Wu Tu Chung

**Estudo prospectivo do valor da acupuntura no controle da
náusea e vômitos em pacientes de câncer de mama
submetidas a quimioterapia adjuvante**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências**

Área de concentração: Patologia

**Orientador: Prof. Dr. Raymundo Soares de
Azevedo Neto**

São Paulo

2007

“...Amarás o teu próximo como a ti mesmo.”

Mateus 22:39

Espero que este trabalho possa beneficiar as pessoas neste período difícil.

DEDICATÓRIA

Para meus pais, meus sogros, minha esposa Susana e meus filhos Juliana, Isabelle, Susie e Pedro.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr Raymundo Soares de Azevedo Neto, Coordenador de Pós Graduação sensu estrito do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Meus sinceros agradecimentos pela orientação deste projeto.

Ao Prof. Dr Ademar Lopes, Diretor do Departamento de cirurgia pélvica do Hospital A.C. Camargo, pelo incentivo constante e permissão para realização de acupuntura neste Departamento.

Ao Dr Daniel Luis Gimenez médico assistente do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A.C. Camargo, pela colaboração e encaminhamento dos pacientes.

Ao Dr. Mário Mourão Neto, Diretor do Departamento de Mama do Hospital A.C. Camargo, pela colaboração e encaminhamento dos pacientes.

A Dra. Lucíola A. Alves, assistente do Departamento de cirurgia pélvica do Hospital A.C. Camargo, pela colaboração na aplicação de acupuntura.

A Dra. Andréia Y. Kurashima, enfermeira do centro de ensino do Hospital A. C. Camargo pelo auxílio na redação deste trabalho.

Ao Dr Wu Tu Hsing, chefe do serviço de acupuntura do Hospital das Clínicas, pelo incentivo e auxílio permanente.

À bibliotecária Suely Francisco pela paciência, incentivo e orientação em relação ao levantamento bibliográfico.

Aos pacientes, amigos e colegas que de algum modo se dispuseram a participar deste trabalho.

MINHA GRATIDÃO

Ao Dr Toshiyuki Ujikawa, exemplo de vida, de dedicação e de dignidade profissional, a quem devo a minha formação profissional. O meu respeito, admiração e gratidão incomensurável. E a quem posso chamar de meu amigo.

Sumário

Lista de abreviatura.....	viii
Lista de tabelas.....	xii
Lista de figuras.....	xi
Resumo.....	xiii
Summary.....	xv
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Câncer de mama.....	2
1.2 Quimioterapia.....	7
1.3 Tratamento antieméticos e medicamentos utilizados.....	10
1.4 Acupuntura.....	11
1.5 Tratamento de náusea e vômito pela acupuntura.....	13
1.6 Auriculopuntura.....	14
2 OBJETIVO.....	16
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	18
3.1 Seleção de pacientes.....	19
3.2 Critérios de inclusão.....	20
3.3 Critérios de exclusão.....	20
3.4 Cálculo do tamanho da amostra.....	21
3.5 Método de randomização.....	21
3.6 Quimioterápicos.....	22
3.7 Medicações antieméticas.....	23
3.8 Esquema de tratamento com acupuntura clássica.....	23
3.9 Esquema de tratamento com acupuntura auricular.....	26
3.10 Avaliação de náusea e vômitos.....	27

3.11	Análise estatística.....	27
4	RESULTADOS.....	29
5	DISCUSSÃO.....	44
6	CONCLUSÃO.....	49
7	ANEXOS.....	51
8	REFERÊNCIAS.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT3	Antagonistas de receptores de serotonina
AC	Doxorrubicina e ciclofosfamida
AC-CMF	Doxorrubicina e ciclofosfamida ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil
ACT	Doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel
BRCA1	Breast cancer type 1, early onset
BRCA2	Breast cancer type 2, susceptibility protein
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CMF	Ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CTZ	Chemoreceptor Trigger Zone
CV12	Ponto Mu do estômago ou Zhong Wan
EUA	Estados Unidos da América
EX HN3	Ponto extra head neck 3 ou Yin-Tang
FAC	5-fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida

GV23	Ponto Shang-xing
GV24	Ponto Sheng-ting
Hospital A.C. Camargo	Hospital Antônio Cândido Camargo
M0	Pacientes sem metástase à distância
N0	Ausência de linfonodos axilar ipsilateral
N1	Metástases linfonodal axilar móvel e ipsilateral
N2	Metástase linfonodal axilar fixo a outras estruturas
N3	Metástase linfonodal ipsilateral na mama interna
NCI CTC	Common toxicity criteria of the National Cancer Institute
NIH	National Institutes of Health
PAF	Punção com agulha fina
PC6	Ponto pericardium 6 ou Neiguan
ST36	Ponto stomach 36 ou Zusanli
T	Tumor

T1	Tumor menor que dois centímetros
T2	Tumor entre dois a cinco centímetros
T3	Tumor maior que cinco centímetros
T4	Qualquer tamanho com extensão para parede torácica ou pele
Tis	Tumor in situ
TNM	Tumor, linfonodo e metástase

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1 - Ex HN3.....	25
Figura 2 - PC6.....	25
Figura 3 - ST36.....	25
Figura 4 - CV12.....	25
Figura 5 - GV23 e GV24.....	25
Figura 6 - Pontos auriculares.....	26
Figura 7 - Gráfico de frequência dos pacientes com náusea do primeiro ao sétimo dia em relação à intensidade de náusea nos grupos A, B e C.....	35
Figura 8 - Gráfico de frequência dos pacientes com náusea de pior intensidade do primeiro ao sétimo dia em relação à duração em número de dias nos grupos A, B e C.....	36
Figura 9 - Gráfico de frequência dos pacientes em relação à intensidade de vômito nos grupos A, B e C do primeiro ao sétimo dia.....	38
Figura 10 - Gráfico de frequência de Vômitos de pior intensidade em relação à duração em dias nos grupos A, B e C do primeiro ao sétimo dia.....	39
Figura 11 - Gráfico de frequência de pacientes em relação à intensidade de náusea do oitavo ao vigésimo primeiro dia nos grupos A, B e C.....	41

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento TNM em relação aos grupos estudados.....	30
Tabela 2 - Tipos de cirurgias realizadas em relação aos grupos estudados.....	31
Tabela 3 - Quantidade de antieméticos utilizados em relação aos grupos estudados.....	33
Tabela 4 - Tipos de antieméticos utilizados ou não em relação aos grupos estudados.....	33
Tabela 5 - Resultado dos testes realizados entre os grupos em relação à intensidade e frequência de náusea e vômito do 1º ao 7º dia e do 8º ao 21º dia.....	43

RESUMO

Wu TC. ***Estudo prospectivo do valor da acupuntura no controle da náusea e vômitos em pacientes de câncer de mama submetidas a quimioterapia adjuvante.*** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 68p.

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia de duas técnicas de acupuntura no controle da náusea e vômito em pacientes portadoras de Carcinoma Invasivo de mama, submetidas à quimioterapia anti-neoplásica. Foram incluídas no estudo 64 pacientes no período de março de 2003 a fevereiro de 2007, do Hospital A.C. Camargo com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma invasivo da mama, candidatas à quimioterapia adjuvante com esquemas que incluem doxorrubicina e ciclofosfamida. O estudo foi realizado no primeiro ciclo de quimioterapia. As pacientes foram randomizados em 3 grupos: As pacientes do grupo A, receberam tratamento antiemético convencional com medicamentos. As pacientes do grupo B, receberam o tratamento antiemético convencional e aplicação de acupuntura clássica. As pacientes do grupo C, receberam tratamento convencional e aplicação de acupuntura auricular. As pacientes foram submetidas à auto-avaliação nos primeiros 21 dias após o início da quimioterapia, e conforme os critérios da Common toxicity criteria of the National Cancer Institute (NCI CTC), preencheram a ficha de coleta de dados em relação à náusea e vômito neste período. Quanto à náusea do primeiro ao sétimo dia, encontramos pelo teste de Kruskal-Wallis diferença significativa ($p=0.040$), sugerindo que a acupuntura diminui a intensidade de náusea deste período, e quanto à duração de dias de pior intensidade também foi significativo ($p=0,037$) ou seja a acupuntura diminui os dias de pior intensidade. Quando utilizamos o teste de Mann-Whitney encontramos diferença significativa da intensidade de náusea somente entre os grupos A e B ($p=0,013$), significando que a acupuntura clássica diminui a intensidade de náusea em

relação ao grupo controle. Em relação aos dias de pior intensidade de náusea encontramos diferença entre os grupos A e B ($p=0,043$) e entre grupos B e C ($p=0,010$) ou seja, a acupuntura clássica diminui os dias de pior intensidade de náusea em relação aos grupos controle e acupuntura auricular. Quanto à gravidade do vômito, do primeiro ao sétimo dia, encontramos pelo teste de Kruskal-Wallis diferença significativa ($p=0,036$) entre os grupos, sugerindo que a acupuntura diminui a gravidade de vômitos. Pelo teste de Mann-Whitney entre os grupos A e B encontrou-se diferença significativa ($p=0,017$), ou seja, a acupuntura clássica diminui a gravidade de vômitos comparado ao grupo controle. Quanto ao número de dias de vômito de pior grau entre o primeiro e o sétimo dia encontramos ao aplicar o teste ANOVA diferença significativa entre os grupos ($p=0,029$), sendo que a acupuntura diminui o número de dias com vômito. O teste t aplicado para os grupos em pares revelou entre grupos A e B ($p=0,035$), portanto, a acupuntura clássica diminui o número de dias de vômito comparado ao grupo controle. Ao estudarmos a intensidade de náusea entre oitavo e vigésimo primeiro dia encontramos pelo teste de Kruskal-Wallis entre os grupos diferença significativa ($p=0,022$), sendo que a acupuntura diminui a náusea entre oitavo e vigésimo primeiro dia. Pelo teste de Mann-Whitney entre grupos aos pares encontrou-se diferença significativa entre os grupos A e B ($p=0,016$), houve diferença entre grupos A e C ($p=0,049$). Portanto, há diferença significativa entre grupos B e C em relação ao grupo A, ou seja, a acupuntura clássica e auricular diminuem a náusea entre oitavo e vigésimo primeiro dias em relação ao grupo controle. Conclusão: A acupuntura clássica diminui a intensidade e duração de náusea e vômito do primeiro ao sétimo dia pós-quimioterapia. A acupuntura clássica e auricular diminuem a intensidade de náusea do oitavo ao vigésimo primeiro dia pós-quimioterapia.

SUMMARY

Wu TC. ***Prospective study on the use of acupuncture for nausea and vomiting control in patients with breast cancer submitted to adjuvant chemotherapy.*** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 68p.

The purpose of this study is to evaluate the efficacy of two acupuncture techniques in the control of the nausea and vomiting in patients diagnosed of Invasive Breast Carcinoma submitted to chemotherapy. Sixty four patients with pathological diagnosis of Invasive Breast Carcinoma were included in the study during the period of March 2003 to February 2007 at Hospital A.C. Camargo. The patients received adjuvant chemotherapy including doxorubicin and cyclophosphamide. The study was developed during the first chemotherapy cycle. The patients were randomized in 3 groups: Patients of the group A received conventional antiemetic treatment with drug administration. Patients of the group B received conventional antiemetic treatment with drug administration and application of classic acupuncture. Patients of the group C received conventional antiemetic treatment with drug administration and application of auricular acupuncture. During the first 21 days, the patients performed self-reports after receiving the chemotherapy shot, according to the Common toxicity criteria of the National Cancer Institute (NCI CTC). They filled out the data collection instrument related to the nausea and vomiting in this period. As for the nausea from the first to the seventh day, we found statistical significance ($p=0.040$) using the Kruskal - Wallis test, suggesting that acupuncture reduces the intensity of nausea in this period. Regarding length of days having worse intensity of nausea in this period, results were statistically significant by ANOVA test ($p=0.037$) with acupuncture decreasing the number of days of worse intensity. Through the Mann - Whitney test, we also found significant difference regarding the intensity of nausea among the groups A and B ($p=0.013$), showing that classic acupuncture reduces the intensity of nausea when compared to the

control group. In relation to the days of worse intensity of nausea we found difference among the groups A and B ($p=0.043$) and among groups B and C ($p=0.010$) meaning that classic acupuncture decreases the days of worse intensity of nausea when compared to control group and auricular acupuncture group. As for the severity of the vomit, from the first to the seventh day, we found through Kruskal – Wallis test a significant difference ($p=0.036$) among the groups, suggesting that acupuncture reduces the severity of the vomits. Using the Mann – Whitney test among the groups A and B a significant difference was found ($p=0.017$) meaning that classic acupuncture reduces the severity of vomits compared to the control group. As for the number of days of vomit in worse degree between the first and the seventh day, we used the ANOVA test and found significant difference among the groups ($p=0.029$) with acupuncture reducing the number of days with vomit. The t test applied for the groups in pairs revealed statistical significance among groups A and B ($p=0.035$) and therefore, classic acupuncture reduces the number of days of vomit compared to the control group. We have analysed the intensity of nausea between eighth and twentieth first day. Through the Kruskal – Wallis test, we found significant difference among the groups ($p=0.022$) showing that acupuncture also reduces the nausea between eighth and twentieth first day. Analyzing the groups in pairs with the Mann - Whitney test, we found significant difference among the groups A and B ($p=0.016$) and among groups A and C ($p=0.049$). Therefore, there is significant difference among groups B and C in relation to the group A. Classic acupuncture and auricular acupuncture reduce the nausea between eighth and twentieth first days when compared to control group. Conclusion: Classic acupuncture reduces the intensity and duration of nausea and vomit from the first to the seventh day after chemotherapy. Classic acupuncture and auricular acupuncture reduce the intensity of nausea from the eighth to the twentieth first day after chemotherapy.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de mama

O câncer de mama é uma das neoplasias malignas mais freqüentes no mundo. Sua incidência é alta nos EUA e norte da Europa, intermediária no Oriente Médio e América do Sul e baixa na Ásia. Extremamente raro antes dos 20 anos de idade e incomum antes dos 30 anos. A incidência aumenta com o passar dos anos e após 50 anos de idade apresenta uma queda na freqüência, que ainda é alta. A incidência varia de 12 a 15 por 100.000 mulheres no Japão, passando por 40 a 60 casos por 100.000 mulheres na Índia, África e China e chegando a 80 a 90 por 100.000 mulheres por ano no Hawai e Califórnia. (Veronesi et al., 1995). Segundo estimativa do Ministério da Saúde do Brasil, o número de casos novos de câncer de mama esperado para o Brasil em 2006 é de 48.930, com um risco estimado de 52 casos a cada 100.000 mulheres (Ministério da Saúde, 2005).

