

Efeito analgésico da acupuntura em pacientes com angina estável: revisão integrativa

Analgesic effect of acupuncture in patients with stable angina: integrative review

João Paulo Aragão Silva¹, Caique Jordan Nunes Ribeiro², Mariangela da Silva Nunes¹, Maria do Carmo de Oliveira^{1,2}

DOI 10.5935/2595-0118.20220006

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: A angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto, considerada estável quando ocorre por várias semanas sem evoluir para um evento coronariano agudo. O manejo da dor anginosa pode ser realizado por meio de tratamentos farmacológicos e não farmacológicos, incluindo a acupuntura como uma opção não farmacológica complementar. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa sobre o efeito analgésico da acupuntura em pacientes com angina estável.

CONTEÚDO: Foi realizada uma revisão integrativa no mês de abril de 2021 nas bases de dados: Pubmed, Scopus, Cinahl e Bireme. Foram utilizados os descritores controlados “*angina pectoris*”, “*angina stable*”, “*acupuncture*”, “*acupuncture therapy*”, “*acupuncture analgesia*”. Após triagem e análise dos manuscritos, foram selecionados sete estudos experimentais do tipo ensaio controlado randomizado. Os resultados sugerem que a acupuntura pode promover efeito analgésico com melhora clínica dos sintomas em pacientes com angina estável.

CONCLUSÃO: A acupuntura pode ser uma alternativa terapêutica complementar para tratamento de pacientes com angina estável, uma vez que pode promover efeito analgésico com melhora clínica dos sintomas.

Descritores: Analgesia por acupuntura, Angina estável, Angina pectoris, Manejo da dor, Terapia por acupuntura.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Angina is a clinical syndrome characterized by pain or discomfort, considered stable when it occurs for several weeks without progressing to an acute coronary event. Anginal pain management can be performed with pharmacological and non-pharmacological treatments, among which acupuncture is a non-pharmacological option. The aim of this study was to carry out an integrative review of the analgesic effect of acupuncture in patients with stable angina.

CONTENTS: An integrative review was carried out in April 2021 in databases: Pubmed, Scopus, Cinahl and Bireme. Controlled descriptors “*angina pectoris*”, “*angina stable*”, “*acupuncture*”, “*acupuncture therapy*”, “*acupuncture analgesia*” were used. After screening and analyzing the manuscripts, seven experimental studies of the randomized controlled trial type were selected. The results suggest that acupuncture in patients with stable angina can promote an analgesic effect with clinical improvement of symptoms.

CONCLUSION: Acupuncture can be an adjuvant therapeutic alternative for the treatment of patients with stable angina since it can promote an analgesic effect with clinical improvement of symptoms.

Keywords: Acupuncture analgesia, Acupuncture therapy, Angina pectoris, Angina stable, Pain management.

INTRODUÇÃO

A angina é uma síndrome clínica caracterizada por dor ou desconforto em quaisquer das seguintes regiões: tórax, epigástrico, mandíbula, ombro, dorso ou membros superiores. É tipicamente desencadeada ou agravada pela atividade física ou pelo estresse emocional e atenuada com o uso de nitroglicerina e derivados. Usualmente, acomete pessoas com doença arterial coronariana (DAC), mas também pode ocorrer em casos de doença cardíaca valvar, cardiomiopatia hipertrofica, hipertensão não controlada e em pacientes com espasmo e disfunção endotelial coronariana¹.

Um quadro anginoso é considerado estável se ocorre por várias semanas sem evoluir para um evento coronariano agudo. As crises aparecem tipicamente em condições nas quais há aumento da demanda de oxigênio ao miocárdio em um paciente com mais de 70% de obstrução da luz de uma ou mais artérias coronárias. Adicionalmente, a extensão, a quantidade, a localização e a morfologia das estenoses, a presença de circulação colateral e a reatividade vasomotora do leito coronariano estão relacionadas ao grau de isquemia resultante².

Para alívio da dor anginosa, são utilizados tratamentos farmacológicos e não farmacológicos. Quanto ao manejo farmacológico, incluem-se

João Paulo Aragão Silva – <https://orcid.org/0000-0003-2270-0481>;
Caique Jordan Nunes Ribeiro – <https://orcid.org/0000-0001-9767-3938>;
Mariangela da Silva Nunes – <https://orcid.org/0000-0003-0693-5790>;
Maria do Carmo de Oliveira – <https://orcid.org/0000-0003-4719-3893>.

1. Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Enfermagem, Aracaju, SE, Brasil.
2. Universidade Federal de Sergipe, Programa de Pós-graduação em Enfermagem, São Cristóvão, SE, Brasil.

Apresentado em 02 de julho de 2021.

Aceito para publicação em 17 de dezembro de 2021.

Conflito de interesses: não há – Fontes de fomento: não há.

Correspondência para:

João Paulo Aragão Silva

E-mail: joaoaragao97@hotmail.com

© Sociedade Brasileira para o Estudo da Dor

os nitratos, os antagonistas dos canais de cálcio e a trimetazidina, os quais reduzem sintomas e episódios de isquemia miocárdica¹. A acupuntura é uma opção terapêutica complementar não farmacológica para pacientes com angina estável³. Na China, terapias complementares da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), como a acupuntura, têm sido utilizadas para tratar os sintomas de DAC⁴.

Os mecanismos de redução da dor e das disfunções cardiovasculares pela acupuntura podem estar relacionados à liberação de neurotransmissores excitatórios e inibitórios no sistema nervoso central que alteram o processamento da informação sensorial e, em última instância, o fluxo autonômico e, portanto, a função cardiovascular⁵. Existe uma lacuna na literatura a respeito do uso de terapias não farmacológicas, em especial a acupuntura, como métodos adjuvantes para o alívio da dor relacionada à angina estável.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa sobre o efeito analgésico da acupuntura em pacientes com angina estável.

CONTEÚDO

Revisão integrativa que incluiu estudos experimentais para melhor compreensão do tema⁶, executada com as seguintes etapas: formulação do problema, coleta dos dados, avaliação dos dados, análise e interpretação e apresentação dos resultados⁷.

A condução do estudo foi norteada pela seguinte questão: a acupuntura é um método não farmacológico complementar eficaz para alívio da dor relacionada à angina estável?

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Pubmed, Scopus, Cinahl e Bireme, utilizando os descritores controlados “*angina pectoris*”, “*angina stable*”, “*acupuncture*”, “*acupuncture therapy*”, “*acupuncture analgesia*”, unidos pelos operadores booleanos AND e OR, durante o mês de abril de 2021.

Foram incluídos estudos primários originais, sem restrição de idioma e de ano de publicação, que investigassem o efeito analgésico da acupuntura em pacientes com angina estável. Foram excluídos estudos que utilizaram modelo animal, revisões sistemáticas, integrativas, narrativas e de escopo, editoriais, cartas ao editor, comentários, relatos de experiência, pesquisas que envolvessem população pediá-

trica ou com outros tipos de angina instável, refratária e variante ou Prinzmetal, e que não tivessem seu texto disponível na íntegra.

Os trabalhos encontrados foram triados pela leitura dos títulos e resumos. Em seguida, foram lidos na íntegra para análise dos critérios de elegibilidade (Figura 1). Os dados dos estudos incluídos foram compilados em planilha eletrônica elaborada pelos autores.

As principais características dos estudos foram sumarizadas na tabela 1, sendo elas: autores, desenho do estudo, nível de evidência, tamanho amostral e objetivos. Os artigos foram classificados de acordo com o nível de evidência proposto na ferramenta *Oxford Center for Evidence-Based Medicine* (OCEBM), a qual avalia do nível um ao cinco, sendo o primeiro nível o de maior relevância⁸.

