, dois são simples cegos⁽³²⁻³³⁾, três são duplo cegos^(8,34-35), sendo apenas um multicêntrico⁽³⁵⁾. A classificação do nível de evidência mensurada por meio dos escores da Escala de Jadad⁽³⁰⁾ apontou que todos os estudos incluídos na presente revisão sistemática são de alta qualidade, sendo que um recebeu escore 3⁽³²⁾, outros dois estudos foi atribuído escore 4⁽³³⁻³⁴⁾ e dois com escores máximos igual a 5^(8,35).

O número de participantes de pesquisa incluídos nas amostras dos estudos aqui apresentados variou de 47 a 94 e a idade das mulheres variou de 36 a 85 anos, sendo que todas eram pacientes ambulatoriais. Quanto aos tratamentos realizados, quatro estudos alocaram os sujeitos de pesquisa em dois grupos, um recebendo sessões de ATC e outro grupo recebendo SA^(8,32-33,35). Um ensaio apresentou três grupos, um de pacientes submetidos à intervenção da ATC, um grupo submetido a SA e um terceiro grupo controle sem nenhuma intervenção⁽³⁴⁾.

O tempo de tratamento com a intervenção variou de 4 a 12 semanas, sendo que: um estudo apresentou duração de quatro semanas⁽⁸⁾, dois ensaios apresentaram duração do tratamento de cinco semanas⁽³³⁻³⁴⁾, um estudo com 10 semanas de tratamento⁽³²⁾ e um com 12 semanas⁽³⁵⁾. O número de sessões de acupuntura, de acordo com os protocolos de intervenções dos estudos incluídos, variou de 5 a 15 sessões^(8,32-35).

Quanto ao regime de protocolo das intervenções observou-se que: no estudo 1⁽⁸⁾, o grupo que recebeu ATC, as agulhas utilizadas foram filiformes, de aço inoxidável, medindo 0,20 x 30 mm (fabricadas pela *SeirinCorp* - Shizuoka, Japão), que foram inseridas de 0,25 a 0,5 polegadas na pele. Os pontos de acupuntura foram designados e manipulados manualmente para se obter Qi (energia vital que circula nos meridianos) e nenhuma estimulação elétrica ou outras intervenções foram aplicadas. Nesse estudo no grupo tratado com SA foram utilizadas agulhas *Streitberger* tamanho 0.30 x 30 mm e fabricadas pela *Asiamed* (Pullach, Alemanha). As agulhas foram aplicadas a alguns centímetros de distância de pontos da ATC (DU14, GB20, BL13, PC7, H6, K7, ST36, SP6). Ao invés de penetrar na pele, a agulha era retraída após a inserção através de uma

fita adesiva colocada sobre um anel de suporte de plástico. Este tipo de agulha falsa tem demonstrado alta credibilidade e tem sido implementado com sucesso em ECR. A frequência e a duração da intervenção nos dois grupos foram idênticas.

No estudo 2⁽³²⁾, o grupo submetido a ATC, as agulhas de 0,30 milímetros eram descartáveis e inseridas entre 0.5 e 3.0 cm na pele. Foram usados oito pontos de acupuntura unilaterais ao longo dos meridianos da ATC (usados para o resfriamento do corpo, tonificação do yin e redução do excesso de calor). Os pontos de acupuntura designados foram manipulados manualmente para se obter o De Qi, ou seja, a sensação de dormência, distensão, ou formigamento elétrico no local da inserção de agulhas que pode irradiar ao longo do meridiano correspondente. Os pontos de acupuntura alvo nessa pesquisa foram em áreas altamente inervadas, LIV3, GB20, LU7, KI3, SP6, REN4, P7 e LIV8. O grupo que recebeu o tratamento SA, as agulhas foram inseridas a 2-3 mm de profundidade em oito pontos (quatro pontos bilaterais) bem longe dos pontos disparadores da ATC.

No estudo 3⁽³³⁾, no grupo cuja intervenção foi a ATC oito agulhas descartáveis esterilizadas de tamanho 0,25 x 40 mm, fabricados pela *Dongbang acupunturainc.*, foram inseridas a uma profundidade de 5-20 mm em pontos definidos até que fosse atingido o limiar do De Qi. Após 10 minutos, a posição das agulhas sofria uma suave rotação sem evocar sensação da agulha. Os pontos manipulados manualmente foram Li4, HT6, LR3, ST36 unilateralmente e Sp6 e Ki7 bilateralmente. O grupo que recebeu a SA, as agulhas *sham* foram aplicadas a 1 centímetro de distância dos pontos tradicionais da ATC, sem colocá-las em um meridiano ou ponto diferente e as mesmas não penetravam na pele.