História familiar é provavelmente o fator de risco mais conhecido, quando dois ou mais parentes de primeiro grau apresentam câncer de mama, o risco pode ser cinco a seis vezes mais alto. Somente 5% a 10% dos cânceres de mama parecem estar relacionados a uma mutação gênica específica que são responsáveis pelo alto risco. Esses genes são o BRCA1, isolado no cromossomo 17q21 (1992), e o BRCA2, localizado no cromossomo 13q12-13 (1994). O gene BRCA1 mutado parece ser responsável por 20% a 30% dos cânceres de mama, enquanto o gene

BRCA2 parece estar relacionado com 2,7% dos cânceres em famílias de alto risco. As mulheres com menarca precoce, menopausa tardia, nulíparas, primeira gravidez tardia, história de complexo fibrocístico e exposição à radiação são pacientes de risco. Os contraceptivos orais e a terapia estrogênica utilizada pelas mulheres parecem aumentar discretamente o risco de câncer. Para as mulheres que fazem uso de álcool e se utilizam de dietas ricas em gordura se faz necessário outros estudos a fim de comprovar ou não o risco de câncer. Em compensação, a lactação e atividades físicas demonstram ter efeito protetor. Apesar do número de fatores de risco descritos, apenas 30% a 45% dos casos de câncer de mama são explicados por eles, ou seja, é provável que se descubram outros fatores (Beens, Berkow, 1999).

A maioria dos casos de câncer de mama são detectados pelas próprias pacientes, que ao fazerem o auto exame localizam os nódulos. Nas fases precoces o câncer de mama não apresenta sinais ou sintomas específicos, e a maioria das neoplasias é diagnosticada predominantemente por meio da mamografia, pois as lesões nessa fase não são palpáveis. Algumas podem apresentar lesões eritemato pruriginosas no mamilo. Geralmente o tumor é unilateral, duro, único, pouco móvel, indolor e com limites pouco definidos e superfície irregular. Nas fases mais avançadas pode-se observar alteração cutânea, como edema de pele "peau d'orange", que se aderem aos planos profundos e podem apresentar gânglios palpáveis. Em casos disseminados podem apresentar queixas decorrentes das metástases (Giglio, Iyeyasu, 2005).

O diagnóstico de câncer de mama baseia-se no auto exame, exame médico e mamografia. É fundamental que o diagnóstico de câncer seja confirmado pelo exame anátomo-patológico da peça biopsiada. Os métodos de biópsia podem ser realizados por meio de punção com agulha fina (PAF); punção de fragmentos "core"; biópsia incisional ou exisional para lesões palpáveis e biópsia dirigidas pela radiologia (Giglio, Iyeyasu, 2005).

Os cânceres de mama são divididos em dois grupos. Câncer "in situ" são tumores em que as células tumorais não invadiram ou ultrapassaram a membrana basal. O carcinoma "in situ" representa mais de 15% dos cânceres de mama diagnosticados , podendo ser do tipo carcinoma ductal ou lobular (Giglio, Iyeyasu, 2005).

O câncer invasivo ou infiltrativo são aqueles em que as células tumorais invadem através dos ductos e lóbulos os tecidos mamários ao redor. Quando os leigos falam sobre o "câncer de mama" normalmente estão referindo ao câncer invasivo de mama.

Os carcinomas ductais e lobulares invasivos constituem os tipos histológicos mais comuns de câncer invasivo (cerca de 90%). Os pacientes com tipos histológicos menos comuns (por exemplo, lesões medulares ou tubulares) apresentam um prognóstico um pouco melhor (Giglio, Iyeyasu, 2005).

O prognóstico depende dos fatores biológicos e clínicos que associados determinam o risco de recorrência do câncer de mama. O fator prognóstico mais importante do risco de recorrência é o estágio TNM do paciente (Sobin, Wittekind, 2004; Iyeyasu, Fraianella, 2005).

O tamanho do tumor (T) é dividido em Tis (carcinoma in situ); T1 tumor menor que dois centímetros; T2 tumor entre dois a cinco centímetros; T3 tumor maior que cinco centímetros e T4 qualquer tamanho com extensão para parede torácica ou pele.

O estágio linfonodal constitui o fator preditivo mais importante de sobrevida livre de doença e sobrevida total no câncer de mama e é dividido em: N0 (ausência de linfonodos axilar ipsilateral); N1 (metástases linfonodal axilar móvel e ipsilateral); N2 (metástase linfonodal axilar fixo a outras estruturas); N3 (metástase linfonodal ipsilateral na mama interna).

Metástases à distância são importantes no estadiamento, pois pacientes sem metástase à distância (M0) são tratados com intenção curativa com as diversas modalidades de tratamento, enquanto que, pacientes com metástases à distância são tratados com intenção paliativa. O estadiamento clínico de acordo com o TNM varia do estágio zero, I, IIA; IIB; IIIA; IIIB, IIIC e IV (Sobin, Wittekind, 2004).

O tratamento do câncer de mama é complexo, multidisciplinar e depende fundamentalmente do estadiamento clínico, das características patológicas do tumor e de outros fatores preditivos. O tratamento do câncer de mama locorregional (estádios I, II e III) pode ser dividido em local e sistêmico (Physicians' Desk Reference, 2002). O tratamento local compreende cirurgia e radioterapia, enquanto o sistêmico baseia-se na quimioterapia e hormonioterapia. Mais recentemente, com o advento de anticorpos monoclonais direcionados contra o antígeno c-erb-2 presentes

em 30% dos tumores de mama, a imunoterapia também vem sendo utilizada em tumores de mama metastático c-erb-2 positivos (Giglio, Iyeyasu, 2005).

O controle local dos casos não metastáticos se faz à custa de cirurgia para extirpação completa do tumor, com margens amplas e não comprometidas, acompanhadas de dissecação da axila homolateral. Indica-se radioterapia pós-operatória em todos os casos submetidos à cirurgia conservadora e para as pacientes mastectomizadas com tumores grandes (maior que cinco centímetros) e/ou multicêntricos, com invasão da pele ou da parede torácica ou com múltiplos linfonodos axilares (mais de quatro) (Giglio, Iyeyasu, 2005).

A terapia adjuvante aplica-se adicionalmente ao tratamento cirúrgico, pois diminui a chance de recidiva local e sistêmica. A radioterapia diminui predominantemente a chance de recidiva local e a quimioterapia a probabilidade de recidiva sistêmica, a hormonioterapia pode reduzir a chance de recidiva dos dois tipos. Ela é aplicada subsequencialmente ao tratamento local cirúrgico e/ou radioterápico. Nos casos em que o tumor primário estiver localmente avançado (estádios IIb e III), pode-se instituir a quimioterapia ou, em casos selecionados, a hormonioterapia antes do tratamento cirúrgico com intuito de reduzir o tamanho do tumor primário, permitindo-se assim uma abordagem cirúrgica menos radical. Esta modalidade é conhecida como tratamento sistêmico prévio à cirurgia (neo-adjuvante).

1.2 Quimioterapia

As drogas quimioterápicas ideais são aquelas que destroem somente células cancerosas sem efeito adversas ou toxicidade nas células normais. Infelizmente essa droga não existe. A quimioterapia com uma droga pode tratar alguns cânceres, mas mais comumente, esquemas com várias drogas de diferentes mecanismos, ações a nível intracelular e toxicidades, promovem melhor índice de cura (Beens, Berkow, 1999).

Os esquemas quimioterápicos adjuvantes mais freqüentemente empregados são: o CMF (ciclofosfamida, metotrexate e 5-fluoracil), FAC (5-fluoracil, doxorrubicina e ciclofosfamida), AC (doxorrubicina e ciclofosfamida), AC-CMF e ACT (doxorrubicina, ciclofosfamida e paclitaxel).

As terapêuticas adjuvantes não são isentas de riscos. Destacam-se os riscos agudos de mielossupressão, acompanhados por infecções, ganho ponderal, hipercoagulabilidade associado a fenômenos trombóticos, cardiopatias (doxorrubicina), leucemias secundárias e mielodisplasia (agentes alquilantes, como a ciclofosfamida) (Beens, Berkow, 1999).

Doxorrubicina é um antibiótico antracíclico e é utilizado como agente anti-tumoral mais importante. Ela é produzida por um fungo *Strep. pencetius* var. *caecius*. Doxorrubicina foi inicialmente utilizado nas leucemias agudas, posteriormente mostrou seu efeito em outras neoplasias, incluindo variedade de tumores sólidas. O seu uso clínico está limitado por sua cardiomiopatia, relatado na dose total da droga que é freqüentemente irreversível (Chabner et al., 1996). Os efeitos não desejáveis são: náusea e vômito mais de 24-48

horas após tratamento, perda de apetite, diarreia, queda de cabelos, irritação da pele, escurecimento das unhas e dores nas palmas e pés.

Ciclofosfamida pertence ao grupo dos agentes alquilantes e da mostarda nitrogenada, apresenta ação citotóxica e a trombocitopenia é menos severa, mas a alopecia é marcante. É indicado para neoplasias como linfoma, leucemias crônicas, e se associadas com metotrexate ou doxorubicina e fluorouracil atuam como terapia adjuvante após cirurgia de câncer de mama. Apresenta boa vantagem por poder ser administrada por via oral. Como efeitos colaterais apresentam: náusea e vômitos comumente e é tão freqüente pela via oral como endovenosa, ulcerações nas mucosas, aumento das pigmentações na pele, cansaço, hemorragias císticas e fibrose pulmonar intersticial (Chabner et al., 1996).

Náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia são efeitos colaterais indesejáveis, que acometem freqüentemente os pacientes em tratamento oncológico.

A incidência e a gravidade destes sintomas variam de acordo com o tipo de quimioterápico utilizado, sua dose, esquema, combinação de medicamentos e características do paciente. Ocorrem em aproximadamente 70% a 80% dos pacientes (Berger, Clark-Snow, 2005).

Segundo a Sociedade Americana de Oncologia Clínica, os quimioterápicos são classificados em vários níveis, quanto ao risco potencial de êmese. Conforme este risco são realizados esquemas de combinação de medicamentos antieméticos. Mesmo com esquema antiemético, a

efetividade é de 40 a 50%, chegando a 75 a 85% quando associado ao uso de corticóide sistêmico (Gralla et al., 1999; Berger, Clark-Snow, 2005).

O mecanismo pela qual a quimioterapia induz náusea e vômito é desconhecido. É provável que diferentes agentes quimioterápicos agem de diferentes maneiras, e que um agente pode atuar de várias maneiras. Devido a essa diversidade de mecanismos fisiopatológicos indutores de êmese, nenhum regime antiemético é efetivo para todos os casos. Os principais mecanismos pelos quais os quimioterápicos causam náusea e vômitos são: estimulação da Chemoreceptor Trigger Zone (“CTZ”) ou zona Gatilho quimiorreceptor; mecanismos periféricos, com danos à mucosa gastrointestinal; estimulação dos receptores de neurotransmissores intestinais; mecanismo cortical, com ativação direta central; ativação indireta (psicogênica); mecanismos vestibulares; alteração do olfato e paladar.

