

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

DANIEL MAURÍCIO DE OLIVEIRA RODRIGUES

Eficácia e segurança da acupuntura auricular na depressão: um ensaio clínico
randomizado piloto

São Paulo
2023

DANIEL MAURÍCIO DE OLIVEIRA RODRIGUES

**Eficácia e segurança da acupuntura auricular na depressão: um
ensaio clínico randomizado piloto**

Versão original

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

Programa de Saúde Coletiva

Orientador: Dr. Alexandre Faisal Cury

São Paulo

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio, para fins de pesquisa e estudo, desde que citada a fonte.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Daniel Maurício de Oliveira
Eficácia e segurança da acupuntura auricular na
depressão : um ensaio clínico randomizado piloto /
Daniel Maurício de Oliveira Rodrigues. -- São Paulo,
2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Saúde Coletiva.
Orientador: Alexandre Faisal Cury.

Descritores: 1.Acupuntura auricular
2.Auriculoterapia 3.Medicina tradicional chinesa
4.Depressão 5.Transtorno depressivo 6.Saúde mental

USE/FM/DBD-329/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Nome: RODRIGUES, Daniel Maurício de Oliveira.

Título: Eficácia e segurança da acupuntura auricular na depressão: um ensaio clínico randomizado piloto

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

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof(a). Dr(a). _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este estudo clínico de coração a todas as pessoas que enfrentam a escuridão da depressão e do sofrimento mental. A vocês, que mesmo nas horas mais difíceis, continuam a lutar e buscar a luz. Que este trabalho possa ser uma pequena contribuição na busca por soluções e alívio.

À minha querida mãe, cujo amor e sabedoria sempre foram minha inspiração. Você me ensinou a importância da alegria de viver e da resiliência diante dos desafios. Este estudo é uma homenagem a sua incrível força.

Às almas valentes que compartilharam suas histórias e experiências para que este estudo fosse possível. Suas vozes são a motivação por trás deste trabalho, e espero que ele possa lançar luz sobre o caminho da esperança.

Que este estudo possa contribuir para um mundo onde a esperança brilhe mais intensamente, onde a saúde mental e as terapias naturais sejam valorizadas e onde cada pessoa encontre o caminho para a cura e a paz interior.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente a Deus e às forças superiores que me sustentaram nos momentos mais desafiadores desta jornada.

À minha amada família, mesmo à distância, por sempre me envolver em amor, carinho e apoio incansável, reconhecendo meu potencial. Um agradecimento especial à minha irmã Edilanea Maria de Oliveira Rodrigues, cujas palavras de incentivo sempre ecoaram em mim, aos meus irmãos Dirceu José de Oliveira Guimarães e Wânia Rita Guimarães, cujas alegrias e estímulos me fortaleceram, aos queridos sobrinhos Bruno Alberto Borges e Fernanda Lara Borges, cuja paixão pela saúde inspira, e às adoráveis sobrinhas Helena Sales e Sofia Sales, cuja essência é uma celebração da vida. À família ampliada, primos e primas, cunhadas e cunhados, Zenaide Rodrigues, Antonio Mauricio de Oliveira Rodrigues, Mariana Meireles, Flavia Gonçalves, Renata Rodrigues, Rita Rodrigues, Carolina Rodrigues, Rafaela Magnus, Gabriela Magnus, Gisela Magnus e Ana Nusca, meu eterno carinho.

Ao meu Orientador, o excepcional Dr. Alexandre Faisal Cury, sua presença constante e apoio incansável iluminaram cada passo desta trajetória. Sua dedicação, motivação e compreensão ao longo deste percurso transcendem todas as palavras. Sua sabedoria e visão crítica moldaram este trabalho, e a confiança depositada em mim desde o princípio foi um verdadeiro alicerce.

Aos notáveis professores do PPGSC/FMUSP, com ênfase na Dra. Ana Claudia Camargo Gonçalves Germani, Dr. José Eluf Neto e Dra. Alicia Matijasevich Manitto, por seus ensinamentos inestimáveis.

Aos avaliadores da qualificação, Dr. André Russowsky Brunoni, Mariana Cabral Schweitzer e Heráclito Barbosa de Carvalho, pelas valiosas sugestões que enriqueceram este trabalho.

Aos mestres Dr. Paulo Rossi Menezes e Dra. Mariana Cabral Schweitzer, pela orientação e parceria ao longo deste projeto.

Aos professores Dra. Ana Claudia Camargo Gonçalves Germani, Dr. José Eluf Neto, Dra. Alicia Matijasevich Manitto, Prof. Tit. José Carlos Tavares Carvalho, Dra. Milene Zanoni, Dra. Patrícia Daré e Dr. Fernando Hellmann, por aceitarem participar desta jornada e contribuírem para seu enriquecimento.

Aos colegas do departamento, especialmente Ana Elise Machado Ribeiro Silotto e Artur Heps, pela amizade, apoio incondicionais e parceria na luta diária.

Aos amigos, cuja presença coloriu esta jornada, em especial Nathália Martins Pereira Sanches, Luiz Fernando Nunes, Fernando Hellmann, Patrícia Kozochovski Daré, Flávia Placeres, Alexandre Luiz de Souza, Joana Roman, Ione Jayce Ceola Schneider, Fernanda Zarth, Bruna Hoffmann, Roberta Pozzobon, Edson Mauro Carvalho Dutra, Neila Lopes, Jorge Henrique de Souza, Flavia Pilatti, Christian Pozzobon, Julio Guzak, Ines Santana, Raquel Kneidl, Gabriela Damasceno, Tadeu Stangherlin, Livia Crespo Drago, Gisele Damian, Nilza Araujo, Flavia Wagner, Cristiano Azeredo, Rafael Junges, Maria Eduarda Antunes e Amanda Mendes.

Aos casais de amigos que compartilharam momentos preciosos, Lânia Pereira e Hélio Bastida Lopes, e Flavia Placeres e Mario Antonio Parravicini, pela dedicação, carinho e amizade inabaláveis.

Aos meus alunos, ex-alunos e colegas da UNISUL e UNICSUL, que sempre me motivaram a seguir a carreira acadêmica e de pesquisa. Um agradecimento especial a todos os estudantes voluntários e bolsistas de iniciação científica que contribuíram para a coleta de dados deste estudo.

Aos estatísticos Pedro Pacheco e Roberto Ferreira, cuja expertise na gestão e análise de dados foi crucial para o sucesso deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro que tornou esta pesquisa possível. Ao Governo do Estado de Santa Catarina, por oferecer

bolsas de iniciação científica que permitiram que estudantes colaborassem na coleta de dados.

Aos pacientes que generosamente participaram deste estudo, quero expressar minha mais sincera gratidão. Sem a disposição e dedicação de vocês, este trabalho não teria sido concretizado. Sua participação é a base de todo o nosso esforço, e sua contribuição é inestimável. Muito obrigado por fazerem parte desta jornada e por compartilharem suas vidas em prol do avanço da pesquisa, acupuntura auricular e do conhecimento.

E a todas as pessoas que, de formas grandes e pequenas, contribuíram para a realização desta tese de doutorado. Sua influência e apoio foram os pilares que sustentaram esse empreendimento.

"O conhecimento é a luz que ilumina os caminhos da descoberta, e a pesquisa é a jornada que nos conduz a novos horizontes." Daniel M. O.

Rodrigues

RESUMO

Rodrigues DMO. Eficácia e segurança da acupuntura auricular na depressão: um ensaio clínico randomizado piloto [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

A depressão, com frequência subdiagnosticada e subtratada, é a principal causa de incapacitação em todo o mundo e contribui, significativamente, para a carga global de doenças. É crescente a procura por formas de tratamento não medicamentoso para depressão. Deste modo, considera-se a acupuntura auricular uma técnica simples, de baixo custo e bem tolerada pelos pacientes. A prática foi incorporada no Sistema Único de Saúde (SUS), em 2006, mas carece de estudos que comprovem sua eficácia e segurança. O objetivo principal deste estudo foi estimar a eficácia da acupuntura auricular para redução dos sintomas depressivos, em comparação com os cuidados habituais e acupuntura auricular não específica. Trata-se de um ensaio clínico randomizado piloto, cego pelo avaliador, participante e estatístico. A amostra do estudo foi composta por 74 indivíduos, divididos igualmente em 2 grupos: Grupo Experimental (acupuntura auricular específica) e Grupo Controle (acupuntura auricular não específica). Os participantes dos grupos foram submetidos a 12 sessões de acupuntura auricular no total, 2 vezes por semana, ao longo de 6 semanas. Todos os participantes mantiveram os cuidados habituais por razões éticas. O desfecho primário do estudo foi a proporção de participantes que apresentaram melhora de 50% ou mais dos sintomas, avaliados pelo Questionário sobre a Saúde do Paciente - 9 (PHQ-9), três meses após a inclusão. Os desfechos secundários foram: melhora de 50% ou mais dos sintomas, remissão dos sintomas de depressão, escores de depressão, eventos e efeitos adversos ao longo do estudo e avaliação do cegamento. Os dados foram analisados com base na intenção de tratar e análise por protocolo. O estudo iniciou após aprovação do CEP-FMUSP e CEP-UNISUL. Os resultados mostraram que, após três meses, não houve diferença estatisticamente significativa na redução dos sintomas depressivos entre os grupos após 3 meses da inclusão (58,3% versus 43,5%; Risco Relativo [RR] 1,34; IC95%: 0,76-2,45; $p=0,387$). No entanto, o grupo de acupuntura auricular específica apresentou maiores proporções de recuperação e remissão da depressão nas avaliações de 4 e 6 semanas, e uma diferença estatisticamente significativa foi

observada na remissão dos sintomas após 3 meses (45,8% versus 13,0%; RR 1,99; IC95%: 1,16-3,34; p=0,024). Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de eventos e efeitos adversos e na adivinhação da alocação entre os grupos, demonstrando a segurança da intervenção e o cegamento adequado do estudo. Este estudo destacou a seleção precisa dos pontos de acupuntura auricular com base na Medicina Tradicional Chinesa e estudos prévios, o uso de agulhas semipermanentes com estímulo diário e o rigor metodológico como pontos fortes. No entanto, foram observadas limitações, como a predominância de mulheres na amostra, o uso de instrumentos de autorrelato e a falta de cegamento dos acupunturistas. Sugere-se que estudos futuros abordem um tamanho maior da amostra, seguimento prolongado, questões como a diversificação da amostra em termos de gênero, investigações sobre o grupo de acupuntura não específica e mecanismos de ação, a exploração de diferentes protocolos e a comparação com outras modalidades terapêuticas. O protocolo de tratamento padronizado demonstrou eficácia na remissão dos sintomas depressivos, fornecendo evidências clínicas importantes sobre o valor da acupuntura auricular como terapia integrativa para a depressão.

Palavras-chave: Acupuntura auricular. Auriculoterapia. Medicina tradicional chinesa. Depressão. Transtorno depressivo. Saúde mental.

ABSTRACT

Rodrigues DMO. Efficacy and safety of auricular acupuncture in depression: a randomized pilot clinical trial [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Depression is often underdiagnosed and undertreated. It is the leading cause of disability worldwide and contributes significantly to the global disease burden. There is a growing demand for non-drug forms of treatment for depression. Thus, auricular acupuncture is a simple, low-cost technique that patients tolerate well. This practice was incorporated into the Unified Health System (SUS) in 2006, but there is a lack of studies proving its effectiveness and safety. This study primarily aimed to estimate the effectiveness of auricular acupuncture for reducing depressive symptoms compared to usual care and non-specific auricular acupuncture. This pilot randomized clinical trial is blinded for the evaluators, participants, and statisticians. The study sample consisted of 74 individuals, equally divided into 2 groups: the Experimental Group (specific auricular acupuncture) and the Control Group (non-specific auricular acupuncture). Group participants underwent 12 sessions of auricular acupuncture twice weekly over 6 weeks. All participants maintained usual care for ethical reasons. The study's primary endpoint was the proportion of participants with 50% or more significant improvement in symptoms, as assessed by the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) three months after enrollment. Secondary outcomes were 50% or more significant improvement in symptoms, remission of depression symptoms, depression scores, adverse events and effects throughout the study, and assessment of blinding. Data were analyzed on an intention-to-treat and per-protocol analysis basis. The study started after approval by CEP-FMUSP and CEP-UNISUL. The results showed no statistically significant difference in reducing depressive symptoms between the groups after three months of inclusion (58.3% versus 43.5%; Relative Risk [RR] 1.34; 95%CI: 0.76-2.45; $p=0.387$). However, the specific ear acupuncture group had higher rates of depression recovery and remission at the 4-week and 6-week assessments, and a statistically significant difference was seen in symptom remission after 3 months (45.8% versus 13.0%; RR 1.99; 95%CI: 1.16-3.34; $p=0.024$). No significant differences were observed in the rates of events and adverse effects and allocation guesses between groups, evidencing the safety of the intervention and adequate blinding of the study. This study highlighted the precise selection of auricular acupuncture points based on Traditional Chinese Medicine

and previous studies, using semi-permanent needles with daily stimulation, and methodological rigor as strengths. However, limitations were observed, such as the predominance of women in the sample, the use of self-report instruments, and the lack of blinding of the acupuncturists. Future studies are suggested to address a larger sample size, longer follow-up, issues such as sample diversification in terms of gender, investigations of the non-specific acupuncture group and action mechanisms, exploration of different protocols, and comparison with other therapeutic modalities. The standardized treatment protocol showed efficacy in the remission of depressive symptoms, providing crucial clinical evidence of the value of auricular acupuncture as an integrative therapy for depression.

Keywords: Acupuncture, ear. Auriculotherapy. Medicine, chinese traditional. Depression. Depressive disorder. Mental health.