No estudo 4⁽³⁴⁾, as pacientes que receberam ATC, realizou-se manipulação manual em pontos pré-determinados pela Medicina Tradicional Chinesa bilateralmente durante 15-20 minutos. Foram usados os pontos verdadeiros ao longo dos meridianos da acupuntura (HC6, KI3, Sp6 e Lr3). O grupo submetido à SA recebeu acupuntura simulada em quatro pontos de acupuntura não bilaterais pré-determinados fora dos meridianos estabelecidos na ATC, mas, na mesma região que os verdadeiros pontos. Foi realizada a intervenção com as mesmas agulhas da ATC, porém, inserido superficialmente na pele (a 1 cm de distância da pele). Nesse estudo, ainda teve um terceiro grupo que não recebeu nenhuma intervenção, para efeitos de comparação. E finalmente no estudo 5⁽³⁵⁾, o grupo experimental recebeu ATC manual nos seguintes acupontos (VC4, CV6, CV12, LI4, MH6, GB34, ST36, KI3 e BL65). E no grupo sob tratamento da SA, as pacientes receberam a falsa acupuntura com agulhas

não penetrantes e retráteis colocadas em 14 pontos e localizadas no meridiano central da linha de ligação dos pontos reais da ATC.

A forma de mensuração das ondas de calor na maioria dos estudos foi por meio do registro em diário de campo^(8,33-35) e um deles utilizou o Índice de *Kopperman* que avalia sintomas da menopausa⁽³²⁾. Dentre os estudos, dois utilizaram escalas para avaliar a intensidade das ondas de calor, sendo que um estudo utilizou uma Escala Verbal Intervalar tipo *Likert* de quatro pontos (sem problemas, leve, moderada, grave ou muito grave)⁽³³⁾ e outro estudo utilizou a Escala Visual Analógica com graduação de 0 a 10⁽³⁴⁾. Em um dos estudos, outros instrumentos também foram utilizados para avaliar sintomas da menopausa, tais como o NSABP (*National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*) e o HFRDI (*The Hot Flash-Related Daily Interference Scale*) para avaliar a interferência das ondas de calor no cotidiano. Além disso, nesse estudo foi avaliada a qualidade e distúrbios do sono pelo PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*), sintomas depressivos através da CESD (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*), ansiedade pela escala de HADS-A (*Hospital Anxiety and Depression Scale*) e a qualidade de vida global pelo EuroQol⁽³⁵⁾.

No que concerne a efetividade em longo prazo do tratamento, três estudos^(8,32,34) acompanharam as participantes após o término da intervenção. Dentre esses três estudos, um fez o acompanhamento até seis semanas após a finalização da terapêutica⁽⁸⁾ e dois ensaios seguiram os pacientes até 12 semanas após o tratamento^(32,34).

Em síntese, três estudos sugerem que a ATC é mais efetiva que a SA (Figura 2). O estudo 1⁽⁸⁾ demonstrou que o grupo que recebeu ATC apresentou 0,8 menos ondas de calor por dia do que o grupo placebo recebendo SA, porém, essa associação não foi estatisticamente significativa (IC_{95%} = - 0,7 a 2,4; p = 0.30). Os achados do estudo 2⁽³²⁾ apontaram que o número de ondas de calor foi reduzido em 50% (p <0,001) no grupo de mulheres recebendo ATC, ou seja, média de 9,5 ondas de calor (DP= 4.9) que passou a ser 4,7 ondas de calor (DP=3.7) durante o tratamento com essa intervenção. Nenhuma mudança significativa foi observada no grupo que recebeu SA durante o tratamento (p = 0,382) e nem após 12 semanas de seguimento (p=0.86). Nesse estudo, a diferença da resposta no grupo que recebeu ATC com o grupo que recebeu SA foi significativa tanto durante o tratamento quanto durante as 12 semanas de seguimento (p<0.001).