Assim como a avaliação da eficácia de um determinado tratamento, a avaliação dos efeitos adversos consequentes desse tratamento representa um aspecto importante da análise do resultado terapêutico. O estudo quantitativo e qualitativo da toxicidade do tratamento do câncer, de forma padronizada, auxilia na comparação entre os diversos tratamentos disponíveis, permitindo ainda a uniformização de linguagem utilizada. Entre os critérios mais utilizados por pesquisadores clínicos estão os Critérios Comuns de Toxicidade, desenvolvidos pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados (NCI CTC) (Saad et al., 2002).

Em nosso estudo, utilizamos como critérios a náusea e o vômito. Estabelecemos valores graduais para esses critérios em relação à náusea:

zero para ausência de náusea, 1 para pacientes com náusea e conseguem se alimentar bem, 2 para pacientes com náusea e ingestão significativamente menor e grau 3 para pacientes com náusea e ingestão não significativa, requer líquidos endovenosos. Em relação ao vômito são graduados em: zero para ausência de vômito, 1 para um episódio de vômito em 24 horas, 2 para 2-5 episódios de vômitos em 24 horas, 3 para maior ou igual a 6 episódios em 24 horas e necessitando de cuidados e 4 para aqueles que necessitam de nutrição parenteral, cuidados intensivos e colapso hemodinâmico.

1.3 Tratamentos antieméticos e os medicamentos utilizados

O objetivo principal da terapia antiemética é melhorar a qualidade de vida dos pacientes em tratamento anti-neoplásico. Ausência de náusea e vômitos reduz o tempo de hospitalização, consulta médica e ansiedade entre pacientes e família, e melhora a tolerância e aderência ao tratamento. A chave para o tratamento das náuseas e vômitos é a prevenção. A estratégia recomendada para prevenir náusea e vômito é iniciar medidas antieméticas antes do tratamento quimioterápico (Ribeiro et al., 2007).

Atualmente, as classes de drogas antieméticas incluem antagonistas de receptores de serotonina 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, mesilato de dolasetron e palonosetron), antagonistas de receptores de dopamina (fenotazina, butirofenonas e benzamida), anti-histamínicos (difenidramina, hidroxizina) e anticolinérgicos (escopolamina). Corticosteróides,

canabinóides e benzodiazepínicos também são agentes antieméticos, mas seu mecanismo de ação não é conhecido (Ribeiro et al., 2007).

Cloridrato de ondansetrona (ondansetron) é um antagonista de receptor de serotonina (5HT₃), é muito utilizado para combater náusea e vômito induzido por quimioterapia.

Cloridrato de metoclopramida (metoclopramina) pertence ao grupo dos benzamidas que apresenta ação antagonista de receptores de dopamina e que em altas doses também apresenta ação antagonista de receptores de serotonina (5HT₃).

Clorotefilinato de difenildramina (dimenidrinato) apresenta ação anti-histamínica e é muito utilizado para tratar e prevenir mal-estar de movimento.

Corticosteróides (dexametasona) têm valor antiemético, têm efeito na prevenção de vômito tardio e são melhor utilizados associados a outros antieméticos como antagonistas dos receptores de serotonina (5HT₃) (ondansetron) e as benzamidas (metoclopramida) (Brunton, 1996; Ribeiro et al., 2007).

1.4 Acupuntura

A acupuntura é o conjunto de conhecimentos da medicina tradicional chinesa que visa à cura de doenças por meio da aplicação de agulhas e de moxa, além de outras técnicas. As recentes pesquisas científicas têm

contribuído para uma maior compreensão da acupuntura e seus mecanismos neurológicos e neuroendócrinos.

A acupuntura visa, por meio de sua técnica e procedimentos, estimular os pontos reflexos que tenham a propriedade de restabelecer o equilíbrio, alcançando assim resultados terapêuticos. Segundo a teoria da acupuntura, todas as estruturas do organismo se encontram originalmente em equilíbrio, pela atuação das energias Yin (negativas) e Yang (positivas). Essas energias podem explicar os fenômenos que ocorrem nos órgãos, por conceitos de superficial e profundidade; de excesso e deficiência; de calor e frio. Desse modo, se as energias Yin e Yang estiverem em harmonia, o organismo, certamente estará com saúde. Por outro lado, um desequilíbrio gerará a doença (Wen, 2000).

A acupuntura age alterando a circulação sanguínea na região, promovendo o relaxamento muscular, diminuindo o espasmo, a inflamação e a dor. O estímulo de certos pontos promove a liberação de hormônios, como o cortisol e as endorfinas, promovendo a analgesia. A acupuntura ajuda a aumentar a resistência do hospedeiro, exacerbando os mecanismos de regulação interna para que, em menor tempo, o equilíbrio e a saúde sejam restabelecidos. A acupuntura regula e normaliza as funções orgânicas. As diversas funções no homem são inter-relacionadas, portanto, se há algum distúrbio ocorre a manifestação de sintomas e a doença se estabelece. O estímulo pela acupuntura pode dinamizar e restabelecer os relacionamentos anteriores e apressar a recuperação. A acupuntura também promove o metabolismo, fundamental para a manutenção da vida. Em certas condições

de doença, ocorre alteração do metabolismo dos diversos órgãos, com conseqüente prostração e deficiência do organismo. A acupuntura permitirá, neste caso, a recuperação desse metabolismo importante no processo da cura.

A Medicina Tradicional Chinesa classifica o vômito como tipo excesso ou deficiência. O tipo excesso é causado por excessos alimentares ou dietas impróprias, resultando em rebelião do Qi do estômago. O tipo deficiência é causado por doenças que consomem o Yin do estômago como febre, ou doenças crônicas que lesam o Yang do estômago e o Yang do baço, impedindo deste modo a descida do Qi do estômago (Guimarães, Boucinhas, 1997).

1.5 Tratamento de náusea e vômitos pela acupuntura

Em nosso meio, a aplicabilidade da acupuntura em oncologia vem ganhando cada vez mais espaço, tendo em vista o atendimento das necessidades de pacientes com câncer e em cuidados paliativos.

A acupuntura tem se mostrado efetiva na prevenção de náuseas e vômitos pós-operatórios (Dundee et al., 1989a; Lewis et al., 1991; Rowbotham et al., 1992; MaCmillan et al., 1994).

Estudos recentes sugerem um possível efeito desse método na prevenção de náusea e vômito, relacionado à quimioterapia (Gralla et al., 1999; Collins, Thomas, 2004; Berger, Clark-Snow, 2005), efetivo em 96% dos pacientes (Dundee et al., 1989b).

Segundo o “NIH Consensus Development Conference of Acupuncture” realizado em Bethesda em 1997, a acupuntura é eficaz para tratamento de náuseas e vômito, relacionado à quimioterapia.

O mecanismo da Acupuntura para prevenção de náusea e vômito não está totalmente esclarecido. Novas literaturas têm mostrado que o resultado da acupuntura para tratamento de dor pode ser aferido por uma substância neuroquímica, possivelmente a endorfina e este efeito analgésico pode ser bloqueado com Naloxone. É possível que a variedade de estímulos nos pontos, com agulhas (estímulo manual ou elétricos) ou por pressão local pode liberar uma substância neuroquímica que torna dessensibilizada a zona gatilho do quimiorreceptor no cérebro, prevenindo assim, a náusea e vômito causado por medicações endovenosas e anestésicos inalatórios ou drogas quimioterápicas (Han, Terenius, 1982).

1.6 Auriculopuntura

Auriculopuntura ou acupuntura auricular é o tratamento de doenças por meio da aplicação de agulhas na orelha, uma vez que a superfície auricular tem estreita ligação com várias partes do corpo. As doenças podem ser curadas tratando-se os pontos auriculares correspondentes. Acupuntura auricular é um microssistema de acupuntura (Wu, Kurashima, 2007).

Acupuntura auricular tem sido utilizada para tratamento de dores com sucesso como mostra o trabalho de Suen et al. (2007) e também tem mostrado seu efeito para analgesia e efeitos colaterais pós operatórios,

embora constatado um efeito menor em relação à acupuntura clássica (Buckley, 2007).

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

O objetivo deste estudo é avaliar a eficácia de duas técnicas de acupuntura no controle da náusea e vômito em pacientes portadoras de Carcinoma Invasivo de mama submetidas à quimioterapia anti-neoplásica.

2.2 Objetivos Específicos

- Testar se a técnica de acupuntura auricular apresenta eficácia semelhante à acupuntura clássica.
- Verificar os efeitos das técnicas de acupuntura na redução de náusea e vômitos, durante a primeira semana após a quimioterapia.
- Verificar os efeitos das técnicas de acupuntura na redução de náusea e vômitos, do oitavo ao vigésimo primeiro dia após a quimioterapia.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela comissão de ética em pesquisa do Hospital A.C. Camargo em 5 de Fevereiro de 2003 (CEP- nº 432/02) (Anexo A), aprovado pelo Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) com o parecer nº 473/2003 do processo nº 25000.014916/2003-29 em 27 de Março de 2003 (Anexo B) e também aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com o protocolo de pesquisa nº 409/03 (Anexo C). Todas as pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido exigido para pesquisa clínica em seres humanos, conforme determina a resolução nº 196/96 e resolução CNS 252/97 do Ministério da Saúde (Anexo D). Todos os dados estão registrados no Anexo E.

Foram incluídas no trabalho 75 pacientes, sendo que 11 pacientes não retornaram com as avaliações e portanto foram excluídas. Estas 11 pacientes eram constituídas por 3 pacientes do grupo controle, 2 pacientes do grupo acupuntura clássica e 6 pacientes do grupo acupuntura auricular. O total da amostra deste trabalho foi de 64 pacientes.

3.1 Seleção de pacientes

As pacientes do Hospital A.C. Camargo com diagnóstico anatomopatológico de carcinoma invasivo da mama, são candidatas à

quimioterapia adjuvante com esquemas que incluem doxorubicina e ciclofosfamida, segundo critérios dos departamentos de oncologia clínica e de mastologia. A amostra das pacientes foi obtida por conveniência, em ordem consecutiva de atendimento. Foram incluídas no estudo pacientes no período de março de 2003 a fevereiro de 2007. O sorteio dos grupos foi realizado, no dia da indicação da quimioterapia, no departamento de Cirurgia Pélvica, pelo médico pesquisador.

3.2 Critérios de inclusão

Foram admitidas todas as pacientes com diagnóstico de câncer invasivo de mama e com indicação para o uso de quimioterapia com esquemas, incluindo doxorubicina e ciclofosfamida como tratamento adjuvante.

3.3 Critérios de exclusão

- Pacientes com patologias gastrintestinais prévias ou na vigência de tratamento antiulceroso;
- Pacientes submetidas à quimioterapia prévia;
- Pacientes em crise de labirintopatias;
- Pacientes tratadas previamente com acupuntura;
- Pacientes que não retornaram com os dados.

3.4 Cálculo do tamanho da amostra

Segundo a literatura, a taxa de resposta para antieméticos varia de 45 a 80% (Berger, Clark-Snow, 2005). Com o uso da acupuntura a taxa de resposta antiemética chega a 96%. Estima-se que para encontrarmos uma diferença estatisticamente significativa de 25%, entre as taxas de resposta dos dois grupos, utilizando um erro $\alpha = 5\%$ e $\beta = 20\%$, serão necessárias 35 pacientes em cada grupo (Browner et al., 2003). A princípio considerou-se a possibilidade de constituir grupos com 50 pacientes, antevendo prováveis desistências durante o desenvolvimento do trabalho. Desta forma, o procedimento de randomização (descrito a seguir) analisa 150 pacientes, inicialmente.

3.5 Método de randomização

A lista de randomização foi realizada, utilizando-se o programa estatístico COMPUTER PROGRAMS FOR EPIDEMIOLOGISTS (PEPI) Versão 3.0, por J. H. Abramson and Paul M. Gahlinger, especificamente o programa Procedures using Random Numbers (RANDOM). Foi solicitado ao programa a randomização de 10 blocos de 15 pacientes em 3 grupos (A, B e C), num total de 150 pacientes. Os grupos foram assim divididos:

A - grupo controle

B – grupo de acupuntura clássica

C - grupo de acupuntura auricular

Cento e cinquenta envelopes seqüencialmente numerados continham uma identificação do grupo sorteado (A, B ou C). Após a aceitação da paciente em participar do estudo, o envelope foi aberto, evidenciando-se em qual dos grupos de estudo foram incluídos as pacientes. A 1ª paciente atendida utilizou o 1º envelope, que já continha a identificação em relação ao grupo de estudo e assim sucessivamente, até o 150º envelope. As pacientes do grupo A, receberam tratamento antiemético convencional, ou seja, receberam medicamentos. As pacientes do grupo B, receberam o tratamento antiemético convencional e aplicação de acupuntura clássica. As pacientes do grupo C, receberam tratamento convencional e aplicação de acupuntura auricular.

A randomização, bem como o preparo dos envelopes, foram realizadas por outras pessoas que não o investigador principal do estudo, que desconhecia, portanto, a ordem da randomização.