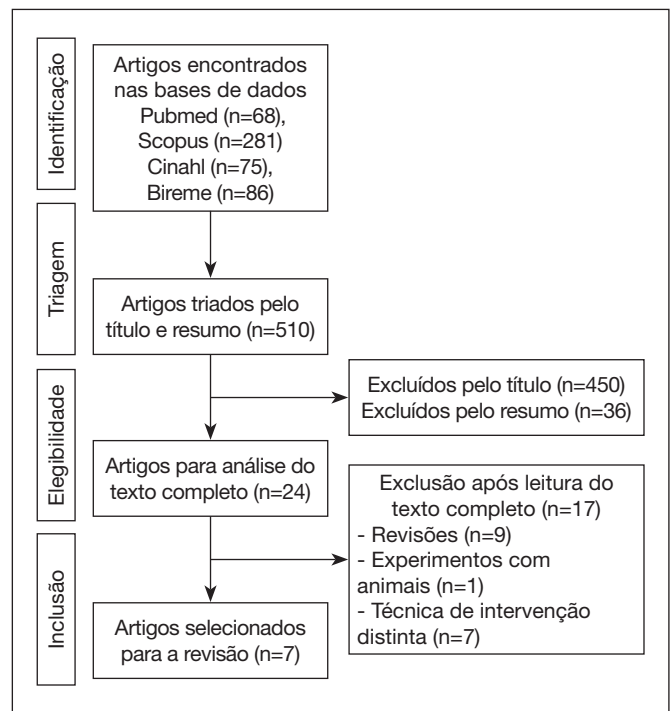


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção de artigos

Tabela 1. Descrição dos artigos incluídos no estudo

Autores	Desenho	NE	Tamanho amostral	Objetivos
Zhao et al. ⁹	ECR	2	398 pacientes (GAMA: 99, GAMN: 99, GAS: 101, GSA: 99)	Investigar a eficácia e segurança da acupuntura como terapia adjuvante às terapias antianginosas na redução da frequência de crises de angina em pacientes com angina estável crônica.
Wang et al. ¹⁰	ECR	2	45 pacientes (GI: 15; GCA: 15; e GPS: 15)	Observar o efeito clínico da acupuntura no ponto <i>Neiguan</i> em pacientes com angina estável e avaliar a proporção de neutrófilos e linfócitos no sangue periférico.
Ballegaard et al. ¹¹	ECR	3	49 pacientes receberam acupuntura	Elucidar o efeito da acupuntura em pacientes com angina estável, discutir os problemas metodológicos dos estudos, investigar as relações dos fatores psicossociais, mudanças na temperatura da pele e limiares de dor.
Richter, Herlitz e Hjalmarson ¹²	ECR	2	21 pacientes receberam acupuntura	Avaliar o efeito da acupuntura em pacientes com angina estável.
Ballegaard, Meyer e Trojaborg ¹³	ECR	2	33 pacientes (GI=17; GC=16)	Avaliar o efeito da acupuntura em pacientes com angina estável e problemas metodológicos dos estudos.
Ballegaard et al. ¹⁴	ECR	2	49 pacientes (GI: 24; GC: 25)	Avaliar o efeito da acupuntura em pacientes com angina estável leve.
Ballegaard et al. ¹⁵	ECR	2	26 pacientes (GI:13; GC: 13)	Avaliar o efeito da acupuntura em pacientes com angina estável grave.

NE = nível de evidência; ECR = ensaio controlado randomizado; GAMA = grupo acupuntura no meridiano afetado; GAMN = grupo acupuntura no meridiano não afetado; GAS = grupo acupuntura simulada; GSA = grupo sem acupuntura; GI = grupo intervenção; GC = grupo controle; GCA = grupo controle ativo; GPS = grupo de pacientes saudáveis.

Foi evidenciada escassez de estudos sobre o tema, ampla variação do período de publicação (1986 a 2019) e grande lacuna temporal para o desenvolvimento de novas pesquisas. Os estudos incluídos na análise final tinham desenho experimental, porém a maioria (6; 85,7%) apresentava pequeno tamanho amostral, o que aumenta a probabilidade de erros aleatórios e diminui o poder estatístico de suas inferências. Os principais resultados dos artigos estão descritos na tabela 2.

Embora poucos estudos sobre o uso da acupuntura em pacientes com angina estável tenham sido encontrados, a literatura eviden-

ciou que a aplicação da acupuntura mostrou efeitos terapêuticos em outras doenças, como na fibromialgia, possibilitando alívio da dor e melhora da qualidade de vida¹⁷, assim como em pacientes com disfunção temporomandibular para o controle de dores faciais¹⁸.

A acupuntura proporcionou efeito analgésico, com diminuição da frequência de episódios anginosos e redução do consumo de nitroglicerina, evidenciados em seis dos sete artigos incluídos no estudo⁹⁻¹⁴. A diminuição de episódios anginosos foi fortemente evidenciada no maior ensaio clínico multicêntrico que investigou os efeitos adjuvantes da acupuntura em pacientes com angina estável⁹.