Artigo / Referencial Periódico	Escore Jadad	Amostra (mulheres com câncer de mama na menopausa)	Variáveis/ instrumentos	Intervenção e seguimento	Desfecho
Estudo 1. Deng et al., 2007 ⁽⁸⁾ <i>Journal of Clinical Oncology</i>	5	N= 72; idade: 48 a 59 anos Grupo 1: 42 mulheres recebendo acupuntura tradicional (AT) Grupo 2: 30 mulheres recebendo <i>sham</i> acupuntura (SA)	Frequência das ondas de calor/ Diário de campo	Protocolo de intervenção: 4 semanas de tratamento com AT ou SA, duas vezes por semana totalizando 8 sessões. Tempo de seguimento: 4 semanas	Número médio das ondas de calor no grupo recebendo AT foi reduzido de 8,7 (DP= 3,9) para 6,2 (DP= 4,2) e no grupo da SA de 10,0 (DP= 6,1) a 7,6 (DP= 5,7). Nenhuma diferença significativa entre os grupos (p>0.05).
Estudo 2. Hervik; Mjaland, 2009 ⁽³²⁾ <i>Breast cancer research and treatment</i>	3	N= 59; idade: 50 a 53 anos Grupo 1: 30 mulheres recebendo AT Grupo 2: 29 mulheres recebendo SA	Sintomas da menopausa/ Índice de <i>Kopperman</i>	Protocolo de intervenção: 15 sessões, sendo que nas primeiras 5 semanas eram feitas 2 sessões por semana e nas outras 5 semanas era realizada 1 sessão por semana. Tempo de seguimento: 12 semanas	No grupo da AT houve redução de 50% (p<0,001) nas ondas de calor durante o tratamento e uma redução adicional de 30% (p<0,017) foi evidenciada durante as 12 semanas de seguimento. Nenhuma mudança significativa foi observada no grupo SA durante o tratamento e após 12 semanas de seguimento (p = 0,382 e p = 0,86)

(a Figura 2 continua na próxima página)

Artigo / Referência/ Periódico	Escore Jadad	Amostra (mulheres com câncer de mama na menopausa)	Variáveis/ instrumentos	Intervenção e seguimento	Desfecho
Estudo 3. Liljegren et al., 2012 ⁽³³⁾ <i>Breast cancer research and treatment</i>	4	N= 74; idade: 36 a 80 anos Grupo 1: 38 mulheres recebendo AT Grupo 2: 36 mulheres recebendo SA	Frequência e intensidade das ondas de calor/ Diário de campo e Escala Verbal Intervalar	Protocolo de intervenção: 10 sessões, sendo 2 sessões por semana durante 5 semanas. Tempo de seguimento: 5 semanas	No grupo submetido à AT 42% apresentaram melhora das ondas de calor após 6 semanas, em comparação com 47% do grupo submetido a SA. Nenhuma diferença significativa entre os grupos (p=0.28)
Estudo 4. Bokmand; Flyger, 2013 ⁽³⁴⁾ <i>The Breast</i>	4	N= 94; idade: 45 a 76 anos Grupo 1: 31 mulheres recebendo AT Grupo 2: 29 recebendo SA Grupo 3: 34 pacientes sem intervenção	Frequência e intensidade das ondas de calor e distúrbios do sono/ Diário de campo e EVA*	Protocolo de intervenção: 5 sessões sendo 1 sessão por semana, durante 5 semanas Tempo de seguimento: 12 semanas	Houve melhora significativa nas mulheres que receberam a AT após uma semana de tratamento e os efeitos permaneceram até 12 semanas após a última sessão. As diferenças foram estatisticamente significantes entre os grupos G1 e G2 & G1 e G3 após 6 e 12 semanas de tratamento (6 semanas G1 e G2, p = 0.004; 6 semanas G1 e G3, p = 0.001; 12 semanas G1 e G2, p = 0.01; 12 semanas G1 e G3, p = 0.001).
Estudo 5. Bao et al., 2014 ⁽³⁵⁾ <i>Cancer</i>	5	N=47; Idade: 44 a 85 anos Grupo 1: n=23 submetidos a AT Grupo 2: n=24 submetidas a SA	Sintomas de menopausa/ NSABP† Ondas de calor/ HFRDI‡ e Diário de campo Sono/ PSQI§ Sintomas depressivos/CESD Ansiedade/ HADS-A¶ Qualidade de vida/ EuroQol	Protocolo de intervenção: 8 sessões semanalmente Tempo de seguimento: 12 semanas	As pacientes se beneficiaram com ambas as técnicas de acupuntura (AT e SA). Nenhuma diferença significativa entre os grupos (p=0.46).