3.6 Quimioterápicos

As pacientes receberam quimioterapia com Doxorrubicina 60mg/m² e ciclofosfamida 600mg/m², em ciclos repetidos a cada 21 dias, perfazendo um total de 4 ciclos, segundo o protocolo de padronização do departamento de Oncologia do Hospital A.C Camargo.

3.7 Medicações antieméticas

As pacientes receberam como medicação profilática antiemética pré-quimioterapia o hidrocloreto de ondansetrona (Zofran®) 8mg e o fosfato dissódico de dexametasona 10 mg, por via endovenosa. Ao término da quimioterapia as pacientes foram orientadas para o uso de cloridrato de metoclopramida (Plasil®) 10 mg de 6 em 6 horas via oral ou alternativamente o dimenidrinato (Dramin).

3.8 Esquema de tratamento com Acupuntura Clássica

As pacientes foram submetidas a 3 aplicações de acupuntura no Departamento de Cirurgia Pélvica, sendo a primeira aplicação anterior a quimioterapia e no mesmo dia. Os dias de realização da acupuntura clássica foram iniciadas às segundas, quartas ou sextas-feiras, no período da manhã, repetindo-se novas aplicações a cada 2-3 dias, por uma semana.

O estudo foi realizado no primeiro ciclo de quimioterapia. Em cada aplicação a paciente ficou em repouso por 30 minutos e posteriormente foram retiradas as agulhas.

- Pontos de acupuntura escolhidos:

Os pontos de acupuntura escolhidos foram: EX HN3, PC6, ST36 bilateral, CV12, ponto escalpiano entre GV23 e GV24. Não foi realizado o ponto PC6 do lado da cirurgia, com ou sem esvaziamento ganglionar, para

evitar riscos de complicações. Descrevemos a seguir, a localização dos pontos, e a maneira de aplicação das agulhas (Figuras 1-5):

*EX HN3 (Yin-Tang) – localiza-se no meio da linha entre as sobrancelhas, agulhar obliquamente, 0,1-0,2 polegadas.

*PC6 (Neiguan) – localiza-se a 2 polegadas acima do punho, entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor radial do carpo, aplicar agulha perpendicularmente, 0,3-0,5 polegadas.

*ST36 (Zusanli) – localiza-se a 3 polegadas abaixo da patela entre o músculo tibial anterior e o músculo extensor longo dos dedos, agulhar perpendicularmente, 0,5-1 polegada.

*CV12 (Zhong Wan) ponto Mu do estômago. – localiza-se a 4 polegadas acima do umbigo na linha central do abdome no ponto médio entre o processo xifóide e o umbigo, agulhar perpendicularmente, até na fáscia do abdômen 0,5-1,5 polegadas.

*Ponto entre GV23 – GV24. – O ponto GV23 (Shang-xing) localiza-se na linha central vertical da cabeça a 1 polegada atrás da margem do cabelo e o ponto GV24 (Sheng-ting) localiza-se a 0,5 polegada na frente do GV23 a 0,5 polegada acima da linha do cabelo, agulhar obliquamente do GV23 em direção a GV24 técnica subcutânea ou escalpeana.

Figura 1 - Ex HN3

Figura 2 - PC6

Figura 3 - ST36

Figura 4 - CV12

Figura 5 – GV23 e GV24

3.9 Esquema de tratamento com acupuntura auricular

Foram colocados nas pacientes sementes de mostarda nos pontos auriculares à direita, antes da Quimioterapia, às segundas, quartas ou sextas-feiras, no período de manhã no Departamento de Cirurgia Pélvica. Essas sementes foram fixadas com Micropore. As pacientes foram instruídas a fazer estímulos manuais nesses pontos auriculares durante 5 minutos, 4 vezes ao dia, e as sementes foram mantidas durante uma semana.

Pontos auriculares escolhidos (Figura 6):

- Ponto Shen-men
- Ponto Centro da Orelha
- Ponto estômago
- Ponto central da concha superior

Figura 6 – Pontos auriculares

3.10 Avaliação de Náusea e Vômitos

As pacientes foram submetidas à auto-avaliação nos primeiros 21 dias após o início da quimioterapia, e conforme os critérios da Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institutes-NCI CTC, 2000, preencheram a ficha de coleta de dados em relação à náusea e vômito neste período. A graduação da intensidade de náusea foi estabelecida como: grau 0 (ausência de náusea), grau 1 (presença de náusea, mas consegue se alimentar bem), grau 2 (presença de náusea, mas não consegue se alimentar bem e grau 3 (não consegue se alimentar quase nada) (Saad et al., 2002). Em relação ao vômito foi graduado em grau 0 (nenhum episódio de vômito), grau 1 (um episódio de vômito em 24 horas), grau 2 (2-5 episódios de vômitos nas 24 horas), grau 3 (≥ 6 episódios de vômitos nas 24 horas) e grau 4 (requer nutrição parenteral). Durante 21 dias foram anotadas a intensidade e a periodicidade de náusea e vômitos.

3.11 Análise Estatística

A análise estatística foi feita com os resultados dos primeiros 7 dias de aplicação dos critérios do NCI, e do 8º ao 21º dia após a quimioterapia. Foram analisados a intensidade de náusea e vômito pela escala do NCI e a duração em dias do pior grau. A comparação das variáveis qualitativas ordenáveis foram analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis para os 3 grupos terapêuticos e quando constatada a diferença, aplicou-se o teste de Mann-

Whitney para a combinação de grupos 2 a 2. As variáveis quantitativas foram analisadas pelo teste de ANOVA e quando constatada a diferença, aplicou-se o teste t para os grupos combinados 2 a 2. Adotou-se para todos os testes um nível de significância igual a 5%. As análises foram realizadas pelo software SPSS versão 13.0.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

Os grupos tiveram a seguinte constituição: grupo A (controle) com 21 pacientes correspondendo a 32,81%; grupo B (acupuntura clássica) com 20 pacientes correspondendo a 31,25%; e grupo C (acupuntura auricular) com 23 pacientes correspondendo a 35,94% do total de 64 pacientes.

Quanto a idade, a mínima foi de 26 anos e a máxima de 66 anos com a mediana de 48 anos. Todas as pacientes foram do sexo feminino.

Quanto ao estágio clínico 19 foram do estágio I (29,69%), 22 foram do estágio IIA (31,25%), 10 foram do estágio IIB (15,63%), 7 foram do estágio IIIA (10,94%), 7 foram do estágio IIIB (10,94%) e 1 foi de estágio IIIC (1,56%) (Tabela 1). Não houve diferença quando comparamos os estágios I, II e III entre os grupos ($p=0.991$) pelo teste de qui-quadrado.

Tabela 1 - Estadiamento TNM em relação aos grupos estudados.

Estádios	GRUPOS			
	A	B	C	Total
I	6	6	7	19
II	10	10	10	30
III	5	4	6	15
Total	21	20	23	64

Quanto ao tipo de cirurgias realizadas foram 35 (54,69%) quadrantectomia com esvaziamento ganglionar, 23 (35,94%) mastectomia radical modificado e 6 (9,38%) de mastectomia radical (Tabela 2).

Houve diferença quando comparamos os grupos e a magnitude da intervenção cirúrgica ($p=0.006$) pelo teste de qui quadrado. O grupo controle foi submetido a cirurgia de menor agressividade na sua maioria, as cirurgias foram semelhantes para o grupo de acupuntura clássica e as cirurgias de maior agressividade, para o grupo de acupuntura auricular.

Tabela 2 - Tipos de cirurgias realizadas em relação aos grupos estudados.

TIPOS DE CIRURGIA	GRUPOS			
	A	B	C	TOTAL
Quadrantectomia com esvaziamento ganglionar	16	10	9	35
Mastectomia radical modificado	3	6	14	23
Mastectomia radical	2	4	0	6
Total	21	20	23	64

Quanto aos tipos histológicos encontrados foram 51 pacientes (79,69%) do tipo carcinoma ductal, 7 pacientes (10,94%) carcinoma lobular e 6 pacientes (9,37%) outros tipos histológicos.

Quanto ao leucócito pré-quimioterapia tivemos 62 dados, sendo que o mínimo foi de 3.430, o máximo de 15.620 e a mediana de 6.205. Não houve diferença significativa ao compararmos os grupos.

Quanto ao leucócito 21 dias após quimioterapia encontramos 63 dados, sendo o mínimo de 800, máximo de 10.500 e a mediana de 4000. Não houve diferença entre os grupos.

Quanto ao granulócitos pré-quimioterapia encontramos 56 dados, sendo que o mínimo foi de 1.300, máximo de 12.183, e a mediana de 3.718. Não houve diferença entre os grupos.

Quanto ao granulócitos pós quimioterapia de 21 dia encontramos o mínimo de zero, máximo de 6.720 e a mediana de 1965. Não houve diferença entre os grupos.

Quanto à medicação antiemético encontramos 58 dados preenchidos com 12 pacientes (20.69%) que não utilizaram nenhum antiemético, 30 pacientes (51,72%) utilizaram um tipo de antiemético e 12 pacientes (20,69%) utilizaram 2 tipos de antieméticos e 4 pacientes (6,90%) utilizaram 3 tipos de antieméticos (Tabela-3).

Tabela 3 - Quantidade de antieméticos utilizados em relação aos grupos estudados.

Qtde de antieméticos	GRUPOS			
	A	B	C	Total
0	5	3	4	12
1	6	13	11	30
2	5	3	4	12
3	1	1	2	4
Perdas	4	0	2	*
Total	17	20	21	58

- não somados.

A Tabela 4 descreve o tipo de antiemético utilizado. Não houve diferença significativa ao compararmos os grupos. Para o antiemético cloridrato de metoclopramida ($p=0,811$), para dimenidrinato ($p=0,356$), para cloridrato de ondansetrona ($p=0,788$) e para dexametasona ($p=0,837$) pelo teste de Kruskal-Wallis.

Tabela 4 - Tipos de antieméticos utilizados ou não em relação aos grupos estudados.

ANTIEMÉTICOS	Uso de antieméticos GRUPOS			Não uso de antieméticos GRUPOS		
	A	B	C	A	B	C
cloridrato de metoclopramida	9	10	9	8	10	12
Dimenidrinato	5	3	7	12	17	14
cloridrato de ondansetrona	5	8	7	12	12	14
Dexametasona	1	1	2	16	19	19

Com relação à gravidade da náusea, do primeiro ao sétimo dia, temos como menor grau o zero e maior o grau 3. Foram encontrados no grupo A o mínimo de zero e o máximo de 3, sendo a mediana de 2. Três pacientes (14,3%) com grau zero, 3 pacientes (14,3%) com grau 1, 7 pacientes (33,3%) com grau 2 e 8 pacientes (38,1%) com grau 3. No grupo B o mínimo foi zero, o máximo 3 e a mediana 1. Cinco pacientes (25%) com grau zero, 8 pacientes (40%) com grau 1, 6 pacientes (30%) com grau 2 e 1 paciente (5%) com grau 3. No grupo C o mínimo foi zero, o máximo foi 3 e a mediana 1. Três pacientes (13%) com grau zero, 9 pacientes (39,1%) com grau 1, 6 pacientes (26,1%) com grau 2 e 5 pacientes (21,7%) com grau 3 (Figura 7). A partir do teste de Kruskal-Wallis encontrou-se entre os grupos diferença significativa ($p=0,040$). Quando utilizamos o teste de Mann-Whitney encontramos diferença significativa da intensidade de náusea somente entre os grupos A e B ($p=0,013$), significando que a acupuntura clássica diminui a intensidade de náusea em relação ao grupo controle (Tabela 5).

Figura 7 - Gráfico de frequência dos pacientes com náusea do primeiro ao sétimo dia em relação à intensidade de náusea nos grupos A, B e C.

Quanto ao número de dias com náuseas de pior intensidade, do primeiro ao sétimo dia, encontramos o mínimo de zero e máximo de 7 dias. Sendo que para o grupo A encontramos 3 pacientes (14,3%) com zero dias, 3 pacientes (14,3%) com 1 dia, 6 pacientes (28,6%) com 2 dias, 3 pacientes (14,3%) com 3 dias, 1 paciente (4,8%) com 5 dias, 1 paciente (4,8%) com 6 dias e 4 pacientes (19%) com 7 dias. No grupo B encontramos 5 pacientes (25%) com zero dias, 8 pacientes (40%) com 1 dia, 2 pacientes (10%) com 2 dias, 3 pacientes (15%) com 3 dias, 1 paciente (5%) com 4 dias e 1 paciente (5%) com 7 dias. E no grupo C encontramos 3 pacientes (13%) com zero dias, 2 pacientes (8,7%) com 1 dia, 3 pacientes (13%) com 2 dias, 6 pacientes (26,1%) com 3 dias, 3 pacientes (13%) com 4 dias, 2 pacientes

(8,7%) com 5 dias 3 pacientes (13%) com 6 dias e 1 paciente (4,3%) com 7 dias (Figura 8). Ao se analisar pelo teste ANOVA entre os grupos, foi observado diferença significativa ($p=0,037$). Em relação aos dias de pior intensidade de náusea encontramos diferença entre os grupos A e B ($p=0,043$) e entre grupos B e C ($p=0,010$) ou seja, a acupuntura clássica diminui os dias de pior intensidade de náusea em relação aos grupos controle e acupuntura auricular (Tabela 5).