LISTAS DE FIGURAS

Figura 1: Cartaz e folder para divulgação do ensaio clínico com informações sobre o estudo	35
Figura 2: Tela inicial do site da pesquisa	35
Figuras 3: Perfil e postagens no Instagram da pesquisa	36
Figuras 4: aplicação do protocolo de acupuntura auricular em uma participante do estudo piloto.	44
Figuras 5: pontos aplicados no pavilhão auricular do grupo acupuntura específica	45
Figuras 6: pontos aplicados no pavilhão auricular do grupo acupuntura não específica	47
Figuras 7: verso e anverso do cartão de acompanhamento das sessões	49
Figuras 8: fluxograma dos procedimentos de coleta de dados	50
Figura 9: fluxograma de triagem, randomização e seguimento	58

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Perda de seguimento e taxa de atrito ao longo do estudo	59
Tabela 2: Características demográficas e clínicas basais no momento da randomização na análise de intenção de tratar	59
Tabela 3: Resultado primário de eficácia na análise de intenção de tratar.	61
Tabela 4: Resultados secundários de eficácia na recuperação e remissão da depressão pela análise de intenção de tratar.	61
Tabela 5: Resultados secundários dos escores de depressão pela análise por intenção de tratar	62
Tabela 6: Resultados secundários de eficácia na recuperação e remissão da depressão pela análise por protocolo.	64
Tabela 7: Resultados secundários dos escores de depressão pela análise por protocolo	65
Tabela 8: Efeitos e eventos adversos listados por grupo de tratamento	67
Tabela 9: Avaliação de Cegamento e Percepção da Eficácia do Tratamento	68

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Mediana dos escores de depressão pela análise por intenção de tratar	63
Gráfico 2: Mediana dos escores de depressão pela análise por protocolo	66

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Nomenclatura universal, localização e indicações dos pontos utilizados nos grupos	45
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
1.1 DEPRESSÃO COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA	19
1.2 PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES COMO POLÍTICA PÚBLICA	22
1.3 MEDICINA TRADICIONAL CHINESA E A ABORDAGEM NA DEPRESSÃO	24
1.4 ACUPUNTURA AURICULAR COMO UMA TERAPIA PARA A DEPRESSÃO	26
2 JUSTIFICATIVA	29
3 OBJETIVOS	32
3.1 OBJETIVO GERAL	32
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
4 HIPÓTESE	33
5 CASUÍSTICA E MÉTODO	34
5.1 SUJEITOS DA PESQUISA	34
5.2 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO	36
5.3 TAMANHO DA AMOSTRA	37
5.4 ELEGIBILIDADE	38
5.4.1 Critérios de inclusão	38
5.4.2 Critérios de exclusão	38
5.5 LOCAL DO ESTUDO	38
5.6 MATERIAIS	39
5.7 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS	39
5.7.1 Avaliação dos níveis de depressão	39
5.7.2 Avaliação dos eventos e efeitos adversos	40
5.8 DESFECHO PRIMÁRIO	41
5.9 DESFECHOS SECUNDÁRIOS	41
5.10 VARIÁVEIS	42
5.10.1 Variável independente	42
5.10.2 Variáveis dependentes	42
5.11 PROCEDIMENTOS	43
5.12 RECURSOS HUMANOS	51
5.13 ADESÃO E SEGUIMENTO	51
5.14 ANÁLISE DE DADOS	52
5.15 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	53
5.15.1 Do balanço riscos <i>versus</i> benefícios	54
5.15.2 Do processo de consentimento livre e esclarecido	55
5.15.3 Do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	56
6 RESULTADOS	57
6.1 DESFECHO PRIMÁRIO	60
6.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS	61
6.3 DESFECHOS POR ANÁLISE POR PROTOCOLO	63
6.4 SEGURANÇA	66
6.5 QUALIDADE DO CEGAMENTO	67
7 DISCUSSÃO	69
7.1 ACHADOS PRINCIPAIS	69
7.2 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS	70
7.3 COMPARAÇÃO COM ESTUDOS SIMILARES	76
7.4 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS	81
7.5 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO	82
7.6 SUGESTÕES PARA NOVOS ESTUDOS	84
8 CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
9 CONCLUSÃO	90

EQUIPE	91
FONTES DE FINANCIAMENTO	93
REFERÊNCIAS	94
APÊNDICES	109
ANEXOS	110

1 INTRODUÇÃO

1.1 DEPRESSÃO COMO PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

A pandemia da doença de coronavírus (COVID-19) afetou a saúde mental dos indivíduos em todo o mundo por sua alta mortalidade, rápida disseminação, interrupção das relações sociais, altos custos aos sistemas de saúde e impacto econômico devastador (1). Revisão sistemática com 43 estudos sobre as consequências da pandemia do Covid-19 na saúde mental, constatou níveis aumentados de depressão entre infectados, além dos indivíduos com distúrbios psiquiátricos pré-existentes terem relatado piora dos sintomas psiquiátricos. Estudos que investigaram os profissionais da área da saúde identificaram aumento da depressão/sintomas depressivos, paralelamente pesquisas com a população em geral apontaram uma diminuição no bem-estar psicológico e pontuações mais elevadas de depressão na comparação com o período prévio à epidemia do COVID-19 (2,3).

Os efeitos negativos, diretos e indiretos, da pandemia da COVID-19, na saúde mental são evidentes na atualidade e podem se estender para o futuro, especialmente para indivíduos que já sofrem de depressão. Possivelmente, durante e depois do surto de COVID-19, houve aumento no índice de ideação suicida. Ainda é incerto se será algo a curto ou longo prazo (ou ambos), mas o sistema de saúde mental deve estar preparado para tratar a depressão e com isso prevenir o suicídio (4,5).

A depressão, um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo, é caracterizada como transtorno mental grave, de curso episódico, recorrente ou persistente ao longo do tempo, que traz prejuízos funcionais nas esferas comportamentais, sociais, familiares, educacionais e ocupacionais (6). Diversos modelos foram criados para explicar a síndrome que pode ser de natureza psicogênica, orgânica ou de ambos (7).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão é o principal fator incapacitante em todo o mundo: mais de 300 milhões de pessoas (4,4% da população mundial) vivem no momento com depressão, o que representa aumento de mais de 18% entre 2005 e 2015. A depressão é mais comum entre mulheres (5,1%) do que homens (3,6%). A prevalência varia, também, de acordo com a idade, a renda, as macrorregiões da OMS, os países, dentre outras variáveis. Globalmente, os

distúrbios depressivos são classificados como maior fator para perda de anos vividos (7,8% de todos os anos perdidos). Os transtornos depressivos representaram a maior proporção de anos de vida ajustados por incapacidade (DALY) de transtorno mental em 2019 (37,3%). Estas maiores taxas de DALY foram observadas nos Estados Unidos da América (EUA), Austrália, Nova Zelândia, Brasil. Na situação mais grave, a depressão pode culminar em suicídio, resultando em aproximadamente 800.000 óbitos por ano. Esse cenário posiciona o suicídio como a segunda principal causa de morte entre jovens e adolescentes (15 a 29 anos). Apesar das altas taxas de prevalência, menos de 10% dos afetados pela doença recebem a assistência terapêutica necessária. (6,8–10).

Nos EUA, 8,1% dos adultos tiveram depressão entre 2013 e 2016, sendo quase duas vezes mais prevalente entre mulheres (10,4%) em comparação a homens (5,5%). Cerca de 80% dos adultos relataram dificuldades com atividades sociais devido a sintomas da depressão (11). Estudo com mulheres norte-americanas constatou prevalência de 4,8% de transtorno depressivo maior e 4,3% de depressão leve, sendo que apenas 32,4% das mulheres com transtorno depressivo maior e 20,0% com depressão leve utilizam antidepressivos (12). No Brasil, a prevalência é uma das maiores do mundo: 5,8% da população brasileira sofre de depressão, e 10,3% dos anos de vida perdidos dos brasileiros decorrem desta doença (8,13).

De acordo com o DSM – V (2014) (14) (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), existem algumas categorias de transtornos depressivos, sendo que a diferença entre elas se dá pela relação entre a frequência e gravidade dos sintomas. O Transtorno Depressivo Maior (TDM), por exemplo, é caracterizado por um ou mais sintomas depressivos, duração de duas semanas com humor deprimido ou perda de interesse, e, no mínimo, quatro sintomas de depressão adicionais: insônia ou hipersônia; fadiga e perda de energia; perda ou ganho de peso acentuado, na ausência de dieta; agitação ou retardo psicomotor; capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se ou indecisão; sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada; pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer); ideação suicida recorrente sem um plano específico, ou tentativa de suicídio, ou plano específico de cometer suicídio (14).

Há diversas teorias sobre a etiologia da depressão. Uma das principais hipóteses neurobiológicas afirma que a diminuição da expressão do fator neurotrófico derivado

do cérebro (BDNF) contribui para a depressão. Esta hipótese tem suporte em achados consistentes de baixos níveis de BDNF no soro de pacientes deprimidos, em comparação com níveis detectados em pacientes não deprimidos. Metanálises confirmaram concentrações do fator neurotrófico derivado do cérebro anormalmente baixas (BDNF) em pacientes deprimidos e a normalização deste pelo tratamento antidepressivo. Tais descobertas parecem refletir manifestações periféricas, consoante hipótese da neurotrofina: a depressão é consequência da expressão alterada de BDNF no cérebro (15,16).

Na fisiopatologia da depressão, além do BDNF, confirma-se, crescentemente, nos últimos anos, que o sistema imune inflamatório, especialmente a liberação de moléculas de sinalização (citocinas), poderia influenciar muitas das alterações neuroquímicas induzidas pelo estresse e contribuir para o desenvolvimento da depressão, interagindo com o sistema neuroendócrino e em vias específicas relacionadas ao humor (17). Segundo estudos recentes, alterações nos níveis de citocinas pró-inflamatórias (Interleucina 1 β , Interleucina-6 e TNF- α) estão associadas ao aumento do risco de depressão, tanto em modelos animais quanto em pacientes com depressão (18,19).

Os diferentes tipos de depressão são tratados por meio de medicamentos específicos, os chamados psicofármacos. Sua utilização está referida na já constatada alteração dos neurotransmissores neuroquímicos. E é com tal subsídio que estudiosos explicam a natureza da doença e a ação dos medicamentos antidepressivos (20). Os medicamentos são prioritários no tratamento do transtorno depressivo maior, o que explica haver, atualmente, grande variedade destes produtos (21).

A baixa adesão ao tratamento farmacológico tem sido uma preocupação crescente entre os profissionais de saúde, acompanhada por outros elementos que impactam na utilização eficaz dos recursos terapêuticos disponíveis (22). A adesão ao tratamento antidepressivo é pequena, variando de 40 a 90% em estudos diferentes, com a média de 65% (23).

Também existem outros tratamentos biológicos que afetam a química cerebral, como eletroconvulsoterapia (ECT) e a estimulação do nervo vago (ENV). No entanto, essas intervenções apresentam riscos de desenvolver infecções e outros efeitos colaterais decorrentes do processo cirúrgico (24,25).

Portanto, é necessário explorar métodos seguros e eficazes para tratar a depressão. A estimulação transcutânea do nervo vago auricular foi inspirada na Acupuntura Auricular da Medicina Tradicional Chinesa. Trata-se de método não invasivo, com eficácia no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos (26). A estimulação elétrica transcutânea da concha auricular ou da metade inferior do pavilhão auricular posterior (distribuição do nervo vago aferente) pode produzir um efeito modulador semelhante ao da estimulação nervosa invasiva (27). Uma meta-análise demonstrou que a terapia da estimulação transcutânea do nervo vago auricular pode efetivamente melhorar os sintomas do transtorno depressivo maior, fornecendo uma técnica para tratar a depressão (28).

Alguns profissionais da saúde indicam como tratamento complementar ao psicofármaco, as intervenções biológicas e psicoterápicas, as quais podem abranger diferentes métodos, como psicoterapia, psicodinâmica, terapia interpessoal, comportamental, cognitiva comportamental, de grupo, de casais e de família, assim como a intervenção em mudanças na qualidade de vida (29), criando novos hábitos, tais como alimentação, práticas de exercícios, além de tratamentos advindos de outros sistemas terapêuticos orientais ou ocidentais, conhecidos como práticas integrativas e complementares no Brasil.

1.2 PRÁTICAS INTEGRATIVAS E COMPLEMENTARES COMO POLÍTICA PÚBLICA

Nas últimas três décadas, vem ocorrendo significativa discussão nos grupos acadêmicos, políticos e técnicos ligados ao setor da saúde, sobre a inclusão de outros modelos complexos de atenção à saúde não biomédicos, denominados pela OMS como Medicinas Tradicionais (MT) e Medicinas Integrativas e Complementares (MIC). Estes sistemas complexos são largamente utilizados em países desenvolvidos e em desenvolvimento, no âmbito público e privado. Sendo assim, a OMS estabeleceu que os países membros implementassem os tratamentos terapêuticos compostos por MT e MIC não pertencentes ao modelo biomédico nos sistemas de saúde (30,31).

Desde 2018, 170 estados membros da OMS reconheceram o uso da MT/MIC e 97 destes países têm uma política nacional relacionada ao assunto (32). Estudos mostram que a prevalência do uso de MT/MIC varia de 9,8% a 76%, em todo o mundo (33). Dados de 32 países encontraram prevalência geral de uso de MTC, em 12 meses,

de 26,4%, variando de menos de 10%, na Polônia e na Eslovênia, a mais de 50%, na China e na República da Coreia (34). Já no Brasil, a prevalência de uso de qualquer tipo de MT/MIC foi de 5,3% nos últimos 12 meses. Dentre os usuários de MTC, as plantas medicinais e fitoterápicas (57,2%), acupuntura (26,3%) e homeopatia (17,0%) foram as mais utilizadas. A prevalência de uso de acupuntura auricular foi de 0,3% na população brasileira(35).

Neste cenário, um acontecimento marcante no Brasil foi a criação, em 2006, da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), para responder aos anseios de setores da sociedade e procura de formas diversas de cuidado. As Práticas Integrativas e Complementares (PICS) regulamentadas e implantadas no SUS por esta política foram a Medicina Tradicional Chinesa/Acupuntura, Homeopatia, Plantas Mediciniais/Fitoterapia e Termalismo Social/Crenoterapia. Mais adiante, ainda em 2006, a Medicina Antroposófica se uniu às PICS, no SUS, pela aprovação e publicação da Portaria Ministerial de nº 1600 (36).

Em 2017, a Portaria 849 integrou à PNPIC catorze novas abordagens, incluindo arteterapia, ayurveda, biodança, dança circular, meditação, musicoterapia, naturopatia, osteopatia, quiropraxia, reflexoterapia, reiki, shantala, terapia comunitária integrativa e yoga. No ano subsequente, a Portaria 702 ampliou o escopo, reconhecendo outras dez terapias: aromaterapia, apiterapia, bioenergética, constelação familiar, cromoterapia, geoterapia, hipnoterapia e imposição de mãos, florais, além da ozonioterapia. (37).

Os dados demonstram que em 2019, 17.350 serviços da Rede de Atenção à Saúde (RAS) disponibilizam algum tipo de PICS: esta oferta está presente em 4.297 (77%) dos municípios brasileiros, contemplando todos os vinte e sete estados e o Distrito Federal; presente, também, em todas as capitais. Na rede de serviços, as PICS estão presentes, em sua grande maioria, na Atenção Primária a Saúde (APS) (90%). Dentre um total de 41.952 Unidades Básicas de Saúde (UBS) em funcionamento no SUS, 15.603 (37%) destes estabelecimentos ofertam PICS. Considerando os procedimentos realizados em PICS na APS e na Média e Alta Complexidade (MAC), em 2019 a acupuntura auricular foi a prática mais realizada com 915.779 procedimentos. No período de 2017 a 2019, o crescimento desta técnica na APS foi de mais de 930%, passando de 40.818 para 423.774 do total de 628.239 atendimentos. Em relação às PICS na MAC, 492.005 do total de 1.463.183 atendimentos são com a prática de acupuntura auricular(38).

Nos últimos anos, houve um notável crescimento na adoção das PICS em âmbito global. Essa crescente procura por Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS) está ganhando destaque na área da saúde devido à sua abordagem singular e multidimensional do processo de vida, saúde e doença, com foco na melhoria da qualidade de vida e bem-estar. Além disso, essas práticas visam promover, recuperar e manter a saúde da população (31,36,39). Diversos fatores estimulam o interesse por tais práticas: estabelecimento do vínculo terapêutico; escuta qualificada acolhedora; corresponsabilização do indivíduo por sua saúde; despertar da autonomia e empoderamento (39).

Além dos aspectos citados, diversas pesquisas demonstram sua eficácia, efetividade, segurança e seus mecanismos de ação (31). A Cochrane, organização internacional independente, sem fins lucrativos, possui um centro de referência em PICS na Universidade de Maryland, desde 1996, contribui, significativamente, para a tomada de decisão, produzindo as melhores evidências por meio de revisões sistemáticas e metanálises: dentre as mais utilizadas e pesquisadas, estão as práticas da Medicina Tradicional Chinesa(40).

1.3 MEDICINA TRADICIONAL CHINESA E A ABORDAGEM NA DEPRESSÃO

A Medicina Tradicional Chinesa (MTC) é um sistema de práticas terapêuticas que tem sido utilizado na China há milhares de anos. É considerada uma das mais antigas medicinas tradicionais e tem ganhado crescente popularidade no ocidente. São diversas teorias que fundamentam sua prática. Uma dessas teorias é a do yin/yang, que descreve a interação complementar entre forças opostas e complementares no universo e no corpo humano. Essa teoria busca o equilíbrio entre essas forças para promover a saúde e o bem-estar. Além disso, a MTC utiliza a teoria dos cinco movimentos que associa diferentes órgãos e sistemas do corpo a elementos da natureza, como Madeira, Fogo, Terra, Metal e Água (41,42) .

Outro aspecto central na MTC é a teoria dos *Zang Fu*, que descreve os órgãos e vísceras como sistemas interconectados, cada um com funções específicas. Essa teoria considera não apenas os órgãos físicos, mas também suas funções mentais, emocionais e as relações com o ambiente e a sociedade. Estes órgãos e vísceras favorecem a correta circulação do *Chi* (energia vital). Acredita-se que o *Chi* flui pelos

meridianos do corpo, formando uma rede que conecta todos os órgãos e sistemas. O equilíbrio e a livre circulação do *Chi* nos meridianos dos órgãos e vísceras são essenciais para a saúde e o bem-estar (43).