*EVA- Escala Visual Analógica; †NSABP - *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project*; ‡HFRDI - *The Hot Flash-Related Daily Interference Scale*; §PSQI - *Pittsburgh Sleep Quality Index*; ||CESD - *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*; ¶HADS-A - *Hospital Anxiety and Depression Scale*; EuroQol - Escala de avaliação global de qualidade de vida.

Figura 2 - Síntese final e integrada dos estudos incluídos na revisão sistemática. 2014

O estudo 4⁽³⁴⁾ evidenciou associações estatisticamente significativas entre os três grupos (G1-submetidas a AT; G2-submetidas a SA; G3-submetidas a nenhuma intervenção). Houve melhora significativa nas mulheres que receberam a ATC após uma semana de tratamento e os efeitos permaneceram até 12 semanas após a última sessão. As diferenças foram estatisticamente significantes quando comparados os

grupos G1 com G2 e G1 com G3, após 6 semanas e após 12 semanas de tratamento (Figura 2).

Os outros dois ensaios (estudo 3 e estudo 5) demonstraram que ambas as intervenções (ATC e SA) foram benéficas no tratamento das ondas de calor. No entanto não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos nesses estudos (p>0.05)^(33,35). A Figura 3 apresenta a análise do risco de viés dos estudos selecionados.

	Geração de sequência aleatória (viés de seleção)	Sigilo de alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e prestadores de cuidados (viés de desempenho)	Cegamento de avaliador de desfecho (viés de detecção)	Dados incompletos de desfecho (viés de atrito)	Relato seletivo (viés de relato)	Outras fontes de viés
Bokmand et al.	-	-	+	?	+	+	+
Hervik et al.	?	+	+	?	+	+	?
Deng et al.	+	+	+	?	?	?	?
Liljegren et al.	+	+	-	-	?	?	?
Bao et al.	+	+	+	+	?	+	+
+ Baixo risco de viés; ? Risco de viés incerto; - alto risco de viés							

Figura 3 - Síntese do risco de viés, segundo estudo selecionado.

No que concerne ao risco de viés dos estudos selecionados, observa-se que em todos os estudos, a confiabilidade dos resultados pode ser questionada, tanto por risco de viés incerto como por alto risco de viés. O risco de viés incerto se destacou nos domínios: cegamento do avaliador de desfecho (60%), dados incompletos de desfecho (60%), outras fontes de viés (60%) e relato seletivo (40%). O alto risco de viés se fez presente nos domínios: geração de sequência aleatória (20%), sigilo de alocação (20%), cegamento de participantes e prestadores de cuidados (20%) e cegamento de avaliador de desfecho (20%). De forma geral, os domínios, em que o baixo risco de viés foi predominante, foram: sigilo de alocação (80%), cegamento de participantes e prestadores de cuidados (80%) e geração de sequência aleatória (60%).

Discussão

Por meio das intervenções estudadas e dos desfechos avaliados, observamos que o uso da acupuntura atua como terapêutica complementar e adjuvante ao tratamento convencional para o controle

das ondas de calor em mulheres com câncer de mama na menopausa.

Na presente revisão, três estudos demonstraram que ao comparar a ATC com a SA, a ATC se mostra mais efetiva nas reduções de frequência e intensidade das ondas de calor^(8,32,34). Outros estudos corroboram esses nossos achados, como o estudo piloto realizado na Coreia do Sul com 12 sessões de ATC em 10 mulheres com câncer de mama na pós-menopausa e submetidas ao tratamento hormonal com tamoxifeno® ou anastrozol®, que mostrou que a frequência das ondas de calor foram reduzidas de 9,3 episódios diários para 1,5 episódios dia ($p=0,007$) ao final do tratamento e a intensidade (mensurada por meio da EVA, com pontuação de 0 a 10) variou de 2,8 para 1,1 ($p=0,001$), sugerindo a efetividade desta intervenção⁽³⁶⁾.