Figura 8 - Gráfico de frequência dos pacientes com náusea de pior intensidade do primeiro ao sétimo dia em relação à duração em número de dias nos grupos A, B e C.

Quanto à gravidade do vômito, do primeiro ao sétimo dia, encontramos o mínimo de zero e máximo de 4, sendo que para o grupo A o mínimo foi de zero, com mediana de 1 e o máximo valor alcançado foi o 4. Oito pacientes (38,1%) com grau zero, 3 pacientes (14,3%) com grau 1, 7 pacientes (33,3%) com grau 2, 2 pacientes (9,5%) com grau 3 e 1 paciente (4,8%) com grau 4. No grupo B o mínimo foi de zero, com mediana zero, e máximo 3. Quinze pacientes (75%) com grau zero, 2 pacientes (10%) com grau 1, 2 pacientes (10%) com grau 2 e 1 paciente (5%) com grau 3. No grupo C o mínimo foi zero, com mediana de zero, e máximo de 3. Quinze pacientes (65,2%) com grau zero, 3 pacientes (13%) com grau 1, 3 pacientes (13%) com grau 2 e 2 pacientes (8,7%) com grau 3 (Figura 9). Pelo teste de Kruskal-Wallis encontrou-se diferença significativa ($p=0,036$) entre os grupos, sugerindo que a acupuntura diminuiu a gravidade de vômitos. Pelo teste de Mann-Whitney entre os grupos A e B encontrou-se diferença significativa ($p=0,017$), ou seja, a acupuntura clássica diminuiu a gravidade de vômitos comparado ao grupo controle. Ao testar-se os grupos A e C por Mann-Whitney não se encontrou diferença significativa ($p=0,069$), ou seja a acupuntura auricular não diminuiu a gravidade de vômitos comparado com o grupo controle. Também não houve diferença entre acupuntura clássica e auricular pelo teste de Mann-Whitney ($p=0,490$) (Tabela 5).

Figura 9 - Gráfico de frequência dos pacientes em relação à intensidade de vômito nos grupos A, B e C do primeiro ao sétimo dia.

Quanto ao número de dias de vômito de pior grau entre o primeiro e o sétimo dia encontramos no grupo A o mínimo de zero dias, mediana 1 e máximo de 7 dias. Oito pacientes (38,1%) com zero dias, 5 pacientes (23,8%) com 1 dia, 3 pacientes (14,3%) com 2 dias, 2 pacientes (9,5%) com 3 dias, 1 paciente (4,8%) com 6 dias e 2 pacientes (9,5%) com 7 dias. No grupo B encontramos mínimo de zero dias, mediana de zero e máximo de 3 dias. Quinze pacientes (75%) com zero dias, 4 pacientes (20%) com 2 dias, 1 paciente (5%) com 3 dias de vômito de pior intensidade. No grupo C encontramos mínimo de zero dias, mediana de zero e máximo de 3 dias. Quinze pacientes (65,2%) com zero dias, 3 pacientes (13%) com 1 dia, 2

pacientes (8,7%) com 2 dias e 3 pacientes (13%) com 3 dias (Figura 10). Ao aplicar o teste ANOVA encontrou-se diferença significativa entre os grupos ($p=0,029$). A acupuntura diminuiu o número de dias com vômito. O teste de t aplicado para os grupos em pares revelou os seguintes resultados: entre grupos A e B ($p=0,035$), entre grupos A e C ($p=0,052$) e entre grupos B e C ($p=0,655$), portanto encontrou-se diferença significativa entre grupos A e B. Ou seja, a acupuntura clássica diminuiu o número de dias de vômito quando comparado ao grupo controle (Tabela 5).

Figura 10 – Gráfico de frequência de Vômitos de pior intensidade em relação à duração em dias nos grupos A, B e C do primeiro ao sétimo dia.

Ao estudarmos a intensidade de náusea entre oitavo e vigésimo primeiro dia encontramos para o grupo A o mínimo de zero, a mediana de 1 e o máximo de 3. Doze pacientes (57,1%) com zero graus, 6 pacientes (28,6%) com grau 1, 1 paciente (4,8%) com grau 2 e 2 pacientes (9,5%) com grau 3. No grupo B o mínimo de zero, mediana de zero e máximo de 1. Dezoito pacientes (90%) com grau zero, 2 pacientes (10%) com grau 1. No grupo C o mínimo de zero, mediana de zero e máximo de 1. Dezenove pacientes (82,6%) com grau zero e 4 pacientes (17,4%) com grau 1 (Figura 11). Ao utilizar o teste de Kruskal-Wallis entre os grupos encontrou-se diferença significativa ($p=0,022$). A acupuntura diminuiu a náusea entre oitavo e vigésimo primeiro dia. Pelo teste de Mann-Whitney entre grupos aos pares encontrou-se diferença significativa entre os grupos A e B ($p=0,016$), houve diferença entre grupos A e C ($p=0,049$) e entre grupos B e C ($p=0,503$). Portanto, houve diferença significativa entre grupos A e B, A e C, a acupuntura clássica e auricular diminuíram a náusea entre oitavo e vigésimo primeiro dias em relação ao grupo controle (Tabela 5).

Figura 11 - Gráfico de frequência de pacientes em relação à intensidade de náusea do oitavo ao vigésimo primeiro dia nos grupos A, B e C.

Ao estudarmos o número de dias de náuseas entre o oitavo e o vigésimo primeiro dia encontramos para grupo A o mínimo de zero dias mediana de zero e máximo de quatorze dias. Sendo que 13 pacientes, (61,9%) com zero dias, 2 pacientes (9,5%) com 1 dia, 2 pacientes (9,5%) com 3 dias, 1 paciente (4,8%) com 4 dias e 3 pacientes (14,3%) com 14 dias. No grupo B encontramos o mínimo de zero dias, a mediana de zero dias e máximo de sete dias. Dezoito pacientes (90%) com zero dias, 1 paciente (5%) com 4 dias e 1 paciente (5%) com 7 dias. No grupo C encontramos o mínimo de zero dias, mediano de zero dias e máximo de sete dias. Dezenove pacientes (82,6%) com zero dias, 1 paciente (4,3%) com 1 dia, 1 paciente (4,3%) com 2 dias, 1 paciente (4,3%) com 3 dias e 1 paciente

(4,3%) com 7 dias. Quando utilizamos teste ANOVA entre os grupos não foi encontrada diferença ($p=0,062$) (Tabela 5).

Ao estudarmos o grau de vômito entre o oitavo e o vigésimo primeiro dia, encontramos para grupo A, mínimo de zero, mediana zero e máximo 4. Vinte pacientes (85,2%) com grau zero e 1 paciente (4,8%) com grau 4. No grupo B, mínimo zero, mediana zero e máximo zero. Vinte pacientes (100%) com grau zero. No grupo C com mínimo de zero, mediana zero e máximo de zero. Vinte e três pacientes (100%) com grau zero. No teste de Kruskal-Wallis não foi observada diferença entre grupos ($p=0,359$) (Tabela-5).

Ao estudarmos o número de dias de vômito entre oitavo e vigésimo primeiro dia, encontramos para o grupo A, mínimo de zero dias, mediana de zero dias e máximo de 4 dias. Vinte pacientes (95,2%) com zero dias e 1 paciente (4,8%) com 4 dias. O grupo B, mínimo de zero dia, mediana de zero dia e máximo de zero dia. Vinte pacientes (100%) com zero dia. O grupo C, mínimo de zero dia, mediana de zero dia e máximo de zero dia. Vinte e três pacientes (100%) com zero dia de vômitos. Pelo teste ANOVA entre os grupos não foi observada diferença ($p=0,365$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Resultado dos testes realizados entre os grupos em relação à intensidade e frequência de náusea e vômito do 1º ao 7º dia e do 8º ao 21º dia.

Grupos	A, B e C	A e B	A e C	B e C
Testes	Kruskal-Wallis ANOVA	Mann-Whitney t	Mann-Whitney t	Mann-Whitney t
grau de náusea 1º - 7º	p=0,040	P=0,013	P=0,187	P=0,188
nº dias náusea 1º - 7º	p=0,037	P=0,043	P=0,799	P=0,010
grau de vômito 1º - 7º	p=0,036	p=0,017	p=0,069	p=0,490
nº dias vômito 1º - 7º	p=0,029	p=0,035	p=0,052	p=0,655
grau de náusea 8º - 21º	p=0,022	p=0,016	p=0,049	p=0,503
nº dias náusea 8º - 21º	p=0,062			
grau de vômito 8º - 21º	p=0,359			
nº dias vômito 8º - 21º	p=0,365			

* nível de significância adotado é de 0,05

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Não foram encontradas diferenças entre os grupos quando comparamos as faixa etárias, sexo, estágio clínico, tipos histológicos, leucócitos pré e pós quimioterapia, granulócitos pré e pós quimioterapia.

Foi encontrada diferença em relação ao tipo de intervenção cirúrgica, sendo que o grupo controle com predomínio de cirurgia de quadrantectomia com esvaziamento ganglionar e o grupo de acupuntura auricular com predomínio de cirurgia de mastectomia radical modificada. Não conseguimos explicar o porquê disso, sendo apenas casual.

Em relação aos antieméticos utilizados, não houve diferença entre os grupos. Quando comparamos a quantidade e o tipo de antieméticos utilizados não houve diferença significativa. Todos os trabalhos realizados na literatura foram incluídos antieméticos (Dundee et al., 1989b; Ezzo et al., 2005).

Na literatura encontramos referências de que a acupuntura age no vômito induzido por quimioterapia (Dundee et al., 1990; Macmillan, Dundee, 1991). No estudo de Dundee et al., (1989b), foram mostrados benefícios com acupuntura porém foram realizadas acupunturas após o início da náusea e vômito. O autor comparou pacientes com vários tipos de neoplasias e esquemas quimioterápicos, porém mesmo assim evidenciou o benefício da acupuntura. Antes de realizar nosso estudo, realizamos um estudo piloto não randomizado com crianças que persistiam com náusea e

vômito mesmo após todas as medidas convencionais de medicação antieméticas, utilizadas no paciente oncológico. Com a acupuntura conseguimos 70% de melhora sintomática nessas crianças. O que nos levou a iniciar este estudo randomizado com um grupo de pacientes do mesmo sexo, mesma neoplasia e o mesmo esquema quimioterápico com doxorubicina e ciclofosfamida, salientando seu elevado efeito emético.

Vários estudos enfatizam o PC6 como principal ponto antiemético e alguns autores o utilizam como ponto exclusivo (Dundee et al., 1989a; Lewis et al., 1991). Outros estudos foram utilizados pontos ST36 associados ao ponto PC6 (Shen et al., 2000). No nosso estudo também utilizamos estes pontos conforme a literatura, porém adicionamos outros pontos com o objetivo de melhorar os efeitos. Utilizamos também o ponto HN3 que é um ponto conhecido por sua ação ansiolítica, assim como os antieméticos utilizados (benzodiazepínicos), têm seu efeito ansiolítico, também utilizamos para esse objetivo. Outro ponto de acupuntura realizado é o ponto “Mu” do estômago CV12, ou seja, ponto mais próximo do estômago, utilizamos este ponto devido a sua ação local. Não encontramos trabalhos mostrando a acupuntura auricular em relação à náusea e vômito. No nosso estudo separamos as técnicas para mostrar a eficácia de cada uma. Outros estudos (MaCmillan, Dundee, 1991; MaCmillan, 1994) mostram o estímulo de pontos por meio de corrente elétrica transcutâneo, resultando em efeito antiemético benéfico.

Em relação ao “sham point”, no nosso estudo não foi utilizado esse método. Segundo Shen et al. (2000) não mostraram efeito comparado a

eletroacupuntura, apesar de ser ligeiramente superior ao grupo controle. O mesmo foi verificado no estudo de Dundee et al., (1989b), onde se verificou não ser eficiente no estudo piloto e por questões éticas este autor preferiu não continuar com este procedimento.

Em relação à intensidade da náusea do primeiro ao sétimo dia (pós-quimioterapia) e quantidade de dias de pior grau, encontramos resultados significativos entre os grupos estudados, mostrando que a acupuntura clássica diminui a intensidade e a duração de náusea neste período.

No nosso estudo encontramos diferença significativa na intensidade de vômito e duração em dias de pior grau, entre o primeiro e o sétimo dia pós-quimioterapia, mostrando que a acupuntura clássica realmente melhorou ou diminuiu a intensidade de vômito e duração de pior grau de vômito neste período em relação ao observado no grupo controle e no grupo com acupuntura auricular, o mesmo foi encontrado na literatura (Ezzo et al., 2005). Isso se deve ao efeito da acupuntura clássica que durante o estudo realmente mostrou ser superior ao grupo controle e ao grupo auricular. Os pontos de acupuntura escolhidas tiveram efeito esperado, o tempo de aplicação e o intervalo de aplicações também foram suficientes.