O Pulmão é um dos órgãos fundamentais na MTC, responsável pela troca de *Chi* entre o corpo e o ambiente externo. Além de sua função respiratória, o Pulmão controla o *Chi* de todo o corpo e o *Chi* de defesa, protegendo o corpo contra invasões externas. Também está relacionado à emoção da tristeza, melancolia, sentimento de inutilidade, pesar e foco excessivo no passado (44,45).

O Coração é considerado o monarca dos órgãos e governa o sistema circulatório e a mente. Além de sua função de bombear o sangue, o Coração abriga a Mente, que controla a consciência, o sono e as emoções. O Coração é responsável pela alegria, pela expressão das emoções e pela qualidade do sono. Para a MTC, um Coração saudável é essencial para uma mente equilibrada (42,46).

Já os Rins desempenham um papel fundamental no armazenamento do *Jing* (essência ancestral) e na regulação dos fluidos corporais. Além disso, são responsáveis pela produção e circulação do *Jing*, que fornece energia vital para todo o corpo. Os Rins estão associados à vitalidade, ao envelhecimento saudável e ao equilíbrio hormonal. Também está relacionado ao medo, insegurança e à força de vontade ou perda de interesse (47,48).

Por fim, o Fígado tem a função de regular o fluxo livre do *Chi* e do Sangue, promovendo o equilíbrio e a harmonia do organismo. Além disso, o Fígado armazena o Sangue e está relacionado à livre circulação das emoções. Um Fígado saudável é fundamental para uma boa saúde mental, bem como para a saúde dos tendões e dos olhos. Este órgão está relacionado a irritabilidade, instabilidade do humor, frustração e ressentimento (45,49).

Cada órgão é visto como um sistema complexo com múltiplas funções, interconectado e interdependente com os demais órgãos e sistemas do corpo. Na MTC, a saúde é alcançada quando há equilíbrio e harmonia entre os órgãos, e a doença é vista como um desequilíbrio energético. O diagnóstico na MTC leva em consideração as funções específicas de cada órgão e busca restaurar o equilíbrio do *Chi* para promover a saúde e o bem-estar do indivíduo (42,43)

Este diagnóstico inclui observar (face, olhos, língua, pavilhão auricular), ouvir (tom da voz), cheirar, questionar sobre o histórico do indivíduo, palpar o pulso, tórax,

abdome. A partir das informações coletadas, é elaborado um diagnóstico utilizando da classificação de sinais e sintomas, que se fundamentam nos princípios teóricos citados anteriormente (Yin/Yang, cinco movimentos, *Zang Fu*, meridianos, dentre outros) (50).

Em relação ao diagnóstico de depressão, na abordagem da MTC, a depressão é causada por um desequilíbrio no fluxo *Chi* e no funcionamento dos órgãos e sistemas do corpo. Existem várias síndromes envolvidas na depressão, de acordo com a MTC. Incluem a síndrome de deficiência do *Chi* do Rim, que pode estar associada a sintomas como fadiga, fraqueza e falta de motivação e baixa autoestima; a síndrome de estagnação do *Chi* do Fígado, que pode causar irritabilidade, sono agitado e instabilidade de humor; a síndrome de deficiência do *Chi* e do Sangue do Coração, que pode manifestar-se como tristeza profunda, agitação mental, insônia e desânimo; deficiência do *Chi* do Pulmão, pode ocorrer uma falta de vitalidade e ânimo, levando a sintomas como tristeza, sentimento de inutilidade, melancolia e falta de motivação; por fim, estagnação do *Chi* do Pulmão, causando sintomas emocionais como angústia, tristeza e sensação de opressão no peito (45,51).

O tratamento é escolhido baseado no diagnóstico, ou seja, essas teorias citadas anteriormente também influenciam na escolha das terapias. As principais terapias do sistema de tratamento da MTC englobam principalmente: utilização de ervas medicinais (Fitoterapia Chinesa), alimentação, práticas mente-corpo (meditação, *Qi Gong*, *Tai ji quan*, *Lian gong*, *Chi kung*), técnicas de massagem, acupuntura, moxabustão (aplicação de calor), ventosa (técnica de sucção), *Gua Sha* (técnica de raspagem); auriculoterapia ou acupuntura auricular (45,52).

1.4 ACUPUNTURA AURICULAR COMO UMA TERAPIA PARA A DEPRESSÃO

A prática de acupuntura auricular, terapia milenar, é, segundo Dal Mas (2004) (53), a arte de equilibrar o organismo por meio de pontos reflexos distribuídos no pavilhão auricular. O *National Cancer Institute – NIH* (2023), define como um tipo de acupuntura em que agulhas finas são inseridas em pontos específicos do pavilhão auricular para controlar a dor e outros sintomas. Assim como a reflexologia, crê-se que sobre o pavilhão auricular está projetado o corpo humano e todos os seus órgãos, membros e que cada região corresponde a um ponto específico. Mais ainda, que

estímulos em pontos específicos podem produzir efeitos sistêmicos ou nas regiões reflexas correspondentes (54).

Vários nervos, incluindo os nervos espinais e cranianos, estão distribuídos nos pavilhões auriculares, particularmente na fossa triangular e na região da concha. Dentre esses nervos, o nervo vago é um nervo misto composto por cerca de 80% de fibras aferentes. A área da concha tem rica distribuição do nervo vago (55). Estudos anatômicos mostraram que o pavilhão auricular é o único lugar na superfície do corpo humano onde há distribuição do nervo vago aferente (56). Assim, a estimulação por uma agulha no pavilhão auricular parece levar a ativação específica no cérebro, principalmente pelo ramo auricular do nervo vago (27,28), produzindo efeito semelhante à estimulação do nervo vago clássico na redução dos sintomas depressivos sem o ônus da intervenção cirúrgica (26).

Como citado anterior, a acupuntura auricular possui mecanismos de ação similares à estimulação transcutânea do nervo vago. Ambas são técnicas não invasivas aplicadas no pavilhão auricular. A acupuntura auricular geralmente utiliza agulhas finas ou outros estímulos na superfície do pavilhão auricular, tais como sementes, esferas metálicas, cristais, laser e eletroestimulação (57). Já a estimulação transcutânea do nervo vago utiliza uma estimulação elétrica aplicada através de eletrodos na região da concha cimba e concha cava no pavilhão auricular (10,58).

Kraus et al (2007)(59) descobriram que a estimulação transcutânea do nervo vago pode induzir reduções de sinal de imagem por ressonância magnética funcional em áreas límbicas do cérebro, incluindo a amígdala, hipocampo, giro para-hipocampal e giro temporal médio e superior, bem como aumento do sinal de imagem por ressonância magnética funcional na ínsula, giro pré-frontal e tálamo. Todas essas estruturas são importantes para o tratamento da depressão. Fang et al. (2016) (60) sugeriram que a modulação provocada pela estimulação transcutânea do nervo vago influenciou as redes de regiões cerebrais associadas à regulação emocional/afetiva.

A acupuntura auricular difere da acupuntura corporal sistêmica em vários aspectos. Na acupuntura auricular, as agulhas semipermanentes são retidas por períodos mais longos, podendo permanecer na orelha por horas ou até mesmo dias após a sessão de tratamento, enquanto na acupuntura corporal as agulhas são inseridas e removidas durante a sessão. Além disso, a acupuntura corporal requer anos

de educação e treinamento especializado para se tornar profissional capacitado, enquanto a acupuntura auricular é técnica mais simples, geralmente ensinada em alguns dias (61).

Estudos sugerem que a incorporação a longo prazo da agulha semipermanente na camada miofascial subcutânea no pavilhão auricular pode maximizar os efeitos terapêuticos da acupuntura auricular. A estimulação contínua ao longo do tempo pode regular as funções neuroquímicas, promover a circulação sanguínea e alcançar um melhor efeito curativo (62). Além disso, um ensaio clínico conduzido por Kurebayashi et al (2014) (63) comparou os efeitos da acupuntura auricular, com agulhas semipermanentes, com a acupuntura auricular com sementes. O estudo constatou que o uso de agulhas apresentou melhores efeitos na saúde mental na comparação com o uso de sementes.

2 JUSTIFICATIVA

Pesquisa nas bases de dados *Pubmed, Medline, Lilacs, Ibecs, Cumed, Scielo, e Cochrane* encontraram 32 artigos com as palavras-chave em inglês, espanhol e português: “*ear acupuncture*” or “*acupuncture auricular*” or “*auriculotherapy*” and “*depressi**”. Observa-se predominância de artigos científicos da China, com heterogeneidade na coleta de dados. Revisão sistemática encontrou evidências frágeis de eficácia da acupuntura auricular para depressão. Os escores de qualidade metodológica demonstraram que a maioria dos 7 estudos analisados indicavam falhas metodológicas consideráveis. A maioria dos estudos citados apresentou efeitos positivos nos escores de depressão, porém tais descobertas foram prejudicadas por falhas no desenho dos estudos, incluindo curto período de tratamento, ausência de cegamento, falta de descrição do processo de randomização e ocultação da alocação, bem como habilidades variáveis dos acupunturistas (57).

Além destes estudos citados na revisão sistemática foram encontrados outros três ensaios clínicos de acupuntura auricular na depressão. O público-alvo dos estudos foram 90 mulheres com câncer de mama, 90 homens adictos e 24 mulheres obesas. A acupuntura auricular teve resultados significativos nos escores de depressão nos três estudos, porém os estudos possuem baixo número de participantes e alto risco de vieses (64–66).

Fu et al. (2009) (67) efetuaram estudo clínico randomizado multicêntrico associando acupuntura corporal e acupuntura auricular, com 440 indivíduos, divididos em 176 pessoas no grupo acupuntura corporal e acupuntura auricular, realizadas duas vezes por semana, durante três meses; 176 pessoas tratadas com Cloridrato de Fluoxetina e 88 pessoas no grupo controle (acupuntura corporal e acupuntura auricular *Sham*). Os resultados demonstraram que os efeitos terapêuticos são melhores ou similares aos do Cloridrato de Fluoxetina, porém com menos efeitos colaterais.

Outros estudos relacionaram os efeitos da acupuntura auricular em diferentes situações e desfechos de saúde mental: melhora da ansiedade pré-operatória (68), redução do esgotamento e estresse de profissionais de saúde (69), melhora da qualidade do sono em indivíduos com estresse pós-traumático (70); melhora do estresse em enfermeiros (71); melhora do estresse, níveis de cortisol e qualidade do sono em mulheres de meia-idade (72).

A acupuntura auricular é uma das PICS mais disseminadas hoje, pois admite-se que seus resultados sejam rápidos e eficazes, com raros relatos de reações adversas e contraindicações. Pesquisas têm mostrado que os australianos e norte-americanos relatam preferência por PICS para o tratamento da depressão (73–75).

Cabe destacar também que a acupuntura auricular é mais fácil de implementar em ambientes clínicos do que a acupuntura corporal, pelo curto tempo de aplicação, baixa complexidade da técnica, por ser relativamente segura e estímulo fisiológico contínuo diário (76). Outra vantagem considerada da acupuntura auricular refere-se à forma como é aplicada em pacientes psiquiátricos. O paciente não precisa se despir e pode ficar sentado, semelhante à psicoterapia, ou seja, o indivíduo permanece no nível dos olhos do interlocutor, sem estar em posição inferior e passiva, tendo que deitar-se sem roupa (77).

Apesar dos relatos de segurança com a prática, as práticas da acupuntura e acupuntura auricular não são totalmente livres de eventos adversos. White (2001)(78) relatou incidência de 684 eventos adversos por 10.000 consultas. A maioria eram eventos menores, como sangramento, dor na agulha ou agravamento dos sintomas. Em outro estudo prospectivo, MacPherson et al. (2001) (79) demonstraram que nenhum evento adverso grave foi relatado após 34.407 tratamentos com acupuntura. Esta é uma evidência importante para a saúde pública, já que profissionais acupunturistas realizam aproximadamente dois milhões de tratamentos por ano no Reino Unido. A comparação entre esta taxa de eventos adversos com o uso da acupuntura e a taxa de eventos oriundos do uso de medicamentos rotineiramente prescritos na atenção primária, sugere que a acupuntura é forma relativamente segura de tratamento.

Vários mecanismos podem explicar os efeitos terapêuticos de técnica de acupuntura na depressão. Evidências fortes produzidas nos últimos trinta anos demonstram que a técnica atua em vários neurotransmissores, predominantemente o mecanismo opioide endógeno, as catecolaminas, e serotonina, noradrenalina e cerca de 20 a 30 outros neuropeptídeos (66). Além disso, a acupuntura produziu alterações estruturais e funcionais demonstradas em ressonâncias magnéticas e na eletroencefalografia em áreas do córtex cingulado anterior, amígdala, o hipocampo, o hipotálamo, o cerebelo e outras estruturas límbicas (80,81). Disfunções nessas áreas do cérebro têm sido relacionadas aos transtornos depressivos (82).

Apesar dos estudos publicados sobre o mecanismo de ação da técnica, a maioria dos estudos sobre a eficácia e segurança de diferentes modalidades de acupuntura na depressão apresenta alto risco de viés. Uma revisão sistemática da Cochrane sobre o tema (83) concluiu que a maioria dos 64 estudos apresentava vieses devido à baixa qualidade metodológica dos ensaios clínicos publicados. A maioria dos artigos incluídos nesta revisão utilizou outras modalidades de acupuntura (acupuntura manual, eletroacupuntura e laser acupuntura), ou combinadas com a acupuntura auricular. Apenas um estudo utilizando a acupuntura auricular isoladamente foi analisado nesta revisão (64).

Sendo assim, em função da experiência clínica dos profissionais da área e da boa aceitação dos pacientes, a acupuntura auricular tornou-se prática muito utilizada, também por ser economicamente acessível e de fácil aplicação. Porém, existem poucos estudos clínicos com esta técnica, sendo que a maioria dos estudos publicados tem muitos vieses que comprometem a interpretação dos resultados. Além disso, em grande parte dos estudos realizados, a depressão foi avaliada como desfecho secundário em diferentes condições de saúde. Por fim, diferentes técnicas foram empregadas, com apenas dois estudos utilizando agulhas semipermanentes e com ausência de grupo controle. Desta forma, justifica-se o estudo pelo ineditismo da proposta e pelo rigor no delineamento do estudo, um ensaio clínico randomizado com cegamento do avaliador, estatístico e do participante, ocultação da alocação e randomização central em blocos. Sendo assim, este estudo tem como propósito estimar a eficácia e avaliar a segurança da acupuntura auricular na depressão.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo primário foi estimar a eficácia da acupuntura auricular para redução dos sintomas depressivos comparados aos cuidados habituais e acupuntura auricular não específica, após 3 meses da inclusão dos participantes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) estimar a eficácia da acupuntura auricular na redução de sintomas depressivos, após quatro e seis semanas da inclusão;
- b) estimar a eficácia da acupuntura auricular na remissão de sintomas, após quatro e seis semanas e três meses da inclusão dos participantes;
- c) comparar os escores de depressão no início, após quatro e seis semanas e três meses da inclusão dos participantes;;
- d) avaliar ocasionais eventos e efeitos adversos da utilização da técnica de acupuntura auricular no tratamento de depressão;
- e) avaliar a qualidade do cegamento e percepção da eficácia do tratamento, após três meses da inclusão dos participantes.

4 HIPÓTESE

A acupuntura auricular é mais eficaz do que os cuidados habituais e a acupuntura auricular não específica na redução e remissão dos sintomas depressivos, tanto a curto prazo (quatro e seis semanas após a inclusão) quanto a médio prazo (três meses após a inclusão), além de ser segura, para o tratamento de pacientes com depressão.