Uma pesquisa⁽³⁷⁾ analisou as evidências da eficácia da ATC para as ondas de calor induzidas pela menopausa e encontrou que é uma terapia complementar efetiva na redução de tais sintomas, uma vez que seu efeito pode afetar a liberação de serotonina e beta-endorfinas no sistema nervoso central e, conseqüentemente, influenciar e estabilizar o centro termorregulador, normalizando a

temperatura corporal e reduzindo as ondas de calor e a sudorese⁽³⁷⁾. Estudo de revisão sistemática realizado em 2011 aponta que uma hipótese para o surgimento das ondas de calor é a disfunção do núcleo de termorregulação, que mantém a temperatura corporal dentro dos padrões de normalidade (homeostase). Mulheres com queixas de ondas de calor apresentam uma alteração nesta zona de termorregulação que podem ser intensificadas com os baixos níveis de estrógeno no corpo e, conseqüentemente, causam um estado descompensatório dos níveis de noradrenalina e serotonina, que estão envolvidos na regulação da temperatura. Tal revisão reforça a sugestão de que a ATC pode influenciar a liberação de serotonina e ser uma modalidade terapêutica no alívio das ondas de calor⁽¹⁾.

Uma revisão recente da literatura reportou evidências de que a ATC melhora a função imunológica por meio da modulação da atividade de células NK. Um modelo hipotético tem sido proposto para explicar como a ATC estimula o sistema imunológico a partir da estimulação do acuponto ST36. Esse ponto é conhecido como "acuponto do reforço imunológico", por ser capaz de melhorar o funcionamento do sistema imune. A estimulação desse acuponto induz a liberação de óxido nítrico, neurotransmissor que estimula, através de nervos sensoriais, a área lateral do hipotálamo, promovendo a secreção de peptídeos opióides, tais como β -endorfina. Esse peptídeo, por meio da circulação sanguínea, alcança o baço e outros locais do corpo, ligando-se aos receptores de opióides expressos na superfície de células NK. Ao se ligar aos receptores, a β -endorfina estimula as células NK a amplificarem a expressão de moléculas citotóxicas, a atividade tumoricida e, conseqüentemente, a produção de IFN- γ . Esta citocina induz a expressão de receptores de células NK e possivelmente a secreção de citocinas por outras células do sistema imunológico, orquestrando e amplificando funções imunes anticancerígenas⁽³⁸⁾.

Além de promover o alívio das ondas de calor, a ATC também se mostra efetiva no alívio de outros sintomas em mulheres com câncer de mama. Estudo com 51 mulheres com câncer de mama, conduzido nos Estados Unidos, objetivou avaliar os benefícios da ATC para melhorar a dor, rigidez e capacidade funcional em mulheres com artralgias induzidas pelo tratamento com inibidores da aromatase. Esse estudo comparou a ATC com a SA e mostrou que a ATC foi mais efetiva que a SA na redução da dor ($p < 0,001$). O grupo submetido à ATC apresentou menores escores de intensidade de dor (2,6) comparado ao grupo submetido à SA (4,5) e essa diferença foi estatisticamente significativa ($p = 0,003$) após 6 semanas de intervenção⁽¹⁹⁾.

Outros dois estudos incluídos na presente revisão sistemática sugerem que ambas as intervenções, ou

seja, tanto a ATC como a SA, são benéficas no tratamento das ondas de calor, uma vez que, existiu redução dos sintomas ainda que não haja diferenças significativas entre elas^(33,35). Contudo, estudos sugerem que há controvérsias sobre o uso da SA, uma vez que, a semelhança entre os resultados pode acontecer devido à expectativa do paciente sob a intervenção e influenciar seus efeitos, ou ainda, estar relacionados às formulações distintas de protocolos de administração dessa intervenção. Esse é um aspecto crucial em pesquisa clínica que necessita de avaliação rigorosa, com protocolos baseados em diretrizes clínicas⁽³⁹⁻⁴⁰⁾.

Uma pesquisa⁽⁴¹⁾ apontou que a ATC e SA são parte integrantes dos cuidados de saúde e podem gerar impactos positivos nos resultados dos tratamentos. Refere ainda, que o efeito placebo da SA pode ser relevante devido aos vários fatores contextuais inespecíficos que podem ser trazidos durante cada sessão do tratamento⁽⁴¹⁾. Tal premissa também é defendida por outros autores⁽⁴²⁾ que sugerem que a terapia com acupuntura, tanto a ATC quanto a SA, envolvem uma relação interpessoal e empática entre o terapeuta e o paciente, estimulando a comunicação verbal e não verbal. Alega ainda, a importância do grupo SA em estudos randomizados, que neste delineamento os grupos devem ser alocados de forma idêntica, com exceção da intervenção estudada, uma vez que, essa relação poderia interferir nos resultados do estudo⁽⁴²⁾.