Todos os estudos, inclusive o nosso, mostraram a eficácia de acupuntura no controle de vômitos agudos e tardios (até sétimo dia pós-quimioterapia). Não foram encontrados benefícios em relação à náusea neste período (até sétimo dia pós-quimioterapia), contrário ao nosso estudo, provavelmente não foram avaliados em relação à náusea por ser subjetivo e foram enfatizados somente os vômitos.

Em relação à acupuntura auricular neste mesmo período vimos que apresenta resposta positiva, porém menor do que a acupuntura clássica e superior ao grupo controle, isto é traduzido pelos resultados muito próximos de ser estatisticamente significativo com o $p=0,069$ em relação à intensidade de vômito e $p=0,052$ em relação à duração de pior intensidade de vômito. Portanto, acreditamos que se continuássemos o nosso estudo com uma amostra maior, poderíamos eventualmente demonstrar que mesmo a acupuntura auricular apresenta benefícios em relação à prevenção de vômito neste período. Outra possibilidade seria em relação à técnica de acupuntura auricular escolhida. Será que a acupuntura com agulhas semi-permanentes pode ser melhor ou outros pontos podem ter melhor efeito?

Em relação à intensidade de náusea do oitavo ao vigésimo primeiro dia encontramos que a acupuntura clássica e auricular diminuem a intensidade de náusea neste período comparado com o grupo controle, porém não foi possível verificar a diferença entre acupuntura clássica e acupuntura auricular. Não foram encontrados benefícios na literatura em relação à náusea neste período, poderiam não ter sido avaliados. No nosso estudo foi possível verificar este benefício pois nós avaliamos em relação a isso.

Em relação à vômito do oitavo ao vigésimo primeiro dia após quimioterapia, a acupuntura clássica e auricular não apresentaram benefícios, pois a maioria dos pacientes não apresentaram nenhum episódio de vômito e portanto não podem apresentar diferença. A literatura não apresenta relatos em relação aos benefícios da acupuntura após sétimo dia pós quimioterapia.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

- A acupuntura clássica é eficaz no controle de náusea e vômito em pacientes portadoras de carcinoma invasivo de mama submetidas à quimioterapia antineoplásica.
- A acupuntura auricular não teve a mesma eficácia em relação à acupuntura clássica.
- A acupuntura clássica diminui a intensidade e duração de náusea e vômito do primeiro ao sétimo dia pós-quimioterapia significativamente.
- A acupuntura clássica e auricular diminuem a intensidade de náusea do oitavo ao vigésimo primeiro dia pós-quimioterapia significativamente.

ANEXO A - Aprovação da Comissão de Ética e Pesquisa de Hospital A C Camargo

São Paulo, 05 de fevereiro de 2003

Ao

Dr. Wu Tu Chung

Ref. Comunicação da Comissão de Ética em Pesquisa

Projeto: "Estudo prospectivo do valor da acupuntura no controle de náuseas e vômitos em pacientes com câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante". (CEP – n.º 432/02)

Prezado Dr. Wu,

Seu projeto de pesquisa, acima mencionado, foi apreciado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer em sua última reunião de 04/02/2003. Os membros desta comissão aprovaram a realização deste estudo. Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhados à secretaria do CEP dentro de 12 meses.

É necessário encaminhar documentos ao CONEP – Ministério da Saúde (listagem anexa) e aguardar a aprovação para dar início ao referido estudo.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Dr. Agnaldo Anelli". The signature is stylized with loops and a long horizontal stroke at the end.

Dr. Agnaldo Anelli

Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa

C/c: Prof. Dr. Ademar Lopes

Comissão de Ética em Pesquisa - CEP
Rua Prof. Antonio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo – SP
CEP – 01509-900 – Tel. (0**11) 3272-5000 ramal 1117

ANEXO B – Aprovação da Comissão e Ética em Pesquisa - CONEP

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 473/2003

Registro CONEP: 7353 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

Registro CEP: 432/02

Processo nº 25000.014916/2003-29

Projeto de Pesquisa: *"Estudo prospectivo do valor da acupuntura no combate da náuseas e vômitos em pacientes de câncer de mama submetidos à Quimioterapia adjuvante".*

Pesquisador Responsável : Dr. Wu Tu Chug

Instituição: Fundação Antônio Prudente / Hospital do Câncer – A C Camargo / SP

Área Temática Especial : Novo Procedimento...

Objetivo:

Avaliar a eficiência da acupuntura no controle de náuseas e vômitos em pacientes portadores de carcinoma invasivo de mama submetidos à quimioterapia anti-neoplásica.

Sumário:

Serão selecionadas as pacientes com diagnóstico de anatomopatológico de Carcinoma Invasivo de Mama, já submetidas a tratamento cirúrgico, candidatas a quimioterapia adjuvante com esquemas que incluem doxorrubicina, segundo os critérios dos Departamentos de oncologia Clínica e Mastologia.

Serão feitas amostras consecutivas das pacientes e estas randomizadas em três grupos de 50 pacientes em cada.

Grupo A – Serão submetidas ao mesmo tratamento anti-emético convencional;

Grupo B – Serão submetidas ao mesmo tratamento anti-emético convencional associado a acupuntura clássica;

Grupo C – Serão submetidas ao mesmo tratamento anti-emético associado à acupuntura auricular.

Crítérios de inclusão: Todos os pacientes admitidos no departamento de oncologia clínica, com diagnóstico de câncer invasivo de mama e indicação para o uso de quimioterapia com esquemas que incluem doxorrubicina como tratamento adjuvante.

Crítérios de Exclusão: Pacientes com patologias gastro intestinais prévias ou na vigência de tratamento anti-ulceroso, e pacientes submetidos a quimioterapia prévia.

Cont. Parecer CONEP nº 473/2003

A metodologia é adequada e o termo de consentimento é redigido de forma clara e adequada.

O Hospital do Câncer ou A.C Camargo, apresenta todas as condições para realizar a pesquisa em pauta.

Considerações:

As informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais da Resolução CNS 196/96 sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP da instituição supracitada.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação : Projeto aprovado.

Brasília, 27 de março de 2003

WILLIAM SAAD HOSSNE
Coordenador da CONEP/CNS/MS

ANEXO C - Aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3471 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 26.06.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **409/03**, intitulado: "Estudo prospectivo do valor da acupuntura no controle de náusea e vômitos em pacientes de câncer de mama submetidas a quimioterapia adjuvante" apresentado pelo Departamento de PATOLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **PROF. DR. RAYMUNDO SOARES DE AZEVEDO NETO**

Pesquisador(a) Executante: **DR. WU TU CHUNG**

CAPPesq, 26 de Junho de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

ANEXO D – Termo de Consentimento Pós-Informado.

Anexo 3

Hospital do Câncer – Fundação Antônio Prudente

R. Professor Antônio Prudente, 211 – telefone: 32725000

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

(Obrigatório para Pesquisa Clínica em Seres Humanos – Resolução N. 196/96 e resolução CNS 252/97 do Ministério da Saúde)

PROJETO: Estudo Prospectivo do valor da Acupuntura no Controle de Náusea e Vômito de Pacientes Portadores de Câncer de Mama Submetidas a Quimioterapia Adjuvante.

I. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE OU RESPONSÁVEL LEGAL

NOME DO PACIENTE: _____

Sexo: ☐ masculino ☐ feminino Data de nascimento: ____/____/____

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____

Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ TEL: _____

RESPONSÁVEL: _____

Sexo: ☐ masculino ☐ feminino Data de nascimento: _____

Documento de identidade n.: _____

Endereço: _____

Número: _____ Complemento: _____

Cidade: _____ Estado: _____

CEP: _____ TEL: _____

II. OBJETIVOS DO ESTUDO

Este estudo tem como objetivo verificar se o uso da Acupuntura é capaz de ajudar no controle de náusea e vômitos causados pela quimioterapia.

III. PROCEDIMENTOS

Este estudo será realizado com pacientes com câncer de mama em todos os ciclos da quimioterapia. Seu tratamento não será alterado pelo estudo. Participarão do estudo 150 pacientes que serão divididas em 3 grupos através de um sorteio previamente estabelecido. O pesquisador não saberá a qual dos grupos pertence cada envelope e não poderá ser alterado. O 1º paciente atendido será o 1º envelope que já está definido o grupo a qual o paciente pertence e assim sucessivamente até o 150º. As pacientes do grupo A, receberão tratamento anti-vômito convencional, ou seja, receberão medicamentos. As pacientes do grupo B receberão o tratamento anti-vômito convencional mais aplicação de acupuntura. A acupuntura consiste na aplicação de agulhas no corpo em pontos específicos que uma vez estimulados podem aliviar os sintomas. A acupuntura será realizada em dias alternados de 2ª, 4ª e 6ª feiras durante uma semana totalizando três (3) sessões, no período da manhã no departamento de Cirurgia Pélvica antes da quimioterapia. Cada sessão terá duração aproximada de 30 minutos. As pacientes do grupo C receberão tratamento anti-vômito convencional e acupuntura auricular com sementes de mostarda que serão colocadas no pavilhão auriculares D e fixados com Micropore, onde serão estimulados manualmente por 5 minutos, 4 vezes por dia, durante uma semana. A colocação dessas sementes serão realizados previamente à Quimioterapia, no Depto. De Cirurgia Pélvica, pelo pesquisador na 2ª, 4ª ou 6ª feira de manhã.

Após a sessão você receberá um formulário que preencherá em casa relatando como foi que se sentiu após o tratamento. O Formulário deverá ser entregue ao médico pesquisador, na ocasião

do retorno, ou seja, no 21º dia, 42º dia, 63º dia e 84º dia de tratamento. Além do formulário que você preencheu, os médicos irão preencher outro formulário que irá registrar os dados e os efeitos colaterais segundo uma tabela feita pelo Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. Essas informações serão utilizadas para a análise dos resultados e publicações em revistas médicas especializadas no tratamento de câncer.

Os possíveis riscos da acupuntura são: pequeno hematoma local, neurite (desconforto passageiro no trajeto nervoso), lipotímia (pressão baixa), e infecção local.

IV. BENEFÍCIOS

Com esse estudo será possível avaliar o efeito da acupuntura no controle de náusea e vômitos por quimioterapia, e no futuro poderemos utilizar esse método como protocolo para pacientes em tratamento quimioterápico, melhorando a qualidade de vida neste período.

A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito a retirar-se do estudo a qualquer momento. Sua recusa ou desistência não irá prejudicar o tratamento.

A identidade dos pacientes será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e da Comissão de Ética terão acesso aos registros.

Qualquer dúvida sobre o estudo ligar para o pesquisador principal Dr Wu Tu Chung no telefone 3272 5100 e se o pesquisador principal não fornecer as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer – SP, pelo telefone 3272 5000, ramais 1113 ou 1117.

Declaro que fui esclarecido: sobre os procedimentos, riscos e benefícios deste estudo; que tenho liberdade em retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto traga prejuízo ao meu tratamento; que não haverá remuneração financeira para este estudo; que minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial. Concordo em participar deste estudo.

São Paulo, ____ de _____ de ____.

Assinatura do paciente ou responsável/representante local

Assinatura do pesquisador ou representante

ANEXO E – Dados gerais dos pacientes.