5 CASUÍSTICA E MÉTODO

A presente pesquisa é classificada como uma pesquisa quantitativa de acordo com sua natureza; como experimental segundo os procedimentos; e explicativa de acordo com os objetivos. Este estudo é caracterizado como ensaio clínico randomizado, cego pelo participante, cego pelos avaliadores e pela análise estatística.

Faz parte do projeto intitulado “Eficácia e segurança da acupuntura auricular na depressão durante a pandemia de COVID-19: um ensaio clínico multicêntrico randomizado”, que realizou a avaliação de sintomas depressivos, coordenado pelo Prof. Dr. Alexandre Faisal Cury, com aprovação pelo CEP-HCFMUSP sob nº 6.083.343 e pelo CEP-UNISUL sob nº 3.781.279 (ANEXO A). Essa pesquisa contou com financiamento da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) nº 2018/8117469-5. O protocolo de pesquisa foi registrado na plataforma ClinicalTrials.gov sob número NCT05855421.

Para realização desta pesquisa foram utilizados os critérios do *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT) e a sua extensão para acupuntura *Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials Acupuncture* (STRICTA). Destaca-se que no delineamento de ensaios clínicos em acupuntura auricular e acupuntura, alguns aspectos devem ser considerados: os pontos mais adequados para a situação, número de pontos, número e frequência das sessões, técnicas e materiais aplicados em cada ponto, instrumentos adequados, utilização de outras intervenções, experiência e formação do profissional, o estabelecimento do grupo controle e da acupuntura auricular *Sham* e o efeito placebo. Um aspecto importante é a dificuldade de realização de ensaios clínicos duplo cego, fato comum nos estudos das PICS.

5.1 SUJEITOS DA PESQUISA

Os sujeitos da pesquisa foram adultos de 18 a 50 anos. A pesquisa foi divulgada em por meio de cartazes em murais da Universidade (FIGURA 1), em site próprio (FIGURA 2) e em redes sociais (FIGURA 3) e folders (FIGURA 1) distribuídos na região da Universidade. A amostra foi composta por indivíduos que atingiram os escores mínimos e se enquadraram nos critérios de inclusão e exclusão do estudo.

Figura 1: Cartaz e folder para divulgação do ensaio clínico com informações sobre o estudo.

ACUPUNTURA
UM ESTUDO DOS EFEITOS

PROCURA-SE VOLUNTÁRIOS(A) PARA PESQUISA

EFICÁCIA E SEGURANÇA DA ACUPUNTURA AURICULAR

NA SAÚDE MENTAL DE HOMENS E MULHERES

GRATUITO

Pesquisadores da Faculdade de Medicina da USP e UNISUL

TEM ENTRE 18 E 50 ANOS E TEM SENTIDO:

- TRISTEZA OU DEPRESSÃO
- INSÔNIA OU SONOLÊNCIA EXCESSIVA
- AGITAÇÃO, CANSAÇO EXCESSIVO
- PERDA DE INTERESSE
- GANHO OU PERDA DE PESO
- DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO E MEMÓRIA

Quer ser voluntário(a)? Fale conosco:
WhatsApp (48) 996776240
Unisul Pedra Branca
sala 320H

MÉDICA DE PSICOPATIAS UNISUL
UNISUL Universidade

Fonte: acervo dos pesquisadores, 2023

Figura 2: Tela inicial do site da pesquisa

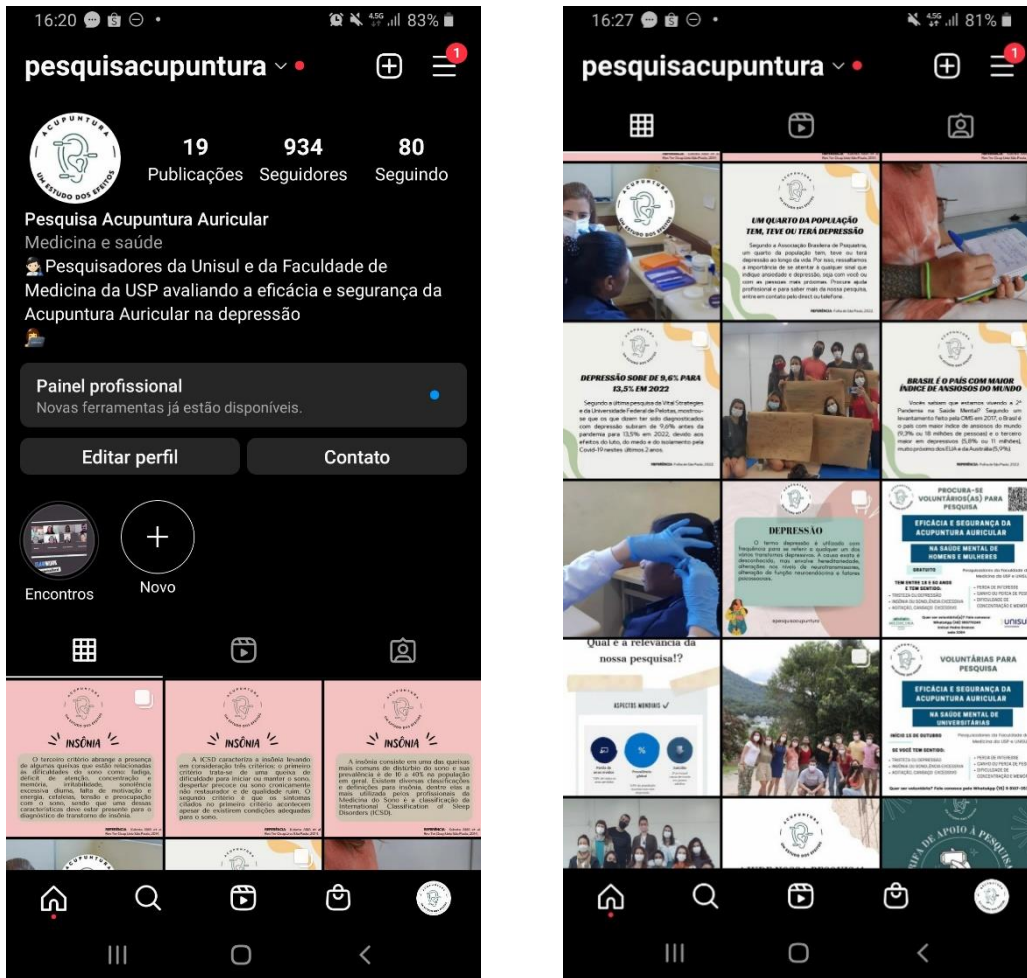
Qual é a relevância da nossa pesquisa?

ASPECTOS MUNDIAIS

Perda de anos vividos	Prevalência Global	Suicídio
7,8% de todos os anos perdidos	4,4% da população vive com depressão	2ª principal causa de mortes em jovens adultos

Fonte: acervo dos pesquisadores, 2023.

Figuras 3: Perfil e postagens no Instagram da pesquisa.



Fonte: acervo dos pesquisadores, 2023.

Os participantes que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido - TCLE (APÊNDICE A). Posteriormente, foi aplicado um questionário com variáveis demográficas, socioeconômicas, de saúde e comportamento (APÊNDICE B) para conhecer se estavam aptos a participarem do estudo pelos critérios de inclusão e exclusão e para identificar indivíduos com sintomatologia de depressão pelo *Patient Health Questionnaire – PHQ-9* (ANEXO B). Foram selecionados os participantes que obtiverem escores de depressão moderada.

O TCLE e todos os questionários foram aplicados pela plataforma do REDCap para garantir toda a gestão dos dados dos participantes de acordo com Lei Geral de Proteção de Dados Pessoais (LGPD).

5.2 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

Para o processo de randomização em blocos foi utilizado um programa de computador <http://www.randomization.com> que realizou a aleatorização na proporção de 1: 1, em blocos de tamanhos diferentes (4, 6 e 8), garantindo o sigilo da alocação e o número equilibrado de participantes em cada grupo, referentes aos dois grupos do estudo: grupo experimental (acupuntura auricular – pontos específicos para depressão e cuidados habituais), grupo controle (acupuntura auricular – pontos não específicos e cuidados habituais). Todos os participantes mantiveram os cuidados habituais por razões éticas.

A alocação dos participantes foi secreta, ou seja, realizada por sequência numérica aleatória, gerada pelo programa de computador por um estatístico independente, entregue em envelopes individuais opacos e lacrados, nos quais constava uma carta informando o grupo para o qual cada participante foi designado. Nem os participantes do estudo, nem os investigadores tiveram qualquer influência na randomização e na ocultação da alocação.

Os participantes foram cegos quanto ao grupo de acupuntura auricular (pontos específicos e não específicos para depressão). Eles foram informados que existiam dois protocolos de tratamento. Os pacientes foram solicitados a completar a avaliação de cegamento e a percepção da eficácia do tratamento, e foram convidados a adivinhar qual tratamento receberam para testar o sucesso do cegamento após 3 meses do estudo.

Os avaliadores do estudo foram cegos em relação aos grupos. Os aplicadores da acupuntura auricular não conheceram os resultados dos escores dos questionários dos participantes do estudo. Por fim, o estatístico também estava cego quanto a origem dos participantes ao preparar os relatórios dos resultados.

5.3 TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi idealizado para detectar uma diferença de 35% (grupo experimental 65%, e grupo controle 30%), na recuperação de sintomas depressivos (PHQ-9 <10) entre os dois grupos. Estima-se amostra mínima de 36 participantes por grupo, considerando o teste como bicaudal, poder de 80% e nível de significância de

5%. Foram acrescentados 10%, considerando perdas de segmento, totalizando 40 em cada grupo, num total de 80 participantes (84)

5.4 ELEGIBILIDADE

A elegibilidade do estudo foi avaliada em uma pré-triagem, em sala própria, preservando a integridade, o sigilo e o anonimato do participante. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão e exclusão para o estudo.

5.4.1 Critérios de Inclusão

- ter idade de 18 a 50 anos;
- obtenção dos escores mínimos do PHQ-9 para depressão moderada;
- disponibilidade de horário para as sessões.

5.4.2 Critérios de Exclusão

- utilização de terapias complementares há no mínimo 3 meses;
- risco de ideação suicida avaliado por meio da pergunta 9 do PHQ-9;
- depressão grave avaliada por meio dos escores do PHQ-9;
- aplicação de acupuntura auricular anteriormente;
- gestantes;
- menopausa;
- alergia a metais e micropore;
- estudante de cursos da saúde com histórico de terapias complementares no currículo;
- trabalhadores com férias programadas no período de coleta de dados;
- ter os lóbulos dos pavilhões auriculares sem acesso, em decorrência de mutilação, deformação da cartilagem, perfuração por uso de brinco ou outros artefatos que impossibilitassem a aplicação da técnica auricular no ponto específico.

5.5 LOCAL DO ESTUDO

Os locais de realização da pesquisa foram a Clínica Escola do Campus Pedra Branca da Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL).

5.6 MATERIAIS

Os materiais utilizados na pesquisa foram: *Patient Health Questionnaire* – PHQ-9; questionário de efeitos adversos; Agulha descartável e semipermanente de acupuntura auricular dos tamanhos (0,20mm x 1mm e 0,20mm X 2,5mm) da marca Complementar, micropore, álcool 70°, algodão, pinça, localizador eletrônico de pontos auriculares modelo EL11 da marca NKL.

5.7 INSTRUMENTOS DE COLETA DE DADOS

5.7.1 Avaliação dos níveis de depressão

Foi utilizado o *Patient Health Questionnaire* – PHQ-9 (85) para avaliação dos níveis de depressão. Trata-se de instrumento de autoavaliação utilizado em todo o mundo. O PHQ-9 é instrumento breve, validado, amplamente utilizado em pesquisas clínicas e sensível às mudanças ao longo do tempo (86,87).

O PHQ-9 é um questionário composto por nove perguntas que têm como objetivo avaliar a presença dos sintomas característicos da depressão maior, conforme estabelecido pelo DSM-IV (88). Cada pergunta busca identificar a frequência de cada sintoma ao longo das últimas duas semanas, sendo utilizada uma escala Likert de 0 a 3 pontos. As respostas correspondem aos seguintes níveis de frequência: "nenhuma vez", "alguns dias", "mais da metade dos dias" e "quase todos os dias", respectivamente. Além das nove perguntas, o questionário também inclui uma décima questão que avalia como esses sintomas interferem no desempenho das atividades diárias, como o trabalho e o estudo. No Brasil, o instrumento foi validado para uso em adultos (85).

A distribuição das pontuações varia de 0 a 27 pontos, classificando de acordo com os níveis de diagnóstico de depressão: ausência de depressão (0-4), sintomas leves (5-9), sintomas moderados (10 a 19), e sintomas graves (20 a 27) (86,88).

A resposta ao tratamento, também chamada recuperação indica uma redução significativa dos sintomas da depressão em resposta à intervenção terapêutica. Geralmente, é definida como uma diminuição de uma porcentagem específica na pontuação de uma escala de avaliação de depressão, como o PHQ-9. A recuperação da depressão pode ser definida como uma redução de 50% ou mais na pontuação total da escala (89).

A remissão da depressão, por sua vez, representa a ausência significativa de sintomas depressivos após o tratamento. Geralmente, é definida como atingir uma pontuação abaixo de um determinado limite em uma escala de avaliação de depressão, indicando a ausência ou apenas sintomas leves. Para o PHQ-9, uma pontuação abaixo de 5 pode ser considerada como remissão (89).

5.7.2 Avaliação dos eventos e efeitos adversos

No presente estudo, os eventos adversos incluíram: a) agravamento dos sintomas depressivos, medido pelo PHQ-9; b) aparecimento de ideação suicida ou autoagressão, conforme avaliado pela pergunta 9 do PHQ-9.

Os entrevistadores podiam identificar pessoas gravemente deprimidas ou suicidas durante a coleta de dados, e ações específicas para lidar com essas situações foram incluídas no protocolo. As pontuações PHQ-9 obtidas foram analisadas pelo supervisor da pesquisa, logo após a coleta de informações pelos avaliadores. Caso algum participante apresentasse risco em qualquer época do estudo uma consulta era agendada com um pesquisador psiquiatra do estudo, para tratamento destes sintomas. Adicionalmente, o participante recebia indicação para que procurasse a clínica escola de Psicologia e Naturologia da Universidade para tratamento.

Na avaliação desta ocorrência levou-se em conta que eventual agravamento dos sintomas depressivos poderia não estar relacionado ao estudo em si, já que a intervenção proposta tinha como objetivo reduzir os sintomas depressivos. Conforme revisão sistemática de estudos clínicos envolvendo a acupuntura e acupuntura auricular na depressão, estudos incluídos confirmam a segurança para o tratamento da depressão (83). É possível, porém, que a depressão pudesse aumentar apesar da intervenção, e por isso foi incluída avaliação de risco de rotina dos sintomas depressivos e da ideação suicida ao longo de toda intervenção. Esta intervenção está

relacionada ao plano de segurança e monitoramento, que objetivou evitar o agravamento inadvertido da depressão. Esse monitoramento aconteceu em todas as etapas de coleta de dados do estudo.

Para a avaliação dos efeitos adversos da acupuntura auricular foi utilizado um questionário desenvolvido para este estudo. Ele foi utilizado em todas as sessões pelos aplicadores da acupuntura auricular (APÊNDICE C). Independentemente da ocorrência ou não de experiências indesejáveis durante o estudo, todas elas foram registradas como eventos ou efeitos adversos. Os eventos adversos graves foram definidos como situações que envolveram (1) morte, (2) risco de vida, (3) hospitalização, (4) incapacidade ou dano permanente, (5) anomalias congênitas/defeitos congênitos ou (6) necessidade de assistência médica ou intervenção cirúrgica. Já os eventos moderados foram considerados quando os participantes necessitaram de intervenção por parte dos pesquisadores.

Caso houvesse suspeita de uma relação causal entre a intervenção e o evento ou efeito adverso, eles eram classificados como relacionados à intervenção. Para que um efeito adverso fosse considerado relacionado à intervenção, foram considerados critérios como: o efeito adverso específico já ter sido relatado previamente em associação com a intervenção, uma clara relação temporal com a intervenção, ocorrência repetida no grupo de intervenção e/ou uma relação causal fisiologicamente plausível. A avaliação da perspectiva do participante também foi levada em consideração nessa avaliação. Caso os participantes tivessem desistido do estudo devido a efeitos adversos, esta informação também foi analisada.