Tabela 2. Resultados dos artigos incluídos no estudo

Autores	Protocolo	Resultados
Zhao et al. ⁹	O tratamento com acupuntura foi composto por 12 sessões, durante quatro semanas, três vezes por semana. No grupo que recebeu acupuntura nos meridianos afetados, os pontos utilizados foram PC6 e HT5 bilateralmente. No grupo que recebeu acupuntura nos meridianos não afetados, os pontos aplicados foram LU6 e LU9.	A acupuntura nos pontos do meridiano afetado pela doença reduziu significativamente a frequência dos ataques de angina em comparação com a acupuntura nos pontos dos meridianos não afetados, no grupo de acupuntura simulada e no grupo de pacientes que não recebeu acupuntura. A terapia adjuvante com acupuntura obteve um efeito significativo no alívio da angina em 16 semanas quando comparada à terapia farmacológica isolada. Além disso, resultou em uma melhor regulação da ansiedade e depressão nas 12 semanas após o tratamento com acupuntura.
Wang et al. ¹⁰	O tratamento com acupuntura foi realizado no ponto <i>Neiguan</i> (Pericárdio 6) a cada dois dias durante quatro semanas. O grupo que recebeu apenas fármacos antianginosos não recebeu acupuntura e no grupo saudável não houve intervenção.	A acupuntura pode melhorar a estabilidade dos efeitos crônicos nos pacientes com angina, possibilitando a redução do número de episódios anginosos, redução da dose de nitroglicerina e redução do grau de angina nesses pacientes.
Ballegaard et al. ¹¹	O tratamento com acupuntura foi realizado de acordo com a MTC, cada paciente recebendo 10 sessões na posição supina, durante três semanas. Diários foram preenchidos para avaliação do bem-estar e uma avaliação global foi realizada após o tratamento. Os testes de exercício foram realizados em uma bicicleta ergométrica.	A acupuntura promoveu maior tolerância ao exercício e capacidade do trabalho cardíaco. Foi observada uma melhora no bem-estar diário, redução das taxas de ataque anginoso e redução do consumo de nitroglicerina.
Richter, Herlitz e Hjalmarsen ¹²	O tratamento foi realizado três vezes por semana, durante quatro semanas. Foram utilizados os seguintes pontos principais: <i>Neiguan</i> (Pericárdio 6), <i>Tongli</i> (Coração 5), <i>Xinshu</i> (Bexiga urinária 15), <i>Pishu</i> (Bexiga urinária 20) e <i>Zusanli</i> (Estômago 36). Os pontos adicionais eram: <i>Shenmen</i> (Coração 7), <i>Hegu</i> (Intestino Grosso 4), <i>Quchi</i> (Intestino Grosso 11) e <i>Taichong</i> (Fígado 3). Os pacientes receberam questionários para autoavaliação da dor e ataques anginosos. O teste de exercício foi feito em uma bicicleta ergométrica.	Os pacientes que receberam a acupuntura tiveram menos ataques de angina por semana (redução média de 4,5 ataques) e a dor torácica durante exercícios apareceu em cargas de trabalho mais elevadas (um aumento de 10 W), a intensidade da dor foi diminuída (1,4 para 0,8) e a depressão do segmento ST foi reduzida (média de 0,32 mm).
Ballegaard, Meyer e Trojborg ¹³	Os testes de acupuntura foram realizados na posição supina, sendo aplicados no hálux esquerdo e dedo indicador. Houve um período de descanso de 30 minutos antes da inserção no ponto <i>Hegu</i> 4 (intestino grosso) bilateralmente, localizado entre o primeiro e o segundo metacarpo. Os testes de exercício foram realizados em uma bicicleta ergométrica.	Observou-se um benefício antianginoso mínimo, definido como um aumento de 15% na tolerância ao exercício e/ou dPRP, com uma redução de 30% na taxa de ataque da angina e no consumo de nitroglicerina. Os 19 pacientes que tiveram angina de peito <4 anos exibiram um aumento significativo na tolerância ao exercício, em comparação com 14 pacientes com uma duração mais longa da doença. O efeito da acupuntura mostrou-se mais pronunciado em pacientes com menos anos de diagnóstico de angina.
Ballegaard et al. ¹⁴	A acupuntura foi administrada em 10 tratamentos na posição supina durante três semanas. Os testes de exercício foram realizados em uma bicicleta ergométrica. Diários eram preenchidos todos os dias e uma avaliação subjetiva global foi feita no final do ensaio.	O estudo demonstra que não há diferença no efeito da acupuntura genuína e simulada em pacientes com angina leve. Em ambos os grupos, foi observado um efeito benéfico significativo no consumo de nitroglicerina, taxa de ataque anginoso e bem-estar geral. A tolerância ao exercício e o tempo para o início da dor foram ligeiramente melhorados pela acupuntura genuína, mas novamente sem diferença significativa entre os grupos.
Ballegaard et al. ¹⁵	O tratamento ativo deu-se por acupuntura nos pontos Pericárdio 6 (<i>Neiguan</i>), Estômago 36 (<i>Zusanli</i>) e Bexiga urinária 14 (<i>Jueyinshu</i>) bilateralmente. No tratamento simulado, as agulhas foram inseridas nos mesmos segmentos do tratamento ativo, porém fora do sistema de meridianos chineses e não foram pontos de gatilhos. Os testes de exercício foram realizados em uma bicicleta ergométrica.	Os pacientes que receberam o tratamento de acupuntura ativa tiveram uma melhora significativa nas variáveis do teste de esforço em relação a dPRP e PRP máximo, podendo ser interpretado como um aumento da capacidade do trabalho cardíaco. Nenhuma diferença significativa foi detectada em relação às outras variáveis de teste de exercício, taxa de ataque anginoso ou consumo de nitroglicerina.