Em relação às formas de mensuração das ondas de calor, verificamos que a maioria dos estudos utilizou diário de campo como recurso para registrar a frequência e a intensidade das ondas de calor. Estudo conduzido com o intuito de discutir sobre as questões metodológicas das avaliações das ondas de calor, aponta a importância da validade e confiabilidade dos instrumentos utilizados nas mensurações⁽⁴³⁾. Sobre a validade, os autores, colocam a presença de dados sobre qualidade de vida, toxicidade de tratamentos (perda de apetite, náuseas, insônia), hábitos comportamentais (prática de atividade física) e evolução do tratamento para serem analisados, com vistas a eliminar vícios de aferição e de confusão. Uma evidência de confiabilidade é o uso de um grupo controle para se avaliar a efetividade da intervenção proposta⁽⁴³⁾. Na presente revisão identificamos que apenas um estudo⁽³⁵⁾ avaliou outros sintomas como a qualidade de vida, distúrbios do sono, ansiedade e depressão e sintomas da menopausa, de forma dirimir os vícios de aferição e de confusão, por meio de escalas validadas, com alta confiabilidade.

Quanto aos efeitos em longo prazo da ATC, estudo de revisão sistemática que objetivou avaliar tais efeitos sobre o alívio das ondas de calor em mulheres com câncer de mama e homens com câncer de próstata após

o tratamento oncológico, mostrou que esses efeitos são duradouros até três meses após a intervenção com a ATC. Após o tratamento com ATC (de 5 a 12 semanas) foi observado uma redução média de 43,2% (redução geral para homens e mulheres) dos sintomas vasomotores e após 3 meses essa redução se manteve em 45,6%, demonstrando efetividade após a finalização da intervenção⁽⁴⁴⁾.

Outro estudo⁽⁴⁵⁾ acompanhou 61 mulheres com câncer de mama após 2 anos do término do tratamento com a ATC e SA e identificou que o efeito da intervenção foi duradouro no grupo que recebeu a ATC quando comparada com o grupo que recebeu SA, contudo, não houve diferença estatística significativa entre os grupos. Os autores ainda ratificaram que a acupuntura pode influenciar no sistema de termorregulação por meio da estimulação de neurotransmissores em longo prazo, sendo uma alternativa eficaz e segura no tratamento das ondas de calor associadas à menopausa quando realizada por profissional competente e qualificado⁽⁴⁵⁾.

Limitações do estudo

A maioria dos estudos incluídos trabalhou com amostras pequenas, não representativas da população e que não apresentaram o cálculo do tamanho da amostra, o que pode ter comprometido a detecção de diferenças significativas entre as duas intervenções no alívio das ondas de calor. Assim, no intuito de minimizar os erros tipo I e tipo II e aumentar a precisão dos resultados encontrados, sugere-se a realização de novos ensaios clínicos com tamanho amostral adequado. Além disso, a maioria dos estudos não informou em sua metodologia as perdas dos participantes de pesquisa, principalmente em relação ao seguimento, o que remete a vícios de seleção presente nesses estudos. Ainda, o tempo de acompanhamento curto (seguimento de 4 a 12 semanas) pode ter prejudicado a mensuração de alguns desfechos. Para tanto, sugere-se que sejam conduzidos novos ECR com maior tempo de seguimento. Somado às limitações metodológicas, os riscos de viés encontrados nos estudos selecionados reduzem a confiabilidade das evidências encontradas, demonstrando a necessidade de estudos futuros a serem conduzidos em larga escala com amostras representativas da população e com baixo risco de viés.

Conclusões

A partir dos resultados encontrados nesta revisão sistemática, foram observadas as seguintes evidências, no que se refere à efetividade da ATC versus SA para o tratamento/alívio das ondas de calor em mulheres com câncer de mama no climatério:

- as evidências são insuficientes para afirmar a eficácia da ATC em relação à SA para o tratamento das ondas de calor em mulheres na menopausa com câncer de mama;

- há que se considerar uma discreta superioridade na efetividade da ATC em relação à SA conforme evidenciado pelos estudos apresentados. Entretanto, outros ensaios clínicos bem delineados e com seguimento de longo prazo são necessários para confirmação dessa hipótese, de modo que os grupos submetidos a ambas as intervenções sejam acompanhados por um tempo maior que 12 semanas, a fim de verificar os desfechos em longo prazo.