5.8 DESFECHO PRIMÁRIO

O desfecho primário foi diferença na proporção de participantes que apresentaram melhora de 50% ou mais nos sintomas depressivos entre os grupos, conforme avaliado pelo PHQ-9, três meses após a inclusão. Uma pontuação de acompanhamento após 3 meses demonstrando melhora de 50%, em relação ao valor basal, é considerada como sucesso ou recuperação dos sintomas.

5.9 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

Os desfechos secundários do estudo foram incluídos para enriquecer a compreensão do desfecho primário e avaliar diferentes aspectos relacionados aos sintomas depressivos e à intervenção da acupuntura auricular. Esses desfechos secundários foram analisados da seguinte forma:

- 1) Diferença na proporção de participantes que apresentaram melhora de 50% ou mais nos sintomas depressivos entre os grupos, conforme avaliado pelo PHQ-9, nas avaliações realizadas após quatro e seis semanas da inclusão no estudo.
- 2) Diferença na proporção de participantes que atingiram uma pontuação menor do que 5 no PHQ-9, indicando remissão dos sintomas entre os grupos, conforme avaliado nas avaliações realizadas após quatro, seis semanas e três meses da inclusão no estudo.
- 3) Diferenças nos escores de depressão avaliados pelo PHQ-9 no início, no final da quarta e sexta semana de aplicação da acupuntura auricular, e também três meses após a inclusão entre os grupos.
- 4) Diferença na proporção de eventos adversos relatados pelos participantes por meio do PHQ-9 após quatro, seis semanas e três meses da inclusão no estudo.
- 5) Diferença na proporção de efeitos adversos da acupuntura auricular ao longo das sessões entre os grupos.
- 6) Diferença na proporção de adivinhação da alocação do grupo (avaliação do cegamento) e eficácia percebida entre os grupos.

5.10 VARIÁVEIS

5.10.1 Variável Independente

a) Grupo experimental (acupuntura auricular específica e cuidados habituais), grupo controle (acupuntura auricular não específica e cuidados habituais).

5.10.1 Variáveis dependentes

a) Níveis de depressão;

b) Efeitos e eventos adversos da acupuntura auricular;

5.1 PROCEDIMENTOS

A aplicação do presente projeto ocorreu após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Medicina da USP e Comitê de Ética da Universidade do Sul de Santa Catarina, mediante a disponibilidade dos participantes e dos pesquisadores. Em um primeiro momento, os possíveis participantes foram instruídos quanto ao objetivo da pesquisa, bem como as respectivas implicações éticas por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Após isso, foi aplicado um questionário com variáveis demográficas, socioeconômicas, de saúde e comportamento, para conhecer se estavam aptos a participar do estudo pelos critérios de inclusão e exclusão. O PHQ-9 foi utilizado para identificar os participantes com sintomatologia de depressão. Todos esses instrumentos foram aplicados em tablets por pesquisadores por meio da plataforma REDCap.

Os avaliadores do estudo foram treinados para abordar os participantes exatamente da mesma maneira, de modo a evitar vieses de recrutamento. O estudo contou com protocolo de perguntas, usado em todas as fases: pré-triagem, triagem, coleta de dados e aplicação dos protocolos.

Os participantes com nível de depressão grave ($PHQ \geq 20$) ou ideação suicida não participaram do estudo e foram acompanhados e medicados por um psiquiatra pesquisador do estudo, além de indicação para que procurassem a clínica escola de Psicologia e Naturologia da Universidade para tratamento.

Os encontros para aplicação da acupuntura auricular ocorreram duas vezes por semana, com duração de 15 minutos, em sala reservada para a pesquisa, garantindo privacidade e sigilo, de acordo com a disponibilidade dos participantes e dos pesquisadores, durante 6 semanas (FIGURAS 4 e 5).

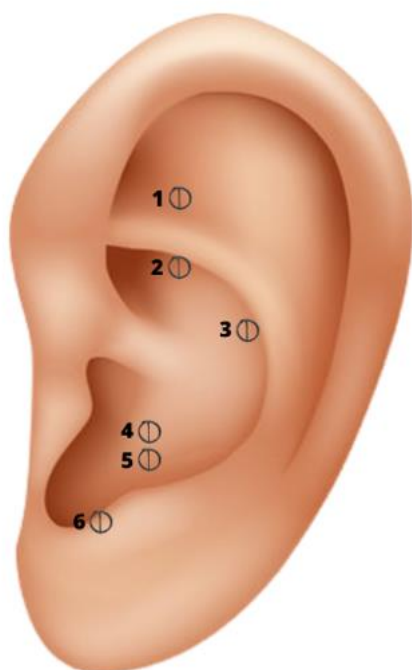
Figuras 4: aplicação do protocolo de acupuntura auricular em uma participante do estudo piloto.



Fonte: acervo dos pesquisadores, 2023.

O grupo experimental consistiu em protocolo de pontos escolhidos de acordo com o diagnóstico de depressão pela MTC. Em todos os participantes foram utilizados seis pontos pré-estabelecidos: *Shen men*, Sub Córtex, Coração, Pulmão, Fígado e Rim (64,90,91) (FIGURA 6). Para a localização exata dos pontos foi utilizado o aparelho EL11 da marca NKL, que procura os pontos de menor resistência elétrica na pele, indicando pontos mais neuroreativos, ou seja, pontos verdadeiros de acupuntura (92). O tamanho da agulha semipermanente utilizado foi (0,20mm X 2,5mm) da marca Complementar. As agulhas semipermanentes foram inseridas a 2,5mm de profundidade (QUADRO 1).

Figuras 5: pontos aplicados no pavilhão auricular do grupo acupuntura específica



1- Shenmen

2- Rim

3- Fígado

4- Coração

5- Pulmão

6- Subcórtex

Fonte: acervo dos pesquisadores, 2023.

Quadro 1: Nomenclatura universal, localização e indicações dos pontos utilizados nos grupos

Grupo	Ponto auricular	Nomenclatura universal e chinesa	Localização Anatômica	Indicações segundo MTC e estudos científicos	Indicações para saúde mental e depressão
	Shenmen	TF4 Shenmen	Porção superior do ápice da fossa triangular, contudo mais para o lado do ramo superior da antélice.	Ação analgésico e antiinflamatória, é o ponto de anestesia mais importante do pavilhão auricular	Ponto sedativo. Relaxa a mente.
	Sub Córtex	AT4 Pizhixia	Face interna e anterior do antitrigo	Reequilibra as funções nervosas, digestivas e cardiovasculares	Harmoniza a excitação e inibição do córtex
	Coração	CO15 Xin	No centro da concha cava	Queixas cardíacas como angina, distúrbios do ritmo cardíaco	Indicado para Ansiedade, depressão,

AA específica					angústia, agitação mental, insônia
	Pulmão	<i>CO14 Fei</i>	Acima e abaixo do ponto do coração.	Auxilia nas doenças do trato respiratório, indicada para dependência de nicotina e doenças de pele	Indicado para Melancolia, tristeza, pesar, sentimento de inutilidade, apego ao passado
	Fígado	<i>CO12 Gan</i>	Na concha cimba, acima da raiz do hélix próximo a antélice	Problemas relacionadas ao fígado, neuralgia intercostal, afecções oculares	Indicado para Irritabilidade, frustração, ressentimento, impaciência, instabilidade de humor
	Rim	<i>CO10 Shen</i>	Na concha cimba em um sulco abaixo do início da cruz inferior	Problemas nos sistemas urinário e genital. Auxiliar em problemas de zumbido, afecções auditivas, distúrbios do sono	Indicado Medo, insegurança, falta de força de vontade, perda de interesse
AA não específica	Ouvido Externo	<i>LO6 Neier</i>	Na depressão entre a extremidade superior do trago e a espinha ascendente da hélice	Alterações inflamatórias no ouvido externo, auxiliar no zumbido, surdez, dores na articulação temporo mandibular	Sem indicação conhecida para depressão e saúde mental
	Bochecha /Face	<i>LO5 e LO6 Mianjia</i>	Em uma porção oval na região do 2°, 3°, 5° e 6° quadrantes	Espasmos miofasciais, paresia facial e neuralgia do trigêmeo	Sem indicação conhecida para depressão e saúde mental
	4 Pontos não específicos na região da Hélice	<i>HX9 Lunyi</i> <i>HX10Lunar</i> <i>HX11 Lunsan</i> <i>HX12 Lunsi</i>	Na margem do pavilhão auricular, entre o tubérculo da hélice e o ápice e o entre o tubérculo e o ponto inferior do lóbulo	Controle do mecanismo da sede	Sem indicação conhecida para depressão e saúde mental

Fonte: elaborado pelo pesquisador, 2023. Baseado em (57, 63,64,71, 90,91,92)

A literatura internacional reconhece a dificuldade no estabelecimento de protocolos para serem utilizados como controle, devido à alta responsividade e inervação do pavilhão auricular, ou seja, o agulhamento *sham* não é fisiologicamente inerte (93). Quanto ao grupo controle na acupuntura auricular, geralmente, as intervenções “*sham*” incluem: agulhas *sham* não penetrantes, agulhamento superficial, agulhamento em não pontos, intervenções *sham* sem agulhamento, acupuntura mínima (sem perfuração) e agulhamento em pontos verdadeiros irrelevantes (92,94).

Desta forma, escolheu-se como estratégia do grupo controle no estudo, o agulhamento superficial em “não pontos” ou “pontos verdadeiros irrelevantes”, procurando atingir outros segmentos neurais. Os pontos do grupo controle (acupuntura auricular – pontos não específicos) foram escolhidos com base em protocolo prévio. Foram utilizados os pontos ouvido externo e área da bochecha/face (93), e quatro pontos não específicos na região da hélice (95) (FIGURA 7), que são pontos sem relação direta com sintomas de saúde mental (QUADRO 1). O aparelho localizador foi utilizado para confirmar que as áreas *sham* não eram pontos neuroreativos. O tamanho da agulha do grupo controle foi (0,20mm X 1,0mm) da marca complementar, visando agulhamento mais superficial. As agulhas semipermanentes foram inseridas a 1,0mm de profundidade.

Figuras 6: pontos aplicados no pavilhão auricular do grupo acupuntura não específica

- 1- Bochecha
- 2- Ouvido externo
- 3- Ponto não específico - Hélice
- 4- Ponto não específico - Hélice
- 5- Ponto não específico - Hélice
- 6- Ponto não específico - Hélice



Fonte: acervo dos pesquisadores, 2023.

A primeira aplicação foi realizada no pavilhão auricular do lado direito dos participantes; nas sessões seguintes foram revezadas as orelhas, a cada aplicação. Cada participante foi orientado a permanecer com as agulhas, ressaltando-se haver necessidade de estimulação por pressão na região dos pontos. Os aplicadores da pesquisa retiravam as agulhas aplicadas, na sessão anterior, e as aplicavam nos mesmos pontos no outro pavilhão auricular, garantindo com isso estímulos constantes nas terminações sensoriais nervosas livres. Os aplicadores da pesquisa orientaram os participantes para que estimulassem manualmente cada ponto por 30 segundos ou até o pavilhão auricular ficar vermelho ou sensível à pressão, 3 vezes por dia (manhã, tarde e noite), durante todos os dias, esse estímulo conhecido como “*Deqi*”.

O estímulo *De qi* é uma sensação específica experimentada pelos pacientes durante a aplicação da acupuntura. Na Medicina Tradicional Chinesa (MTC), acredita-se que o *De qi* seja um componente essencial para alcançar os efeitos terapêuticos desejados. A sensação do *Deqi* é descrita como uma combinação de sensações, incluindo dor, formigamento, peso, pressão, calor ou frio, que ocorrem no local onde as agulhas são inseridas. O estímulo adequado do *Deqi* está associado à eficácia clínica da acupuntura, pois indica uma resposta fisiológica do organismo (96)

Nessa primeira sessão de acupuntura auricular o participante recebeu um cartão para acompanhamento com instruções da técnica, datas das sessões e espaço para marcar a estimulação dos pontos ao longo dos dias do estudo (FIGURA 8). Todas as orientações foram passadas antes da abertura do envelope de alocação do participante, com isso, evitando que os acupunturistas fizessem distinção nos procedimentos de acordo com o grupo. Os participantes foram orientados a não conversarem ou tirarem dúvidas diretamente com os acupunturistas, mas a procurar o auxiliar da pesquisa que se encontrava, presencialmente, no local de pesquisa ou por WhatsApp ou telefone, se fosse fora do horário da sessão.

Figuras 7: verso e anverso do cartão de acompanhamento das sessões



ACUPUNTURA
Um estudo dos efeitos

NOME COMPLETO

FAPESP
MEDICINA
USP

SEJA BEM-VINDO

Gratidão por participar. Leve esse cartão com você em **todas as sessões** com a nossa equipe.

DATA	HORÁRIO	SESSÃO

INSTRUÇÕES

1. Evite lavar em excesso o pavilhão auricular ou esfregá-lo para que os adesivos não caiam;
2. Se algum adesivo cair não tente colocar novamente e informe o profissional na próxima sessão;
3. Se ocorrer alguma queixa ou sintoma não relatado anteriormente, comunicá-lo ao profissional na próxima sessão ou acione os pesquisadores pelo Whatsapp ou ligação telefônica.
4. Para contribuir com nossa pesquisa, a comunicação com os pesquisadores precisa ser limitada. Evite falar com o profissional que coloca as agulhas sobre efeitos relacionados a saúde mental. Também não comente com os entrevistadores sobre as sessões de acupuntura. Caso precise conversar ou informar algo avise o assistente que também estará na sala ou por Whatsapp ou ligação telefônica.

ESTIMULAÇÃO DO PONTO

MÊS: _____												MÊS: _____											
DATA																							
MANHÃ																							
TARDE																							
NOITE																							

MÊS: _____												MÊS: _____											
DIA																							
MANHÃ																							
TARDE																							
NOITE																							

IMPORTANTE

Com as mãos higienizadas estimule cada ponto no pavilhão auricular por 30 segundos ou até a orelha ficar vermelha ou dolorida, 3 x ao dia.