MTC = Medicina Tradicional Chinesa; PRP = taxa de pressão máxima; dPRP = diferença da taxa de pressão entre repouso e exercício máximo.

Além disso, outros efeitos da acupuntura corroboram a melhora clínica dos sintomas, evidenciada pela melhora da tolerância ao exercício, a qual é expressa pela diferença da taxa de pressão entre repouso e exercício máximo (dPRP) e aumento da capacidade do trabalho cardíaco¹¹⁻¹⁵. Esse aumento da resistência ao exercício consequentemente faz com que haja um atraso no início da dor anginosa¹². Adicionalmente, em um dos estudos, a análise eletrocardiográfica revelou diminuição da depressão do segmento ST, o qual costuma apresentar-se aumentado em crises anginosas¹². Acredita-se que a vasodilatação decorrente da inibição simpática promovida pela acupuntura seja responsável pela melhora clínica nos pacientes com angina estável¹³.

O tempo e a gravidade da doença parecem modificar o efeito da acupuntura nos pacientes com angina estável, visto que o benefício foi superior em casos leves e com menor tempo de afecção¹³. Melhoras no bem-estar, ansiedade e depressão foram outros desfechos secundários relatados^{9,14}.

Quanto à metodologia dos estudos, houve homogeneidade entre alguns dos critérios de inclusão e exclusão das populações estudadas. O diagnóstico de angina estável e a manifestação anginosa nos últimos seis meses foram preceitos para elegibilidade nos estudos. Entre os critérios de exclusão, a cirurgia cardíaca prévia, infarto agudo do miocárdio (IAM) prévio, doenças cardíacas valvares, insuficiência cardíaca grave, arritmias graves, hipertensão arterial, tratamento anterior com acupuntura e dor no peito de origem não cardíaca foram alguns dos critérios estabelecidos, visando excluir a possibilidade de influência e comprometimento dos resultados. Em apenas um dos estudos foi desconsiderado o histórico de IAM e cirurgia de revascularização pregressa como fator de exclusão¹².

Por outro lado, foi observada heterogeneidade entre as técnicas de acupuntura empregadas nos estudos, sendo os seguintes pontos e meridianos utilizados: pericárdio 6 (*Neiguan*), coração 5 (*Tongli*), coração 7 (*Shenmen*), bexiga urinária 14 (*Jueyinsu*), bexiga urinária 15 (*Xinshu*), bexiga urinária 20 (*Pishu*), estômago 36 (*Zusanli*), intestino grosso 4 (*Hegu*), intestino grosso 11 (*Quchi*) e fígado 3 (*Taichong*).

Uma meta-análise que investigou a prescrição de acupuntura para tratamento de angina estável crônica através da mineração de regras de associação, análise de rede e mecanismos subjacentes, revelou que os PC6, LU9 e ST36 foram os três principais pontos de acupuntura utilizados no tratamento, e os três principais meridianos relatados foram o meridiano do pericárdio, meridiano do pulmão e o meridiano do coração¹⁸.

Esta revisão apresentou como limitação a não inclusão de buscas em bases de dados orientais e da literatura cinza. No entanto, foram incluídas as principais bases de dados internacionais sem restrição de língua e delimitação temporal. Portanto, diante dos resultados apresentados, sugere-se que a acupuntura pode ser uma alternativa terapêutica complementar para o manejo da dor de pacientes com angina estável. Contudo, é necessária a realização de ensaios clínicos adicionais com maior rigor metodológico que forneçam evidências mais sólidas para a sua implementação na prática clínica, uma vez que existe importante heterogeneidade entre os protocolos das intervenções dos estudos publicados.