Referências

1. Morrow PK, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist*. 2011;16(11):1658-64.
2. Chandwani KD, Heckler CE, Mohile SG, Mustian KM, Janelsins M, Peppone LJ, et al. Hot flashes severity, complementary and alternative medicine use, and self-rated health in women with breast cancer. *Explore*. (NY). 2014;10(4):241-7.
3. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
4. Kang E, Yang EJ, Kim SM, Chung IY, Han SA, Ku DH, et al. Complementary and alternative medicine use and assessment of quality of life in Korean breast cancer patients: a descriptive study. *Support Care Cancer*. 2012;20(3):461-73.
5. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Díaz-Rodríguez L, Fernández-de-las-Peñas C, Sánchez-Salado C, Arroyo-Morales M. The influence of patient attitude toward massage on pressure pain sensitivity and immune system after application of myofascial release in breast cancer survivors: a randomized, controlled crossover study. *J Manipulative PhysiolTher*. 2012;35(2):94-100.
6. Chandwani KD, Ryan JL, Peppone LJ, Janelsins MM, Sprod LK, Devine K, et al. Cancer-related stress and complementary and alternative medicine: a review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:979213.
7. Tautz E, Momm F, Hasenburg A, Guethlin C. Use of complementary and alternative medicine in breast cancer patients and their experiences: a cross-sectional study. *Eur J Cancer*. 2012;48(17):3133-9.
8. Deng G, Vickers A, Yeung S, D'Andrea GM, Xiao H, Heerdt AS, et al. Randomized, controlled trial of

- acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(35):5584-90.
9. Frisk J, Carlhäll S, Källström AC, Lindh-Astrand L, Malmström A, Hammar M. Long-term follow-up of acupuncture and hormone therapy on hot flashes in women with breast cancer: a prospective, randomized, controlled multicenter trial. *Climacteric*. 2008;11(2):166-74.
 10. Lee MS, Kim KH, Choi SM, Ernst E. Acupuncture for treating hot flashes in breast cancer patients: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(3):497-503.
 11. Nedstrand E, Wijma K, Wyon Y, Hammar M. Vasomotor symptoms decrease in women with breast cancer randomized to treatment with applied relaxation or electro-acupuncture: a preliminary study. *Climacteric*. 2005;8(3):243-50.
 12. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. *Breast*. 2013;22(3):320-3.
 13. Daley A, MacArthur C, McManus R, Stokes-Lampard H, Wilson S, Roalfe A, et al. Factors associated with the use of complementary medicine and non-pharmacological interventions in symptomatic menopausal women. *Climacteric*. 2006;9(5):336-46.
 14. Kessel B, Kronenberg F. The role of complementary and alternative medicine in management of menopausal symptoms. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(4):717-39.
 15. Arai YC, Ushida T, Osuga T, Matsubara T, Oshima K, Kawaguchi K, et al. The effect of acupressure at the extra 1 point on subjective and autonomic responses to needle insertion. *Anesth Analg*. 2008;107(2):661-4.
 16. Uchida S, Hotta H. Acupuncture affects regional blood flow in various organs. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008;5(2):145-51.
 17. Jeong YJ, Park YS, Kwon HJ, Shin IH, Bong JG, Park SHJ. Acupuncture for the treatment of hot flashes in patients with breast cancer receiving antiestrogen therapy: a pilot study in Korean women. *Altern Complement Med*. 2013;19(8):690-6.
 18. Kurebayashi LFS, Freitas GF, Oguisso T. Enfermidades tratadas e tratáveis pela acupuntura segundo percepção de enfermeiras. *Rev Esc Enferm USP*. 2009;43(3):930-6.
 19. Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, Brafman L, Fuentes D, Awad D, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1154-60.
 20. Medeiros R, Saad M. Acupuntura: efeitos fisiológicos além do efeito placebo. *O Mundo da Saúde*. 2009;33(1):69-72.
 21. Rigo JC, Pires APM, Oliveira LA, Harres SS, Dalacorte RR. Evidências da acupuntura no tratamento da dor lombar. *Geriatrics Gerontol*. 2011;5(3):175-9.
 22. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *JAMA*. 1998;280(17):1518-24.
 23. White AR, Filshie J, Cummings TM; International Acupuncture Research Forum. Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *Complement Ther Med*. 2001;9(4):237-45.
 24. Kreiner M, Zaffaroni A, Alvarez R, Clark G. Validation of a simplified sham acupuncture technique for its use in clinical research: a randomized, single blind, crossover study. *Acupunct Med*. 2010;28(1):33-6.
 25. Enblom A, Johnsson A, Hammar M, Onelöv E, Steineck G, Börjeson S. Acupuncture compared with placebo acupuncture in radiotherapy-induced nausea: a randomized controlled study. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1353-61.
 26. Sozen A, Yilmaz M, Koyuncuoglu HR, Yurekli VA, Uzar E, Kutluhan S. Effectiveness of acupuncture for the treatment of chronic daily headache: a sham-controlled clinical trial. *Acta Medica Mediterranea*. 2013;29:167.
 27. Oncology Nursing Society. Oncology Clinical Trials Nurse Competencies [Internet]. 2010. [Acesso 3 out 2014]. Disponível em: <http://www.ons.org/media/ons/docs/publications/ctncompetencies.pdf>.
 28. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.2 [atualizado set 2009]*. [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2009. [Acesso 3 out 2014]. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>
 29. Costa Santos CM, Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 2007;15(3):508-11.
 30. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
 31. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [atualizado março 2011]*. [Internet]. The Cochrane Collaboration; 2011. [Acesso 3 out 2014]. Disponível em: <http://www.cochrane-handbook.org>.
 32. Hervik J, Mjåland O. Acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients, a