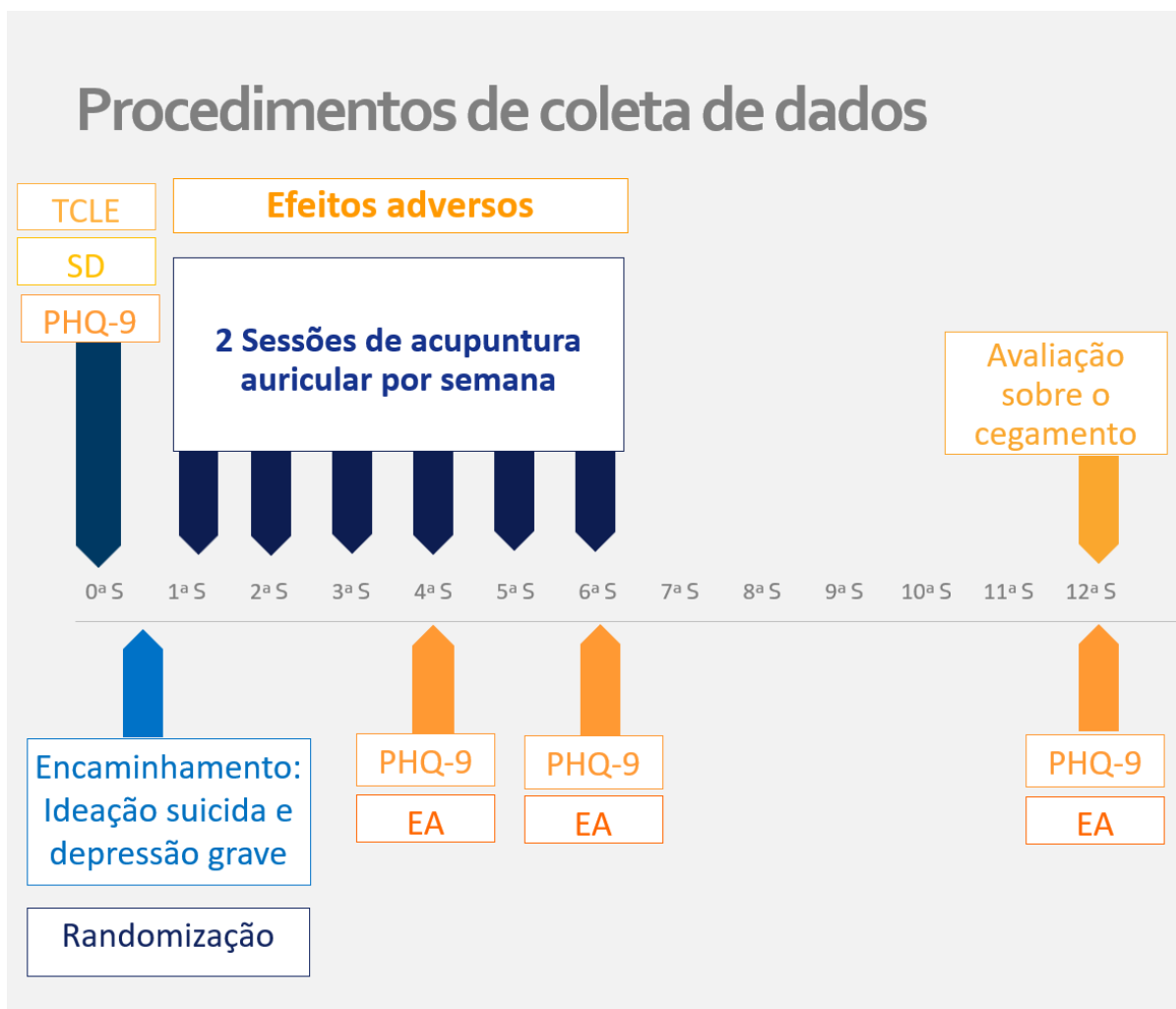
CONTATO

Tem alguma dúvida?
 (48) 9677-6240

Fonte: acervo dos pesquisadores, 2023.

Todos os participantes responderam aos questionários de PHQ-9, na quarta e sexta semana e após três meses de início do estudo, para que fosse possível fazer as análises e as comparações da evolução dos sintomas e possíveis efeitos adversos (aumento da depressão e risco de ideação suicida). Para a avaliação dos eventos adversos, antes de cada sessão de acupuntura auricular, os avaliadores aplicaram o questionário para conhecer os possíveis eventos indesejados da técnica (FIGURA 9).

Figuras 8: fluxograma dos procedimentos de coleta de dados



Fonte: acervo dos pesquisadores, 2023.

Para garantir o cegamento dos avaliadores, os aplicadores dos protocolos retiravam as agulhas dos pavilhões auriculares dos participantes previamente às entrevistas de coleta de dados, tais como o questionário de eventos adversos e o PHQ-

9. Além deste procedimento, os participantes do estudo foram orientados a não passar informações referentes à acupuntura auricular para os avaliadores, evitando com isso o desmascaramento da intervenção. Os avaliadores também foram treinados para evitar este viés.

Os aplicadores dos protocolos do estudo não conheciam os níveis de depressão dos participantes do estudo. Durante as aplicações, a comunicação com os participantes foi limitada às explicações necessárias sobre o estudo, de forma a evitar possíveis vieses por meio de observações sugestivas. Estes pesquisadores foram treinados para evitar este tipo de interferência. Foram escolhidos profissionais com formação específica na área, especialização com 1.200h e experiência mínima de 10 anos.

Este estudo seguiu os critérios de boas práticas clínicas de acordo com o “*The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*” da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), incluindo monitoramento regular independente e o estabelecimento de um comitê independente de monitoramento e segurança dos dados. Além destas diretrizes, foram seguidos os princípios éticos preconizados na Declaração de Helsinki e nas resoluções do Conselho Nacional de Saúde relacionadas à ética em pesquisa, especialmente a Resolução CNS 466/2012.

5.12 RECURSOS HUMANOS

A pesquisa contou com a participação de oito pesquisadores: supervisor da pesquisa (responsável pelo treinamento dos avaliadores e aplicadores e pelo monitoramento de eventos e efeitos adversos); assistente de pesquisa (responsável pelo acompanhamento, agendamento e seguimento dos participantes); cinco avaliadores (responsáveis pela aplicação dos instrumentos); dois aplicadores (responsáveis pela aplicação dos protocolos); psiquiatra (responsável pelo acompanhamento dos participantes que estiverem em risco ou com depressão grave); estatístico (responsável pela randomização, alocação e análise dos dados).

5.13 ADESÃO E SEGUIMENTO

Foi considerado não aderente à pesquisa aquele participante que não retornou após as avaliações dos instrumentos de coleta de dados. Foram permitidas duas faltas não consecutivas nas sessões de tratamento, visto que a literatura preconiza que a acupuntura auricular possui efeitos com aplicações semanais (53). Considerou-se sem seguimento o participante que não retornou as avaliações.

5.14 ANÁLISE DE DADOS

A análise dos dados neste ensaio clínico foi conduzida por um estatístico independente contratado, com experiência em ensaios clínicos. Esse profissional foi cegado em relação aos grupos de tratamento, garantindo imparcialidade na análise dos dados. Além dos métodos estatísticos utilizados para avaliar os efeitos da acupuntura auricular específica e não específica no tratamento da depressão, também foram empregados procedimentos estatísticos para avaliar a segurança dos tratamentos e identificar eventos adversos.

Inicialmente, foi realizada uma comparação no baseline entre os grupos de acupuntura auricular específica e não específica por meio do teste Exato de Fisher. Esse teste foi escolhido devido à natureza categórica das variáveis analisadas e permitiu verificar se havia diferenças estatisticamente significativas entre os grupos antes do início do estudo.

Em seguida, foram conduzidas análises por intenção de tratar e por amostra por protocolo para comparar as proporções de recuperação e remissão da depressão em diferentes momentos do estudo (4 e 6 semanas e 3 meses). Estas análises foram realizadas com o objetivo de avaliar a eficácia dos tratamentos em ambos os grupos. Foi utilizado o teste Exato de Fisher para comparar as proporções. A magnitude do efeito para estas variáveis dicotômicas foram calcular pelo risco relativo e os respectivos intervalos de confiança de 95%.

Para verificar a normalidade da amostra, os escores foram submetidos a um teste de normalidade, que resultou na rejeição da hipótese de normalidade. Portanto, foram adotados testes não-paramétricos. A redução dos escores de depressão ao longo do tempo em ambos os grupos foi avaliada usando a mediana e o intervalo interquartil. A análise estatística desses dados foi conduzida utilizando o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Adicionalmente, foram utilizados o Teste Q de Cochran e o Teste de ANOVA de Friedman para verificar diferenças estatisticamente significativas nos escores de depressão, ao longo do tempo, dentro de cada grupo. Esses testes foram seguidos por testes post-hoc para identificar momentos específicos com diferenças significativas. Todas as análises foram conduzidas com um nível de significância de 5 %.

Para avaliar a segurança dos tratamentos e identificar eventos adversos, foram utilizados a frequência relativa e absoluta, bem como o teste Exato de Fisher. Essas abordagens permitiram uma análise abrangente dos efeitos e eventos adversos relacionados à acupuntura auricular específica e não específica no tratamento da depressão. O sucesso do cegamento e a percepção da eficácia do tratamento foram utilizados a frequência relativa e absoluta, e o teste exato de Fisher para avaliar a qualidade do cegamento.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa R, uma linguagem de programação estatística livre amplamente utilizada na área de pesquisa médica. O programa R oferece diversas funções estatísticas que possibilitam análises robustas e precisas.

5.15 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Para conduzir este estudo, foram adotadas às diretrizes da Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), devido à inclusão de participantes humanos. Os envolvidos receberam uma das duas vias do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, em concordância com os princípios éticos delineados na Resolução nº 466/12.

Além disso, medidas foram tomadas para manter a confidencialidade das informações, preservar o anonimato dos participantes, compartilhar os resultados da pesquisa com os indivíduos e a comunidade, e garantir que os entrevistados tenham acesso aos resultados. Os pesquisadores declaram não possuir interesses relacionados aos desfechos da pesquisa. O projeto foi submetido à avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP) e ao Comitê de Ética (CEP) da Universidade do Sul de Santa Catarina. Os dados foram coletados somente após a aprovação e serão guardados no servidor do REDCap do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Os participantes com nível de depressão grave ou ideação suicida não participaram do estudo devido a gravidade dos sintomas. Estes participantes foram acompanhados e medicados por um psiquiatra e pesquisador do estudo de acordo com as necessidades, além de indicação para que procurassem a clínica escola de Psicologia para tratamento psicológico e a clínica de Naturologia da Universidade para tratamento complementar.

5.15.1 Do balanço riscos *versus* benefícios

Compreendendo que, de acordo com a Resolução CNS 466/12, toda pesquisa envolvendo seres humanos implica em riscos de diferentes tipos e graus, este estudo previu riscos mínimos.

Durante a fase de recrutamento, o processo de triagem usando o questionário PHQ-9 poderia ser perturbador para alguns participantes. A natureza das perguntas pode evocar respostas emocionais, incluindo tristeza ou lágrimas. Alguns participantes poderiam ter preocupações com os resultados do PHQ-9, que indicam a presença de sintomas depressivos ou a necessidade de cuidados especializados. Todos os avaliadores da pesquisa receberam treinamento para atenuar esses sentimentos e lidar com essas situações.

Desde a triagem até quaisquer contatos de acompanhamento, os pesquisadores poderiam se deparar com indivíduos com depressão grave, tendências suicidas ou outros distúrbios mentais graves. Esses participantes foram excluídos da análise do estudo e encaminhados a um psiquiatra que tomou medidas apropriadas caso a caso.

Alguns participantes também poderiam ter preocupações com a confidencialidade de seus dados, principalmente em relação à exposição de opiniões que poderiam levar ao constrangimento entre os colegas. Para minimizar riscos desse tipo, foram adotadas medidas para garantir a confidencialidade e o anonimato.

Outros riscos mínimos previstos se referem a desconfortos menores durante a aplicação da acupuntura auricular, como uma sensação dolorosa no ponto auricular e a possível ocorrência de reações físicas ou emocionais decorrentes da técnica. Embora os pesquisadores não tenham identificado outros riscos, eventuais riscos identificáveis foram controlados.

Em termos de benefícios, os procedimentos de pesquisa na fase de recrutamento puderam identificar pacientes com depressão e possivelmente em risco de suicídio que de outra forma não teriam sido identificados, garantindo cuidados especializados para depressão grave ou ideação suicida, ou um tratamento de longa data para os participantes do grupo experimental.

Este estudo testou uma intervenção simples, econômica, não farmacológica e de fácil aplicação para a depressão. Portanto, ele possui o potencial de obter grandes avanços na saúde pública em termos de acesso a tratamentos complementares e redução da lacuna de tratamento para transtornos depressivos. O conhecimento adquirido pode influenciar significativamente a agenda de políticas de saúde coletiva e mental no Brasil.

Adicionalmente, os resultados do estudo serão disponibilizados aos participantes por meio do e-mail indicado ou da forma escolhida pelos participantes, após a publicação do mesmo. Dessa forma, esta pesquisa se justificou pelo equilíbrio entre riscos e benefícios, uma vez que os possíveis benefícios superam os possíveis riscos. Além disso, vale ressaltar que a acupuntura auricular é amplamente utilizada globalmente, sendo considerada uma técnica de fácil aplicação, de baixo custo e com efeitos colaterais mínimos.

5.15.2 Do processo de consentimento livre e esclarecido

Para assegurar o devido respeito e a dignidade dos participantes, este estudo priorizou um processo de consentimento livre e esclarecido. Para isso, os pesquisadores entraram em contato com os participantes, seja pessoalmente ou por telefone, para convidá-los a participar da pesquisa. Foi respeitada a escolha do momento, das condições e do local mais apropriados, de acordo com a preferência de cada participante, visando garantir sua privacidade. Tempo adequado foi concedido para a leitura, compreensão e reflexão sobre as informações.

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi elaborado de forma a fornecer todas as informações necessárias, utilizando linguagem acessível aos participantes. Esse documento foi lido e compreendido antes que o consentimento fosse concedido de maneira livre e esclarecida. Somente após a assinatura do TCLE é que os questionários foram respondidos

5.15.3 Do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Todas as diretrizes da Resolução CNS 466/12 foram seguidas na formulação deste termo. Ele foi preparado em duas cópias, ambas assinadas pelos pesquisadores e pelos participantes. A segunda cópia, contendo o número de protocolo correspondente, foi entregue ao participante. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) também incluiu os detalhes de contato dos pesquisadores, do CEP-USP e do CEP-UNISUL.

6 RESULTADOS

Dos 304 voluntários triados, 230 foram excluídos por motivos diversos. Dos 74 pacientes incluídos, 74 e 47 deles compuseram amostras por intenção de tratar e por protocolo, respectivamente. As perdas de seguimento que ocorreram foram treze, no grupo acupuntura auricular específica, e quatorze, no grupo acupuntura auricular não-específica, sendo que uma participante teve a intervenção descontinuada no grupo acupuntura auricular específica por apresentar inflamação local no pavilhão auricular (FIGURA 1). Não houve diferença na taxa de atrito entre os grupos após 4 e 6 semanas e 3 meses de acompanhamento ($p > 0,05$ – teste Exato de Fisher). A taxa de atrito do estudo aos 3 meses foi de 35,1% e 37,8% nos grupos acupuntura auricular específica e não específica, respectivamente (TABELA 1).

Figura 9: FLuxograma de triagem, randomização, seguimento e follow-up

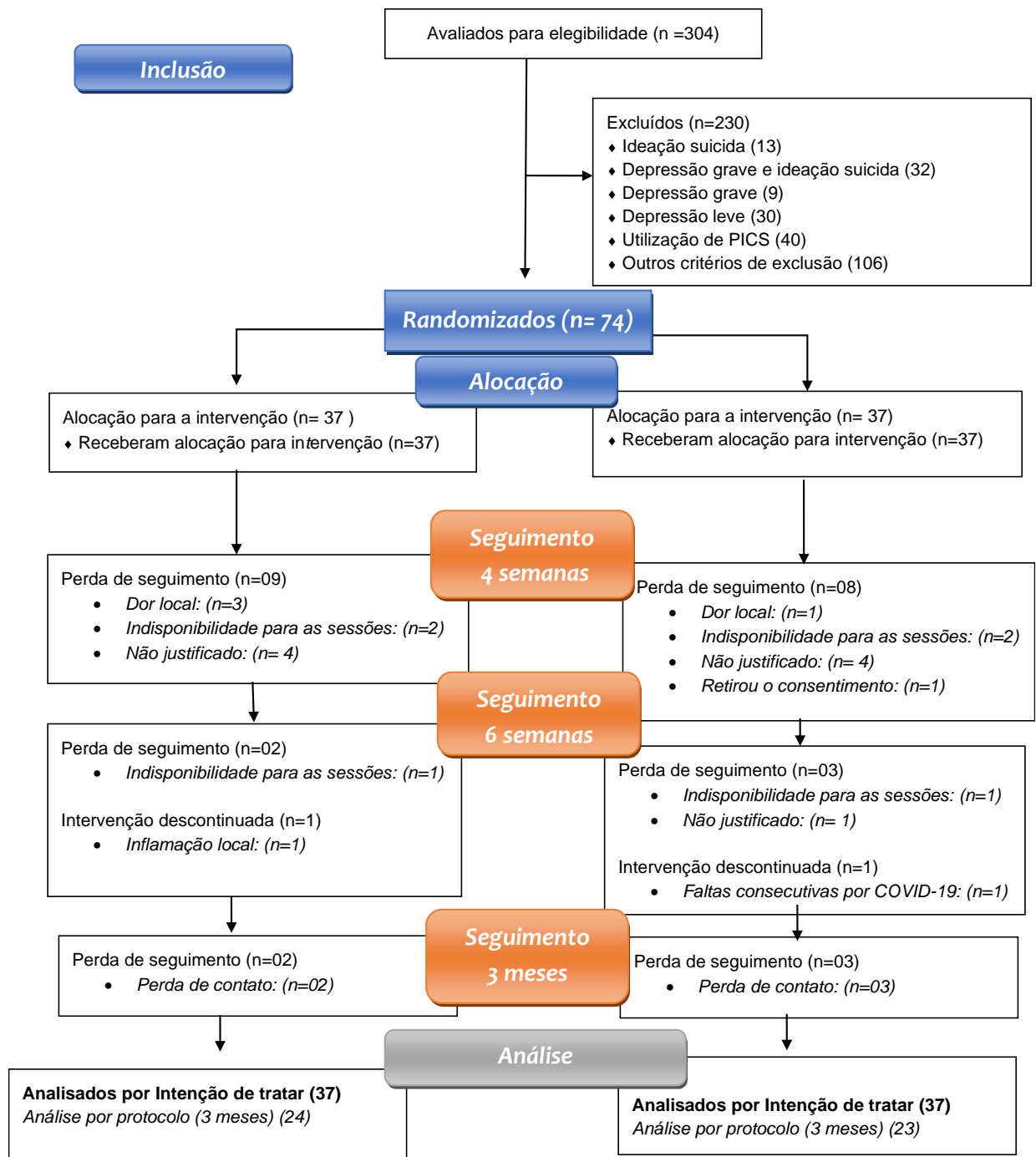


TABELA 1. Perda de seguimento e taxa de atrito ao longo do estudo

Tempo de desistência	Acupuntura auricular específica		Acupuntura auricular não-específica		p-valor ¹
	(N=37)		(N=37)		
4 Semanas – N (%)	09	24.3	08	21.6	>0.999
6 Semanas – N (%)	02	5.4	03	8.1	>0.999
3 Meses – N (%)	02	5.4	03	8.1	>0.999
Total	13	35.1	14	37.8	>0.999

¹ Teste Exato de Fisher.