CONCLUSÃO

A acupuntura pode promover efeito analgésico com melhora clínica dos sintomas em pacientes com angina estável, tendo como principais desfechos: redução da taxa de ataques anginosos, diminuição do consumo de nitroglicerina, melhora da tolerância ao exercício, aumento da capacidade do trabalho cardíaco, diminuição da depressão do segmento ST e melhoras no bem-estar geral.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

João Paulo Aragão Silva

Coleta de Dados, Investigação, Redação - Preparação do original

Caique Jordan Nunes Ribeiro

Redação - Revisão e Edição

Mariangela da Silva Nunes

Redação - Revisão e Edição

Maria do Carmo de Oliveira

Redação - Revisão e Edição

REFERÊNCIAS

1. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, et al. Diretriz de doença coronária estável. ABC Cardiol. 2014;103(2):1-59.
2. Abreu LM, Cunha AB. Angina estável sem infarto prévio – artigo de revisão. Rev SOCEJ. 1999;7(4):23-9.
3. Xue Y, Zhang X, Yang Q, Zhang Y, Liu Z, Lu W, Huang W. Acupuncture and related therapies for stable angina pectoris: a protocol for network meta-analysis. Medicine. 2020;99(51):e23756.
4. Huang X, Guo S, Li F, Tan X, Cai Q, Wang H, Chen P, Wang G, Ma X. Acupuncture as an adjunctive treatment for angina due to coronary artery disease: a meta-analysis. Med Sci Monit. 2019;25:1263-74.
5. Longhurst J. Acupuncture's cardiovascular actions: a mechanistic perspective. Med Acupunct. 2013;25(2):101-13.
6. Sousa LMM, Vieira CMAM, Severino SSP, Antunes AV. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. RIE. 2017;21(2):17-26.
7. Roman AR, Friedlander MR. Revisão integrativa de pesquisa aplicada à enfermagem. Cogitare Enferm. 1998;3(2):109-12.
8. OCEBM Levels of Evidence Working Group et al. The Oxford Levels of Evidence 2: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2016.2016.
9. Zhao L, Li D, Zheng H, Chang X, Cui J, Wang R, Shi J, Fan H, Li Y, Sun X, Zhang F, Wu X, Liang F. Acupuncture as adjunctive therapy for chronic stable angina: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2019;179(10):1388-97.
10. Wang M, Chen H, Lu S, Wang J, Zhang W, Zhu B. Impacts on neutrophil to lymphocyte ratio in patients of chronic stable angina pectoris treated with acupuncture at Neiguan (PC 6). Zhongguo Zhen Jiu. 2015;35(5):417-21.
11. Ballegaard S, Karpatschoff B, Holck JA, Meyer CN, Trojaborg W. Acupuncture in angina pectoris: do psycho-social and neurophysiological factors relate to the effect? Acupunct Electrother Res. 1995;20(2):101-16.
12. Richter A, Herlitz J, Hjalmarson J. Effect of acupuncture in patients with angina pectoris. Eur Heart J. 1991;12(2):175-8.
13. Ballegaard S, Meyer CN, Trojaborg W. Acupuncture in angina pectoris: does acupuncture have a specific effect? J Intern Med. 1991;229(4):357-62.
14. Ballegaard S, Pedersen F, Pietersen A, Nissen VH, Olsen NV. Effects of acupuncture in moderate, stable angina pectoris: a controlled study. J Intern Med. 1990;227(1):25-30.
15. Ballegaard S, Jensen G, Pedersen F, Nissen VH. Acupuncture in severe, stable angina pectoris: a randomized trial. Acta Med Scand. 1986;220(4):307-13.
16. Pereira HS, Nunes MS, Ribeiro CJ, Ribeiro MC. Efeitos da acupuntura na fibromialgia: revisão integrativa. BrJP. 2021;4(1):68-71.
17. Branco CA, Fonseca RB, Oliveira TRC, Gomes VL, Fernandes Neto AJ. Acupuntura como tratamento complementar nas disfunções temporomandibulares: revisão da literatura. Rev Odontol UNESP. 2013;34(1):11-6.
18. Yu J, Jiang Y, Tu M, Liao B, Fang J. Investigating prescriptions and mechanisms of acupuncture for chronic stable angina pectoris: an association rule mining and network analysis study. Evid Based Complement Alternat Med. 2020;2020.