- randomized, controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;116(2):311-6.
33. Liljegren A, Gunnarsson P, Landgren BM, Robéus N, Johansson H, Rotstein S. Reducing vasomotor symptoms with acupuncture in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135(3):791-8.
34. Bokmand S, Flyger H. Acupuncture relieves menopausal discomfort in breast cancer patients: a prospective, double blinded, randomized study. *Breast.* 2013;22(3):320-3.
35. Bao T, Cai L, Snyder C, Betts K, Tarpinian K, Gould J, et al. Patient-reported outcomes in women with breast cancer enrolled in a dual-center, double-blind, randomized controlled trial assessing the effect of acupuncture in reducing aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms. *Cancer.* 2014;120(3):381-9.
36. Jeong YJ, Park YS, Kwon HJ, Shin IH, Bong JG, Park SH. Acupuncture for the treatment of hot flashes in patients with breast cancer receiving antiestrogen therapy: a pilot study in Korean women. *J Altern Complement Med.* 2013;19(8):690-6.
37. Borud E, Grimsgaard S, White A. Menopausal problems and acupuncture. *Auton Neurosci.* 2010;157(1-2):57-62.
38. Johnston MF, Ortiz Sánchez E, Vujanovic NL, Li W. Acupuncture May Stimulate Anticancer Immunity via Activation of Natural Killer Cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2011;3(10):1-14.
39. Appleyard I, Lundeberg T, Robinson N. Should systematic reviews assess the risk of bias from sham-placebo acupuncture control procedures? *European Journal of Integrative Medicine.* 2014;6(2):234-43.
40. White P, Bishop FL, Prescott P, Scott C, Little P, Lewith G. Practice, practitioner, or placebo? A multifactorial, mixed-methods randomized controlled trial of acupuncture. *Pain.* 2012;153(2):455-62.
41. Zheng YC, Yuan TT, Liu T. Is acupuncture a placebo therapy? *Complement Ther Med.* 2014;22(4):724-30.
42. Azad A, John T. Do randomized acupuncture studies in patients with cancer need a sham acupuncture control arm? *J Clin Oncol.* 2013;31(16):2057-8.
43. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol.* 2001;19(23):4280-90.
44. Frisk JW, Hammar ML, Ingvar M, Spetz Holm AC. How long do the effects of acupuncture on hot flashes persist in cancer patients? *Support Care Cancer.* 2014;22(5):1409-15.
45. Hervik JA, Mjåland OB. Long term follow up of breast cancer patients treated with acupuncture for hot flashes. *Springer Plus.* 2014;3(1):1-6.

Recebido: 15.1.2015

Aceito: 19.12.2015

Correspondência:

Luis Carlos Lopes-Júnior
Universidade de São Paulo. Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto
Av. dos Bandeirantes, 3900
Bairro: Monte Alegre
CEP: 14040-902, Ribeirão Preto, SP, Brasil
E-mail: luisgen@usp.br

Copyright © 2016 Revista Latino-Americana de Enfermagem

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença Creative Commons CC BY.

Esta licença permite que outros distribuam, remixem, adaptem e criem a partir do seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe atribuam o devido crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. É recomendada para maximizar a disseminação e uso dos materiais licenciados.