Os grupos foram semelhantes em termos de características demográficas, diagnóstico clínico, tratamentos farmacológicos e características de saúde no início do estudo, exceto na variável raça com 94,6% e 70,1% de indivíduos autodeclarados brancos nos grupos acupuntura auricular específica e não-específica, respectivamente. A idade mediana foi de 29 (23-37) anos, sendo que a maioria da amostra foi composta por mulheres (83,8%), solteira (52,7%), 60,8% com trabalho remunerado (60,8%). No total, 43,2% da amostra já recebeu diagnóstico de depressão ou outra doença mental e 64,9% não utiliza nenhum medicamento para saúde mental (TABELA 2).

Tabela 2: Características demográficas e clínicas basais no momento da randomização na análise de intenção de tratar.

VARIÁVEIS	Acupuntura auricular específica (N=37)	Acupuntura auricular não-específica (N=37)	p-valor
Idade (anos)			
Mediana (Q1 - Q3)	28 (22 - 37)	30 (23 - 36)	0,697 ¹
Sexo, n(%)			
Masculino	5 (13,5)	6 (16,2)	
Feminino	32 (86,5)	30 (81,1)	>0,999 ²
Não binário	- -	1 (2,7)	
Raça/Cor, n(%)			
Branco	35 (94,6)	26 (70,1)	0,012 ²
Não branco	2 (5,4)	11 (29,9)	
Renda, n(%)			
Até 3 salários mínimos	14 (37,8)	11 (29,9)	
Mais de 3 salários mínimos	23 (62,2)	26 (70,1)	0,231 ²
Estado Civil, n(%)			
Solteiro(a)	22 (59,5)	17 (45,9)	
Não solteiro	15 (41,5)	20 (54,1)	0,352 ²

Escolaridade, n(%)			
Até ensino médio completo	10 (27,0)	10 (27,0)	>0,999 ²
Superior incompleto ou mais	27 (73,0)	27 (73,0)	
Participante trabalhou de forma remunerada nos últimos 6 meses, n(%)			
Sim	22 (59,5)	23 (62,2)	>0,999 ²
Horas de trabalho semanal (N = 49)			
Mediana (Q1 - Q3)	42 (27 - 44)	44 (22 - 44)	0,924 ¹
Participante já recebeu diagnóstico de depressão ou outra doença mental, n(%)			
Sim	16 (43,2)	16 (43,2)	>0,999 ²
Participante usou algum medicamento para depressão, n(%)			
Sim	8 (21,6)	4 (10,8)	0,345 ²
Participante já utilizou nos últimos 3 meses medicação para algum dos seguintes fins, n(%)			
Não	21 (56,8)	27 (73,0)	0,223 ²
Antidepressivo	8 (21,6)	5 (13,5)	
Tranquilizante/calmante	5 (13,5)	4 (10,8)	
Ansiolítico	7 (18,9)	3 (8,1)	
Participante ingere bebida alcoólica, n(%)			
Sim	26 (70,3)	20 (54,1)	0,231 ²
Participante fuma algum tipo de cigarro, n(%)			
Não	35 (94,6)	35 (94,6)	>0,999 ²
Sim	2 (5,4)	1 (2,7)	
Ex-fumante	-	1 (2,7)	

¹ Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney Não Pareado

² Teste Exato de Fisher

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil

6.1 DESFECHO PRIMÁRIO

Após três meses da randomização, 14 (58,3%) dos 37 participantes randomizados para acupuntura auricular específica tiveram uma redução de pelo menos 50% na pontuação do PHQ-9 em comparação com 10 (43,5%) dos 37 randomizados para acupuntura auricular não-específica (Risco Relativo [RR] de 1,34 (IC95%: 0,76-2,45). Apesar da diferença entre as proporções, o resultado não foi estatisticamente significativo ($p=0,387$) (TABELA 3).

TABELA 3: Resultado primário de eficácia na análise de intenção de tratar.

VARIÁVEIS	Acupuntura auricular específica (N=37)		Acupuntura auricular não-específica (N=37)		Risco relativo (IC 95%)	p-valor ¹
Recuperação da depressão 3 meses em relação ao baseline, n (%) (N = 47)						
Sim	14	(58,3)	10	(43,5)	1,34 (0,76-2,45)	0,387

¹ Teste Exato de Fisher

6.2 DESFECHOS SECUNDÁRIOS

As proporções de recuperação e remissão da depressão com 4 e 6 semanas pelo PHQ-9 foram superiores no grupo acupuntura auricular específica, exceto em 6 semanas da recuperação da depressão, sendo que estes resultados também não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo acupuntura auricular específica na remissão dos sintomas após 3 meses da inclusão (45,8% x 13,0%; RR=1,99 – IC 1,16-3,34; p=0,024) (TABELA 4).

TABELA 4: Resultados secundários de eficácia na recuperação e remissão da depressão pela análise de intenção de tratar.

VARIÁVEIS	Acupuntura auricular específica (N=37)		Acupuntura auricular não-específica (N=37)		Risco relativo (IC 95%)	p-valor ¹
Recuperação da depressão 4 semanas em relação ao baseline, n(%) (N = 57)						
Sim	12	(42,9)	9	(31,0)	1.28 (0.74-2.14)	0,417
Recuperação da depressão 6 semanas em relação ao baseline, n(%) (N = 51)						
Sim	10	(38,5)	10	(40,0)	0.96 (0.53-1.65)	>0,999
Remissão dos sintomas 4 semanas em relação						

ao baseline, n(%) (N = 57)						
Sim	8	(28,6)	5	(17,2)	1.35 (0.72-2.20)	0,358
Remissão dos sintomas 6 semanas em relação ao baseline, n(%) (N = 51)						
Sim	7	(26,9)	5	(20,0)	1.19 (0.61-2.00)	0,743
Remissão dos sintomas 3 meses em relação ao baseline, n(%) (N = 47)						
Sim	11	(45,8)	3	(13,0)	1.99 (1.16-3.34)	0,024

¹ Teste Exato de Fisher

As medianas dos escores de depressão reduziram após 4 e 6 semanas, em ambos os grupos, sem diferenças estatísticas significantes. A mediana do escore de depressão após três meses da randomização foi de 5,5 (Intervalo interquartilício 3,8-11,0) no grupo acupuntura específica versus 9 (Intervalo interquartilício 6,5-14,0) no grupo acupuntura não-específica ($p=0,090$), apresentando um valor de p limítrofe para significância estatística (TABELA 5 e GRÁFICO 1). Observaram-se escores menores no grupo acupuntura específica, porém o tamanho da amostra do estudo piloto pode ter sido insuficiente em termos de poder estatístico para detectar diferenças estatisticamente significantes.

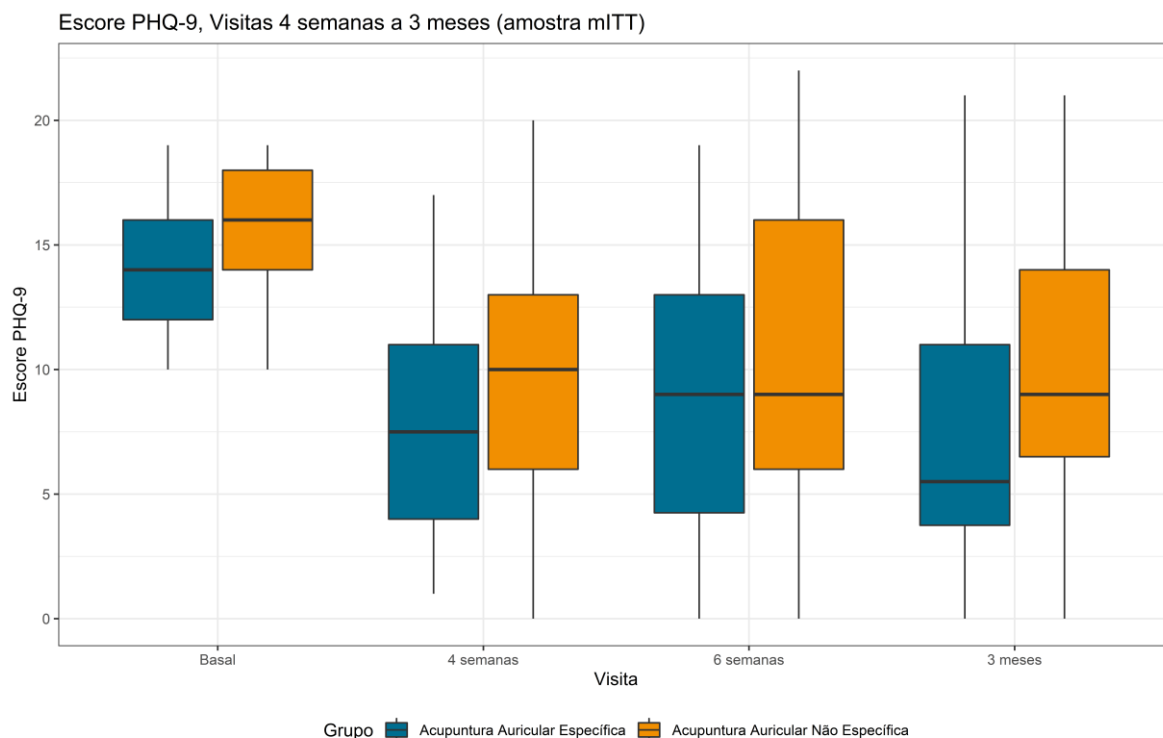
TABELA 5: Resultados secundários dos escores de depressão pela análise por intenção de tratar

VARIÁVEIS	Acupuntura auricular específica (N=37)	Acupuntura auricular não-específica (N=37)	p-valor ¹
Escore de depressão no baseline			
Mediana (Q1 - Q3)	14,0 (12,0 - 16,0)	16,0 (14,0 - 18,0)	0,026
Escore de depressão 4 semanas após o baseline (N = 57)			
Mediana (Q1 - Q3)	7,5 (4,0 - 11,0)	10,0 (6,0 - 13,0)	0,179
Escore de depressão 6 semanas após o baseline (N = 51)			
Mediana (Q1 - Q3)	9,0 (4,3 - 13,0)	9,0 (6,0 - 16,0)	0,508
Escore de depressão 3 meses após o baseline (N = 47)			
Mediana (Q1 - Q3)	5,5 (3,8 - 11,0)	9,0 (6,5 - 14,0)	0,090

¹ Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney Não Pareado

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil

Gráfico 1: Mediana dos escores de depressão pela análise por intenção de tratar



6.3 DESFECHOS POR ANÁLISE POR PROTOCOLO

Após as análises por intenção de tratar, foram realizadas as mesmas análises por protocolo. As proporções de recuperação da depressão com 4 semanas e 3 meses, pelo PHQ-9, foram superiores no grupo acupuntura auricular específica, bem como as proporções de remissão dos sintomas com 4 e 6 semanas, porém não foram estatisticamente diferentes entre os grupos. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo acupuntura auricular específica na remissão dos sintomas após 3 meses da inclusão (45,8% x 13,6%; $p=0,026$) Já a análise intragrupo foi realizada por meio do teste Q de Cochran, avaliando as proporções de frequências nos diferentes momentos dentro do próprio grupo, observando-se um valor de p ($p=0,062$) limítrofe na remissão dos sintomas, no grupo acupuntura auricular específica (TABELA 6).

TABELA 6: Resultados secundários de eficácia na recuperação e remissão da depressão pela análise por protocolo.

VARIÁVEIS	Acupuntura auricular específica (N=24)	p-valor ²	Acupuntura auricular não-específica (N=23)	p-valor ²	p-valor ¹
Recuperação da depressão 4 semanas em relação ao baseline, n(%)					
Sim	10 (41,7)		6 (27,3)		0,364
Recuperação da depressão 6 semanas em relação ao baseline, n(%)					
Sim	9 (37,5)	0,123	9 (40,9)	0,277	>0,999
Recuperação da depressão 3 meses em relação ao baseline, n(%)					
Sim	14 (58,3)		9 (40,9)		0,376
Remissão dos sintomas 4 semanas em relação ao baseline, n(%)					
Sim	6 (25,0)		4 (18,2)		0,725
Remissão dos sintomas 6 semanas em relação ao baseline, n(%)					
Sim	6 (25,5)	0,062	5 (22,7)	0,549	>0,999
Remissão dos sintomas 3 meses em relação ao baseline, n(%)					
Sim	11 (45,8)		3 (13,6)		0,026

¹ Teste Exato de Fisher

² Teste Q de Cochran

As medianas dos escores de depressão reduziram após 4 e 6 semanas em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significantes. A mediana do escore de depressão após três meses da randomização foi de 5,5 (Intervalo interquartilício 3,8-11,0) no grupo acupuntura específica versus 9 (Intervalo interquartilício 6,3-14,5) no grupo acupuntura não-específica ($p=0,085$), apresentando um valor de p limítrofe para significância estatística. Já a análise intragrupo foi realizada por meio do teste ANOVA de Friedman seguido de teste *post-hoc*, avaliando a diferença dos escores em cada momento comparado ao baseline. Com isso, constataram-se diferenças

estatisticamente significantes em todas as avaliações, em ambos grupos, nos diferentes momentos de coleta de dados. (TABELA 7 e GRÁFICO 2)

TABELA 7: Resultados secundários dos escores de depressão pela análise por protocolo

VARIÁVEIS	Acupuntura auricular específica (N=24)	p-valor ²	G Acupuntura auricular não-específica (N=23)	p-valor ²	p-valor ¹
Escore de depressão no baseline					
Mediana (Q1 - Q3)	14,0 (12,0 - 17,0)		15,0 (13,2 - 17,0)		0,196
Escore de depressão 4 semanas após o baseline					
Mediana (Q1 - Q3)	7,5 (4,8 - 11,0)	<0,001	10,0 (7,0 - 12,8)	<0,001	0,197
Escore de depressão 6 semanas após o baseline					
Mediana (Q1 - Q3)	9,0 (4,8 - 13,0)	<0,001	9,0 (6,3 - 15,2)	0,001	0,692
Escore de depressão 3 meses após o baseline					
Mediana (Q1 - Q3)	5,5 (3,8 - 11,0)	<0,001	9,0 (6,3 - 14,5)	<0,001	0,085