Nome	RGH	Grupo	Idade	T	N	M	Estadio	codest	Data cirurgia	Codcir	Cirurgia	InicioQT	Leucpré-QT	Leuc21dia
M.V.A.S	1017837	A	42	3	0	0	IIB	4	24/4/2001	4	mast.rad+e.a	37047	5800	4900
E.B.M	2027810	B	39		0	0	I	2	7/3/2006	4	mast.rad.mod	38825	6900	2000
E.B.D	2044684	C	52	3	2	0	IIIA	5	13/5/2004	2	res.seg+ins	38161	6500	2300
M.M	3007936	C	65		0	0	I	2	13/3/2003	2	res.seg+esv	37727	6750	3300
L.F.G	3015211	A	53		0	0	I	2	6/5/2003	2	qt+ins	37781	8800	7200
J.B.T	3015793	A	50	1	0	0	I	2	6/5/2003	2	res.seg/ins	37774	5500	6500
M.L.H.F	3018369	C	48		2	0	IIIB	6	23/9/2003	4	mast.t.mod	37916	6480	4170
A.L.G.T	3020592	B	40	2	0	0	IIA	3	29/5/2003	2	res.ax.esv	37799	8000	4900
M.M.A.F.C	3026663	C	34	2	0	0	IIA	3	22/7/2003	4	mast+esv	37862	5900	2200
D.M	3029280	A	46	3	1	0	IIIA	5	25/11/2003	2	res.esv.ax	37838	5100	2800
L.F.A	3031217	A	49	2	1	0	IIIB	4	12/8/2003	2	set.esv		3600	2700
T.C.S	3032973	B	45	2	0	0	IIA	3	11/9/2003	5	mast.rad.	37904	4000	2990
J.M.S.M	3034119	C	43	1	0	0	I	2	2/9/2003	2	res.seg+ins	37900	4640	4000
I.P.S	3037924	C	66	2	1	0	IIIB	4	22/9/2003	2	qt+ins	37930		5800
M.R.C	3044920	C	56		0	0	IIA	3	6/11/2003	4	mast.t.mod	37973	4900	7500
D.G.N	4009584	B	46		0	0	I	2	18/3/2004	2	res.seg+esv	38108	4500	3700
N.S.B	4016360	B	50	2	1	0	IIIB	4	3/6/2004	2	qt+esv.	38191	7230	1900
M.A.G.S	4017684	C	44		0	0	IIA	3	22/6/2004	4	mast+esv	38188	8010	5000
M.M.A	4018273	B	51		0	0	IIA	3	5/7/2004	4	mast+esv.axi	38210	6000	5530
S.B	4020642	A	35	2	0	0	IIA	3	8/6/2004	2	set.esv	38169	9000	6900
M.M.Y	4022459	C	48	4	2	0	IIIB	6	9/11/2004	4	mast.rad	38545	5100	3540
A.G	4024575	A	58	2	0	0	IIA	3	13/7/2004	4	mast.rad	38225	5900	1600
T.G.F	4024788	B	48		0	0	IIIB	6	4/11/2004	4	mast.rad+esv	38567	7900	8070
N.S.C	4025415	A	56	4		0	IIIB	6	1/3/2005	5	mast.rad	38562	5100	3130
D.W.S	4025598	C	27	2	1	0	IIIB	4	13/7/2004	4	mast.rad+esv	38250	6200	7000
J.C.F.M	4029127	C	26	2	0	0	IIA	3	17/8/2004	4	mast.rad+e.a	38287	3430	5200
D.A.R.S	4030036	B	35	2	0		IIA	3	24/8/2004	2	res.seg+esv.axilar	38252	6200	6200
M.S.S.C	4030150	A	58		1	0	IIA	3	7/7/2005	2	qt+eae	38582	6000	2100
M.A.S.S	4030770	B	51		2	0	IIIB	6	16/11/2004	5	mast.rad	38222	5900	
G.T	4038428	B	41	2	1	0	IIIB	4	16/11/2004	2	qt+ins	38366	7230	4500
E.A.B.M.S	4039955	B	46		0	0	I	2	4/11/2004	2	r.s+esv.gan	38324	5800	4600
T.A.Z	4042875	A	47		0	0	I	2	25/11/2004	2	mast.+ins	38383	6210	2520
S.H.D	5004020	C	48	2	2	0	IIIA	5	15/9/2005	4	mast.rad.mod	38768	5100	4790
L.A.C	5006732	A	39		2	0	IIIB	6	19/7/2005	5	mast.rad	38422	15620	5500
W.P.M	5009448	A	49	2	3	0	IIIC	7	31/3/2005	2	res.seg.+ea	38477	6600	10500
G.Y.F	5011566	A	64		2	0	IIIA	5	14/4/2005	2	res.seg+esvaxilar	38502	7400	5500
R.M.U	5014581	A	64		0	0	I	2	23/6/2005	2	res.seg+esv.axilar	38554	6200	4000
I.M.O	5019834	A	49	2	0	0	IIA	3	31/5/2005	2		38524	8200	4000
N.C	5019915	B	39	2	0	0	IIA	3	24/5/2005	4	m.r.m+ins1+2	38534	6600	3900
M.L.C.G	5021456	A	58	2	0	0	IIA	3	9/6/2005	2	qt+ins	38546	10900	6600
V.H.A.C	5021553	A	60		0	0	I	2	21/6/2005	2	qt+bxinsent	38565	8800	6400
S.G.M.C	5025109	C	39		1	0	IIIB	4	12/7/2005	4	mast.rad+ins+eae	38587	6700	3300
L.M.C	5028736	A	41	3	0	0	IIIB	4	27/10/2005	4	mast.rad.mod	38684	8000	5000
E.L	5028825	B	47		0	0	I	2	25/8/2005	2	qt+ins	38618	9200	3500
R.P.M	5038871	C	57		0	0	I	2	14/10/2005	2	qt+ins	38681	5000	800
T.B.M	5039258	C	39	1	1	0	IIA	3	18/10/2005	4	mast.+ins	38672	10100	5400
M.A.P	5044510	C	42		0	0	I	2	29/11/2005	2	qt+in axi	38748	4400	3100
D.B.D.G	6006531	C	56	2	0	0	IIA	3	7/3/2006	2	res.seg+esv	38827	4900	3300
D.S.M.O	6007791	C	45		0	0	I	2	23/3/2006	4	mast rad+LNS	38827	4900	2900
A.H.A.F	6011241	B	46	2	0	0	IIA	3	26/4/2006	2	ss.seg.E+mast.rad.	38894		1700
P.F.C.D	6011705	A	30	1	0	0	I	2	6/4/2006	2	qt+ins	38862	6900	6600
F.V.K	6012400	B	39		0	0	I	2	23/5/2006	2	res.seg+esv.ax	38905	6500	5100
M.E.N.K	6014186	B	48		0	0	I	2	6/4/2006	4	mast+linf.axil	38888	7200	6000
LECGSL	6020470	B	47	2	1	0	IIIB	4	1/6/2006	5	mast.rad	38912	6600	3200
S.M.S.B	50240757	C	59	2	1	0	IIIB	4	14/7/2005	4	mast.rad.mod	38615	5800	5100
I.E.A	97047929	B	54	3	2	0	IIIA	5	10/7/2003	5	mast.rad.	37862	7750	3100
H.M.G.S	98014900	C	57	2	2	0	IIIA	5	12/2/2004	4	mast.rad.mod	38068	6700	3490
E.A.P.B	98036815	A	46		1	0	IIA	3	19/10/2004	2	res.seg.bil	38484	5900	4130
E.R.P.V.A	99042495	C	36	1	0	0	I	2	3/5/2005	2	res.seg+esv.axilar	38526	5600	2600
S.M.L.F	6015140	C	49		0	0	I	2	28/4/2006	2	qt+ins	38875	4700	3600
N.S.P	324580	A	28	2	0	0	IIA	3	26/6/2003	2	qt+ins	37833	6440	1600
C.S.M.R.S	6030009	C	42	3	1	0	IIIA	5	18/1/2007	4	mast.rad.mod.	38919	5000	3200
Z.A.O	6034098	B	52		1	0	IIIB	6	22/2/2007	4	mastect.radical mod		7200	4500
E.S	6030238	B	65		1	0	IIA	3	25/7/2006	2	res.seg+esv.axilar	38996	5700	3900

Nome	Leuc_DIF	Granulócpré-QT	Granulóc2dia	Granul_DIF	NCI1-7dia	Nauseanumdias1-7	Vomitclassif1-7	Vomitnumdias1-7
M.V.A.S	900	3480	2940	540	3	2	2	2
E.B.M	4900	4830	1120	3710	3	1	3	2
E.B.D	4200	4024	1104	2920	1	3	0	0
M.M	3450		1340		1	4	0	0
L.F.G	1600	4752	3168	1584	3	3	3	1
J.B.T	-1000	2805	4039	-1234	2	3	1	3
M.L.H.F	2310	3758	2326	1432	1	4	1	3
A.L.G.T	3100	4144	2127	2017	0	0	0	0
M.M.A.F.C	3700	3492	638	2854	3	1	3	1
D.M	2300	3060	1148	1912	3	2	2	2
L.F.A	900	1764	594	1170	0	0	0	0
T.C.S	1010	1736	1196	540	0	0	1	2
J.M.S.M	640	2420	2052	368	1	3	0	0
I.P.S			3231		1	3	1	1
M.R.C	-2600	3136	4950	-1814	1	5	0	0
D.G.N	800	2655	1813	842	1	7	0	0
N.S.B	5330	4309	190	4119	1	1	0	0
M.A.G.S	3010	5930	3155	2775	3	3	2	3
M.M.A	470	3600	2876	724	0	0	0	0
S.B	2100	6480			1	2	1	1
M.M.Y	1560	2805	1947	858	0	0	0	0
A.G	4300	3540	464	3076	3	1	0	0
T.G.F	-170	4424	5326	-902	1	1	0	0
N.S.C	1970		689		1	2	2	2
D.W.S	-800	3869	4970	-1101	2	3	0	0
J.C.F.M	-1770	1300	2964	-1664	2	7	0	0
D.A.R.S	0	3236	3615	-379	2	2	0	0
M.S.S.C	3900	3540	504	3036	3	1	0	0
M.A.S.S		3599			2	3	2	2
G.T	2730	4772	3150	1622	2	1	0	0
E.A.B.M.S	1200	3155	2631	524	1	2	1	2
T.A.Z	3690	3353	781	2572	3	2	2	7
S.H.D	310	2947	2510	437	2	4	0	0
L.A.C	10120	12183	4620	7563	3	7	4	7
W.P.M	-3900	4527	6720	-2193	2	7	0	0
G.Y.F	1900		2805		3	6	3	6
R.M.U	2200		2604		2	1	1	1
I.M.O	4200	5658	2080	3578	0	0	0	0
N.C	2700	4422	2184	2238	1	1	0	0
M.L.C.G	4300	8829	4488	4341	0	0	0	0
V.H.A.C	2400	7040	4013	3027	2	3	2	3
S.G.M.C	3400	3969	1551	2418	1	6	0	0
L.M.C	3000	5360	2700	2660	2	2	2	1
E.L	5700	6900	975	5925	1	1	0	0
R.P.M	4200	4500	0	4500	3	2	0	0
T.B.M	4700	7231	1836	5395	2	1	0	0
M.A.P	1300	2710	1161	1549	1	6	1	2
D.B.D.G	1600	2404	1089	1315	1	2	0	0
D.S.M.O	2000	2352	1305	1047	2	5	2	3
A.H.A.F			831		2	1	0	0
P.F.C.D	300		4376		2	5	2	1
F.V.K	1400	3718	2606	1112	2	1	0	0
M.E.N.K	1200	5256	4260	996	1	3	0	0
LECGSL	3400	3960	1120	2840	1	4	0	0
S.M.S.B	700	3712	2892	820	0	0	0	0
I.E.A	4650	6277	1829	4448	2	3	2	3
H.M.G.S	3210	4147	1256	2891	3	3	3	2
E.A.P.B	1770	3717	1982	1735	2	7	0	0
E.R.P.V.A	3000	3870	910	2960	2	6	0	0
S.M.L.F	1100	2820	1440	1380	0	0	0	0
N.S.P	4840	3284	336	2948	1	7	0	0
C.S.M.R.S	1800	3050	1440	1610	3	2	2	1
Z.A.O	2700	3456	1485	1971	0	0	0	0
E.S	1800		1404		0	0	0	0

Nome	NCI8-2dia	auseanumdias8-2	itoclassificação8-2	Vomitnumdias8-21	N. medicações	Plasil	Dias de plasil	Posologia plasil
M.V.A.S	1	1	0	0	2	1	2	1
E.B.M	1	7	0	0	3	1	7	4
E.B.D	0	0	0	0	2	0	0	0
M.M	0	0	0	0	2	0	0	0
L.F.G	1	3	0	0	3	1	2	3
J.B.T	0	0	0	0	2	1	5	2
M.L.H.F	0	0	0	0				
A.L.G.T	0	0	0	0	0	0	0	0
M.M.A.F.C	0	0	0	0	1	1	5	4
D.M	0	0	0	0				
L.F.A	0	0	0	0	0	0	0	0
T.C.S	0	0	0	0	1	1	1	1
J.M.S.M	0	0	0	0	0	0	0	0
I.P.S	0	0	0	0	0	0	0	0
M.R.C	1	2	0	0	3	1	3	3
D.G.N	1	4	0	0	1	1	5	4
N.S.B	0	0	0	0	2	1	1	1
M.A.G.S	0	0	0	0	1	1	4	1
M.M.A	0	0	0	0	0	0	0	0
S.B	0	0	0	0	1	0	0	0
M.M.Y	0	0	0	0	1	0	0	0
A.G	0	0	0	0	1	1	5	3
T.G.F	0	0	0	0	1	1	1	1
N.S.C	0	0	0	0				
D.W.S	0	0	0	0	1	0	0	0
J.C.F.M	0	0	0	0	2	1	5	3
D.A.R.S	0	0	0	0	1	0	0	0
M.S.S.C	0	0	0	0	1	0	0	0
M.A.S.S	0	0	0	0	1	1	2	2
G.T	0	0	0	0	1	1	2	1
E.A.B.M.S	0	0	0	0	1	0	0	0
T.A.Z	1	3	0	0				
S.H.D	1	1	0	0	2	0	0	0
L.A.C	3	14	4	4	0	0	0	0
W.P.M	3	14	0	0	1	1	7	2
G.Y.F	0	0	0	0				
R.M.U	1	1	0	0	2	1	4	2
I.M.O	0	0	0	0	0	0	0	0
N.C	0	0	0	0	2	1	5	1
M.L.C.G	0	0	0	0	0	0	0	0
V.H.A.C	0	0	0	0	1	1	4	4
S.G.M.C	0	0	0	0	3	1	4	4
L.M.C	0	0	0	0	0	0	0	0
E.L	0	0	0	0	1	1	5	1
R.P.M	0	0	0	0	1	0	0	0
T.B.M	0	0	0	0	1	1	2	1
M.A.P	0	0	0	0	1	0	0	0
D.B.D.G	0	0	0	0	1	1	4	2
D.S.M.O	0	0	0	0	0	0	0	0
A.H.A.F	0	0	0	0	1	0	0	0
P.F.C.D	1	0	0	0	2	1	5	4
F.V.K	0	0	0	0	1	0	0	0
M.E.N.K	0	0	0	0	2	1	5	4
LECGSL	0	0	0	0	1	0	0	0
S.M.S.B	0	0	0	0				
I.E.A	0	0	0	0	0	0	0	0
H.M.G.S	1	7	0	0	1	1	3	1
E.A.P.B	2	14	0	0	2	1	7	6
E.R.P.V.A	1	3	0	0	1	0	0	0
S.M.L.F	0	0	0	0	0	0	0	0
N.S.P	1	4	0	0	1	0	0	0
C.S.M.R.S	0	0	0	0	1	1	3	1
Z.A.O	0	0	0	0	1	0	0	0
E.S	0	0	0	0	1	0	0	0

Nome	Dias de dramin	Posologia dramin	Nausedron	dias de nausedron	posologia nausedron	decadron	dias de decadron	posologia decadron
M.V.A.S	2	1	0	0	0	0	0	0
E.B.M	7	4	1	7	4	0	0	0
E.B.D	4	2	1	4	2	0	0	0
M.M	5	2	1	5	2	0	0	0
L.F.G	5	1	1	4	3	0	0	0
J.B.T	0	0	1	2	4	0	0	0
M.L.H.F								
A.L.G.T	0	0	0	0	0	0	0	0
M.M.A.F.C	0	0	0	0	0	0	0	0
D.M								
L.F.A	0	0	0	0	0	0	0	0
T.C.S	0	0	0	0	0	0	0	0
J.M.S.M	0	0	0	0	0	0	0	0
I.P.S	0	0	0	0	0	0	0	0
M.R.C	3	3	1	2	3	0	0	0
D.G.N	0	0	0	0	0	0	0	0
N.S.B	1	1	0	0	0	0	0	0
M.A.G.S	0	0	0	0	0	0	0	0
M.M.A	0	0	0	0	0	0	0	0
S.B	3	2	0	0	0	0	0	0
M.M.Y	0	0	0	0	0	1	3	1
A.G	0	0	0	0	0	0	0	0
T.G.F	0	0	0	0	0	0	0	0
N.S.C								
D.W.S	3	2	0	0	0	0	0	0
J.C.F.M	2	3	0	0	0	0	0	0
D.A.R.S	0	0	1	5	1	0	0	0
M.S.S.C	0	0	1	3	3	0	0	0
M.A.S.S	0	0	0	0	0	0	0	0
G.T	0	0	0	0	0	0	0	0
E.A.B.M.S	0	0	1	5	3	0	0	0
T.A.Z								
S.H.D	2	2	1	3	1	0	0	0
L.A.C	0	0	0	0	0	0	0	0
W.P.M	0	0	0	0	0	0	0	0
G.Y.F								
R.M.U	3	3	0	0	0	0	0	0
I.M.O	0	0	0	0	0	0	0	0
N.C	5	1	0	0	0	0	0	0
M.L.C.G	0	0	0	0	0	0	0	0
V.H.A.C	0	0	0	0	0	0	0	0
S.G.M.C	0	0	1	4	2	1	4	1
L.M.C	0	0	0	0	0	0	0	0
E.L	0	0	0	0	0	0	0	0
R.P.M	0	0	1	6	2	0	0	0
T.B.M	0	0	0	0	0	0	0	0
M.A.P	3	2	0	0	0	0	0	0
D.B.D.G	0	0	0	0	0	0	0	0
D.S.M.O	0	0	0	0	0	0	0	0
A.H.A.F	0	0	1	6	2	0	0	0
P.F.C.D	0	0	1	5	1	1	3	1
F.V.K	0	0	1	5	3	0	0	0
M.E.N.K	0	0	0	0	0	1	5	2
LECGSL	0	0	1	6	3	0	0	0
S.M.S.B								
I.E.A	0	0	0	0	0	0	0	0
H.M.G.S	0	0	0	0	0	0	0	0
E.A.P.B	7	6	0	0	0	0	0	0
E.R.P.V.A	0	0	1	4	3	0	0	0
S.M.L.F	0	0	0	0	0	0	0	0
N.S.P	0	0	1	4	2	0	0	0
C.S.M.R.S	0	0	0	0	0	0	0	0
Z.A.O	0	0	1	7	3	0	0	0
E.S	0	0	1	6	2	0	0	0

Nome	outros	dias outros	posologia outros	histologia
M.V.A.S	1	2	1	1
E.B.M	0	0	0	1
E.B.D	0	0	0	2
M.M	0	0	0	1
L.F.G	0	0	0	1
J.B.T	0	0	0	1
M.L.H.F				1
A.L.G.T	0	0	0	1
M.M.A.F.C	0	0	0	1
D.M				1
L.F.A	0	0	0	1
T.C.S	0	0	0	1
J.M.S.M	0	0	0	1
I.P.S	0	0	0	1
M.R.C	0	0	0	2
D.G.N	2	5	2	1
N.S.B	0	0	0	3
M.A.G.S	1	4	1	2
M.M.A	0	0	0	1
S.B	0	0	0	1
M.M.Y	1	7	1	1
A.G	0	0	0	1
T.G.F	0	0	0	1
N.S.C				1
D.W.S	0	0	0	3
J.C.F.M	1	7	1	1
D.A.R.S	0	0	0	3
M.S.S.C	0	0	0	1
M.A.S.S	1	4	1	2
G.T	0	0	0	1
E.A.B.M.S	0	0	0	1
T.A.Z				1
S.H.D	0	0	0	1
L.A.C	0	0	0	1
W.P.M	0	0	0	1
G.Y.F				1
R.M.U	1	6	1	1
I.M.O	0	0	0	2
N.C	0	0	0	1
M.L.C.G	0	0	0	3
V.H.A.C	0	0	0	2
S.G.M.C	1	7	1	1
L.M.C	0	0	0	2
E.L	1	5	1	1
R.P.M	0	0	0	1
T.B.M	0	0	0	3
M.A.P	0	0	0	1
D.B.D.G	0	0	0	1
D.S.M.O	0	0	0	1
A.H.A.F	0	0	0	1
P.F.C.D	1	5	1	1
F.V.K	0	0	0	1
M.E.N.K	1	5	1	1
LECGSL	1	7	1	1
S.M.S.B				1
I.E.A	0	0	0	1
H.M.G.S	1	7	1	1
E.A.P.B	0	0	0	1
E.R.P.V.A	0	0	0	1
S.M.L.F	1	7	1	1
N.S.P	1	6	1	1
C.S.M.R.S	0	0	0	1
Z.A.O	1	7	1	3
E.S	0	0	0	1

REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

Beens MH, Berkow R. *The merck manual of diagnosis and therapy*. 17th ed. New Jersey: West Point: Merk; 1999. Breast cancer; p.1974-83.

Berger AM, Clark-Snow RA. Adverse effects of treatment. In: De Vitta VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer principles & practice of oncology*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2005. p.2515-22.

Browner WS, Newman TB, Cummings SR, Hulley SB. Estimando o tamanho de amostra e o poder estatístico: pontos básicos. In: Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, Hearst N, Newman TB. editores. *Delineando a pesquisa clínica*. Trad. de M S Duncan e A R Peres. 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p.83-103.

Brunton LL. Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; emesis and antiemetics; bile acids and pancreatic enzymes. In: Hardman JG, Limbird LF, Molinoff PB, Ruddon EW, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p.928-34.

Buckley N. Auricular acupuncture for analgesia after arthroscopy. *CMAJ* 2007; 176:193-4.

Chabner BA, Allegra CJ, Curt GA, Calabresi P. Antineoplastic agents. In: Hardman JG, Limbird LF, Molinoff PB, Ruddon EW, Gilman AG, editors. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p.1233-87.

Collins KB, Thomas DJ. Acupuncture and acupressure for the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Am Acad Nurse Pract* 2004; 16:76-80.

Dundee JW, Ghaly RG, Bill KM, Chestnutt WN, Fitzpatrick KT, Lynas AG. Effect of stimulation of the P6 antiemetic point on postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1989a; 63:612-8.

Dundee JW, Ghaly RG, Fitzpatrick KT, Abram WP, Lynch GA. Acupuncture prophylaxis of cancer chemotherapy-induced sickness. *J R Soc Med* 1989b; 82:268-71.

Dundee JW, Yang J, Ghaly RG. Vomiting and chemotherapy. *Lancet* 1990; 335:541.

Ezzo J, Vickers A, Richardson MA, Allen C, Dibble SL, Issell B, Lao L, Pearl M, Ramirez G, Roscoe JA, Shen J, Shivan J, Streitberger K, Treish I, Zhang G. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2005; 3:7188-98.

Guimarães R, Boucinhas J. *Auriculoterapia visão oriental visão ocidental*. Recife: Universidade de Pernambuco; 1997.

Giglio A, Iyeyasu H. Câncer de mama. In: Lopes A, Iyeyasu H, Lopes LF, Almeida ES, Castro RMRPS, editores. *Oncologia para a graduação*. Ribeirão Preto: Tecmedd; 2005. p.285-94.

Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, Kirkbride P, Hesketh PJ, Chinnery LW, Clark-Snow R, Gill DP, Groshen S, Grunberg S, Koeller JM, Morrow GR, Perez EA, Silber JH, Pfister DG. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17:2971-94. Erratum in: *J Clin Oncol* 1999; 17:3860. *J Clin Oncol* 2000; 18:3064.

Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1982; 22:193-220.

Iyeyasu H, Fraianella L. Estadiamento de câncer. In: Lopes A, Iyeyasu H, Lopes LF, Almeida ES, Castro RMRPS, editores. *Oncologia para a graduação*. Ribeirão Preto: Tecmedd; 2005. p.229-37.

Lewis IH, Pryn SJ, Reynolds PI, Pandit UA, Wilton NC. Effect of P6 acupressure on postoperative vomiting in children undergoing outpatient strabismus correction. *Br J Anaesth* 1991; 67:73-8.

MacMillan CM, Dundee JW. The role of transcutaneous electrical stimulation of neiguan anti-emetic acupuncture point in controlling sickness after cancer chemotherapy. *Physiotherapy* 1991; 77:499-502.

MacMillan CM. Transcutaneous electrical stimulation of neiguan anti-emetic acupuncture point in controlling sickness following opioid analgesia in major orthopaedic surgery. *Physiotherapy* 1994; 80:5-9.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. *Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2005.

Physicians' Desk Reference. *Breast cancer: disease management guide*. New Jersey: Thompson Medical Economics at Montvali; 2002. Breast cancer treatment guidelines; p.201-40.

Ribeiro RC, Hinds PS, Kane JR, Razzouk BI, Schum LN, Baker J. Abordagem/manejo dos principais sintomas e queixas. In: de Camargo B, Kurashima AY, editores. *Cuidados paliativos em oncologia pediátrica o cuidar além do curar*. São Paulo: Lemar; 2007. p.252-306.

Rowbotham DJ. Current management of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1992; 69(7 Suppl 1):46S-59S.

Saad ED, Holf PM, Canelós RP, Kats A, Novis YAS, Pietrocola M, Hamerschlak N, Tabacof J, Gansl RC, Simon SD. Critérios comuns de toxicidade do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos. *Rev Bras Cancerol* 2002; 48:63-96.

Shen J, Wenger N, Glaspy J, Hays RD, Albert PS, Choi C, Shekelle PG. Electroacupuncture for control of myeloablative chemotherapy-induced emesis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 284:2755-61.

Sobin LH, Wittekind Ch. *TNM classificação de tumores malignos*. 6^a ed. Trad de A L A Eisenberg. Rio de Janeiro: INCA, 2004. Tumores de mama; p.137-48.

Suen LK, Wong TK, Chung JW, Yip VY. Auriculotherapy on low back pain in the elderly. *Complement Ther Clin Pract* 2007; 13:63-9.

Veronesi V, Goldhirsch A, Yarnold J. Breast cancer. In: Peckhan M, Pinedo HM, Veronesi V, editors. *Oxford textbook of oncology*. Oxford: Oxford University; 1995. p.1243-83.

Wen TS. *Acupuntura clássica Chinesa*. São Paulo, Editora: Cultrix; 2000.

Wu TC, Kurashima AY. Métodos não farmacológicos no controle de sintomas. In: de Camargo B, Kurashima AY, editores. *Cuidados paliativos em oncologia pediátrica o cuidar além do curar*. São Paulo: Lemar; 2007. p.316-28.