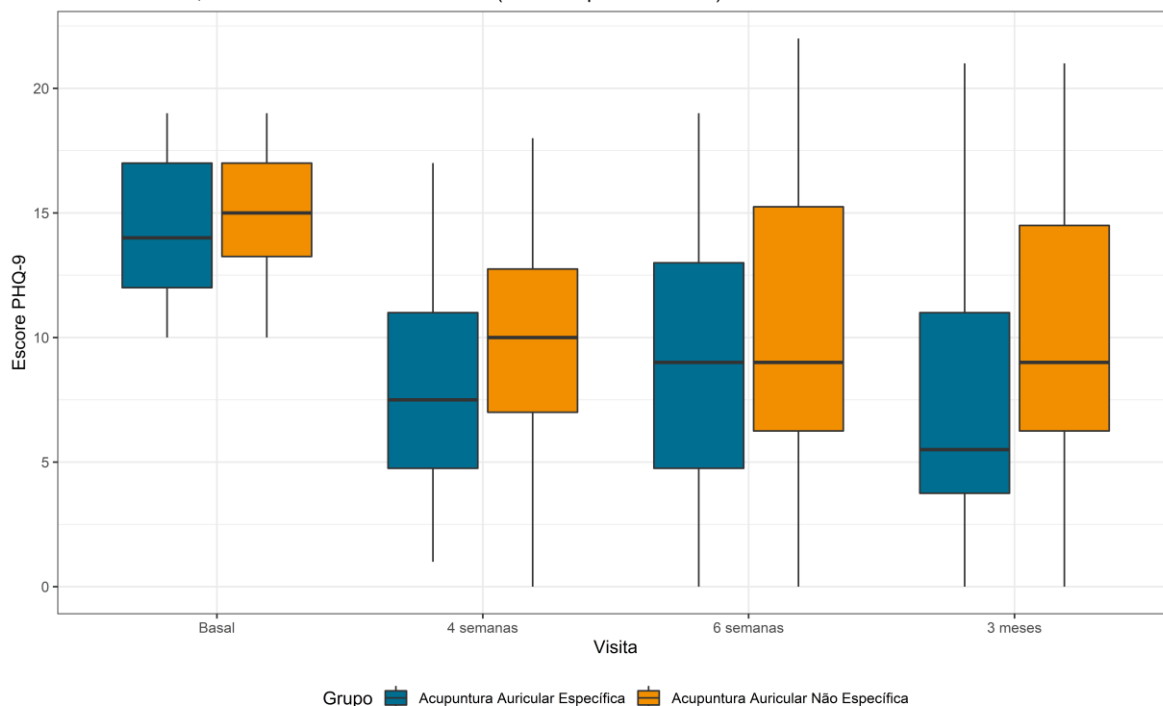
¹ Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney Não Pareado

² Teste de ANOVA de Friedman seguido de teste post-hoc

Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil

Gráfico 2: Mediana dos escores de depressão pela análise por protocolo

Escore PHQ-9, Visitas 4 semanas a 3 meses (amostra por Protocolo)



6.4 SEGURANÇA

A maioria dos participantes relatou sentir uma leve dor no local de aplicação das agulhas, que foi prontamente monitorada pela equipe de pesquisa. Um participante apresentou uma leve inflamação local em um dos pontos auriculares, e recebeu tratamento adequado fornecido pelos pesquisadores. No que diz respeito aos eventos adversos, foi observado um aumento nos escores de depressão ao longo da coleta de dados em três participantes, e sete pessoas responderam positivamente à pergunta 9 do PHQ-9. Esses casos foram cuidadosamente acompanhados e o comitê independente de monitoramento e segurança dos dados não considerou esses eventos como relacionados à intervenção em si. Apenas uma participante do grupo controle foi identificada como necessitando de intervenção na saúde mental devido ao agravamento dos sintomas de depressão. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os grupos para a proporção de participantes com efeitos e eventos adversos. Seis participantes desistiram de participar do estudo como

resultado dos efeitos adversos. Não foram relatados eventos adversos graves nem foi necessário o uso de medicamentos de resgate (TABELA 8).

Tabela 8: Efeitos e eventos adversos listados por grupo de tratamento

VARIÁVEIS	Acupuntura auricular específica (N=37)	Acupuntura auricular não-específica (N=37)	p-valor ¹
Efeitos adversos leves e transitórios			
Dor leve	33 (94,3)	32 (91,4)	>0,999
Dor intensa	1 2,9	0 0	>0,999
Sangramento puntiforme	3 (8,6)	2 (5,7)	>0,999
Prurido no pavilhão auricular	11 (31,4)	14 (40,0)	>0,999
Aumento do apetite	1 (2,9)	0 0	>0,999
Cefaleia	1 (2,9)	0 0	>0,999
Ondas de calor	0 0	1 2,9	>0,999
Dificuldade para dormir	0 0	2 5,7	0,493
Sensibilidade a pressão	1 2,9	2 5,7	>0,999
hipersensibilidade cutânea facial	0 0	1 2,9	>0,999
Efeitos adversos moderados			
Inflamação local	1 2,9	0 0	>0,999
Eventos adversos moderados			
Agravamento dos sintomas depressivos (4 semanas)	0 0	0 0	
Agravamento dos sintomas depressivos (6 semanas)	0 0	1 2,9	>0,999
Agravamento dos sintomas depressivos (3 meses)	1 2,9	1 2,9	>0,999
Surgimento de ideação suicida (4 semanas)	0 0	2 5,7	0,493
Surgimento de ideação suicida (6 semanas)	0 0	2 5,7	0,493
Surgimento de ideação suicida (3 meses)	2 5,7	2 5,7	>0,999
Eventos e efeitos adversos graves	0 0	0 0	
Desistência por efeitos adversos			
Dor local	3 8,6	1 2,9	0,614
Inflamação local	1 2,9	0 0	>0,999

¹ Significância estatística foi calculado pelo teste Exato de Fisher.

6.5 QUALIDADE DO CEGAMENTO

Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos na proporção de pacientes que acertaram corretamente qual tipo de acupuntura auricular eles receberam (58,3% Acupuntura Auricular Específica versus 60,9% Acupuntura Auricular Não-específica

p=0,287) e na percepção de eficácia no alívio dos sintomas após os 3 meses (Tratamento efetivo: 54,2% na Acupuntura Auricular Específica vs. 52,2% na Acupuntura Auricular Não-específica; p=0,735), confirmando o sucesso do cegamento dos participantes do estudo (TABELA 9).

TABELA 9: Avaliação de Cegamento e Percepção da Eficácia do Tratamento

VARIABLES	Acupuntura Auricular Específica (SA)		Acupuntura Auricular Não-específica (NSA)		p-valor ¹
		(N=37)		(N=37)	
Percepção da alocação do grupo – N (%)					
Acupuntura Auricular Específica	14	58,3	14	60,9	0,287
Acupuntura Auricular Não-específica	6	25,0	2	8,7	
Não tem certeza	4	16,7	7	30,4	
Percepção da Eficácia no alívio dos sintomas					
Sim (tratamento foi efetivo)	13	54,2	12	52,2	0,735
Não (tratamento não foi efetivo)	5	20,8	3	13,0	
Não tenho certeza	6	25,0	8	34,8	

¹ Significância estatística foi calculado pelo teste Exato de Fisher.

7 DISCUSSÃO

7.1 ACHADOS PRINCIPAIS

Após uma ampla investigação nas bases de dados, acreditamos que este é o primeiro ensaio clínico randomizado sobre a eficácia da acupuntura auricular específica (agulha semipermanente) utilizando como grupo comparador o agulhamento (acupuntura auricular não-específica) direcionado para a depressão. Os resultados da análise por intenção de tratar mostraram que, após três meses da randomização, não houve diferença estatisticamente significativa na redução da pontuação do PHQ-9 entre o grupo de acupuntura auricular específica (58,3% dos participantes tiveram uma redução de pelo menos 50%) e o grupo de acupuntura auricular não-específica (43,5%).

No entanto, as proporções de recuperação e remissão da depressão com 4 e 6 semanas foram maiores no grupo de acupuntura auricular específica, ainda que sem diferenças estatisticamente significativas. Após 3 meses, houve uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de acupuntura auricular específica na remissão dos sintomas (45,8% versus 13,0%). As medianas dos escores de depressão reduziram em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas. No geral, os resultados indicam uma tendência positiva para o grupo de acupuntura auricular específica, mas o tamanho da amostra do estudo piloto pode ter limitado o poder estatístico para detectar diferenças significativas.

Resultados similares foram observados nas análises por protocolo com maior proporção de recuperação da depressão com 4 semanas e 3 meses e proporção de remissão com 4 e 6 semanas no grupo acupuntura auricular específica ainda que sem significância estatística. Na avaliação após 3 meses houve diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de acupuntura auricular específica na remissão dos sintomas (45,8% versus 13,6%). A análise intragrupo mostrou diferenças estatisticamente significantes em todas as avaliações, em ambos os grupos, nos diferentes momentos de coleta de dados

Além disso, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de eventos e efeitos adversos, e nenhum evento adverso grave foi registrado, evidenciando a segurança da prática. A maioria dos participantes relatou leve dor no local de aplicação das agulhas, prontamente monitorada pela equipe de pesquisa. Houve um caso de

inflamação local leve em um ponto auricular, tratado adequadamente. Embora alguns participantes tenham apresentado aumento nos escores de depressão, esses casos não foram considerados relacionados à intervenção.

Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos na proporção de pacientes que acertaram corretamente qual tipo de acupuntura auricular receberam e na percepção de eficácia no alívio dos sintomas após os 3 meses, o que demonstrou a qualidade do cegamento entre os participantes.

Em resumo, os resultados sugerem que a acupuntura auricular específica pode ter efeitos positivos no tratamento da depressão, com uma maior proporção de remissão dos sintomas após 3 meses. No entanto, são necessários estudos adicionais com amostras maiores para confirmação destes resultados.

7.2 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

Diversas evidências suportam o uso da acupuntura auricular específica no tratamento da depressão. A constatação de uma melhoria de 18 % e 33% na medida de recuperação e remissão dos sintomas depressivos, respectivamente, no grupo acupuntura auricular específica na comparação com grupo acupuntura auricular não específica pode ser considerada como ganho terapêutico relevante. No que concerne a remissão dos sintomas, a redução de 33% é resultado significativo do ponto de vista terapêutico, já que a remissão da depressão é muito importante para a pessoa deprimida. Acredita-se que pacientes que atingem a remissão têm melhor função diária e prognóstico em longo prazo do que os recuperados (respondedores) (97)

Adicionalmente, as taxas de recuperação (58,3%) e remissão (45,8%) da depressão no presente estudo são similares as taxas observadas nos tratamentos medicamentosos e superiores a psicoterapia. A abordagem farmacológica é o tratamento padrão ouro, sendo que as taxas de resposta aos antidepressivos de primeira linha variam entre 40% e 60% e a remissão é alcançada entre 30% a 45% dos indivíduos (97,98). Meta-análise sobre os efeitos da psicoterapia na depressão constatou que 41% dos pacientes respondem ao tratamento, na comparação com 17% nos cuidados habituais e cerca de um terço dos pacientes remitem na comparação com 9% a 17%, nos grupos controle (99).

A ausência de diferenças estatísticas significantes, entre os grupos, na recuperação da depressão pode ser explicada. Primeiro, o pequeno tamanho da amostra resultou em poder insuficiente e pode ter subestimado a verdadeira eficácia. Em segundo lugar, considerando o custo econômico de tempo e a adesão do participante, fornecemos apenas 12 sessões em 6 semanas neste estudo piloto. Portanto, adicionar a dose de acupuntura auricular aumentando a duração do tratamento (por exemplo, 16-18 sessões por 8-12 semanas) pode ser uma maneira eficaz de otimizar o programa de tratamento. Em terceiro lugar, o estímulo manual na agulha semi-permanente, conhecido como a indução do *De qi* é um fator que afeta a eficácia da acupuntura auricular. Para não comprometer o cegamento do estudo, o grupo de acupuntura auricular não-específica também promoveu esse estímulo diário, o que pode ter contribuído para aumento do efeito da técnica neste grupo. Li, et al (2015) (100) demonstraram em um estudo comparado que o grupo Deqi exibiu uma ativação mais pronunciada no cerebelo anterior direito e no lobo límbico direito. Revisão sistemática sobre o efeito Deqi constatou que houve uma correlação positiva entre o grau de Deqi nos estudos e a intensidade da ativação das regiões cerebrais (101).

Em quarto lugar, a perda de seguimento do estudo, cerca de 35%, pode ter impactado os resultados obtidos. No entanto, a adesão ao tratamento da depressão continua sendo um desafio relevante e comum a ser superado nos ensaios clínicos. Um estudo conduzido por Olfson et al. (2006) (102) teve como objetivo analisar a taxa e o padrão de descontinuação dos antidepressivos em adultos que iniciaram o tratamento para depressão. Os resultados revelaram a importância da adesão aos antidepressivos no tratamento medicamentoso da depressão maior, visando reduzir o risco de recaídas precoces e manter a remissão dos sintomas. No entanto, é preocupante constatar que uma proporção significativa de pacientes interrompe a medicação inadvertidamente nas primeiras semanas. Aproximadamente 42,5% dos pacientes que iniciaram o tratamento para depressão param de tomar o antidepressivo nos primeiros 30 dias. Entre aqueles que continuam além desse período, 52,1% interrompem a medicação nos 60 dias subsequentes. Isso significa que apenas 27,6% dos pacientes conseguem manter o tratamento medicamentoso por mais de 90 dias.

Uma meta-análise avaliou abandono da terapia cognitivo-comportamental, mostrando alta taxa (36,4%) durante o tratamento para depressão(103). Mischoulon et al (2012) (104)que examinaram o tratamento com acupuntura em depressão relataram

taxa de abandono semelhante ao do presente estudo. Parece que, independentemente da escolha do tratamento, os pacientes deprimidos, em particular, apresentam maiores tendências de descontinuação do tratamento. Pode-se supor que esse comportamento esteja associado as principais características da própria doença, como apatia, desesperança e letargia (105).

A terapia de primeira linha para depressão é a medicação. No entanto e, infelizmente, alguns fatores interferem no acesso e adesão ao tratamento, incluindo barreiras do sistema, aspectos clínicos e do próprio indivíduo (21). Sendo assim, é necessária ampla gama de terapias baseadas em evidências para tratar a depressão, a fim de oferecer cuidados de saúde mental centrados na pessoa (31). Portanto, para pacientes que rejeitam a medicação ou psicoterapia, a acupuntura auricular pode ser uma opção, especialmente porque menos efeitos colaterais são esperados na comparação com o tratamento farmacológico (106)

Tan et al (2014) (106) realizaram revisão sistemática com o objetivo de analisar a literatura disponível sobre eventos adversos relacionados à acupuntura auricular, constatando que os eventos adversos mais comumente relatados associados a essa modalidade de acupuntura incluíram sensibilidade ou dor na inserção das agulhas, tontura, desconforto local, sangramento mínimo e náusea. É importante destacar que a maioria desses eventos foi transitória, de intensidade leve e considerada tolerável pelos pacientes. Nenhum evento adverso grave foi identificado nessa revisão. Estas descobertas fornecem evidências promissoras de que a acupuntura auricular é abordagem terapêutica relativamente segura.

Além da segurança da técnica, no estudo atual, os pacientes do grupo acupuntura auricular específica tiveram um aumento nas taxas de remissão de sintomas entre 6 semanas e 3 meses. Especulamos que esse achado pode estar relacionado aos efeitos tardios do tratamento com acupuntura auricular. Liu et al (2011) (107) utilizaram ressonância magnética funcional para investigar os efeitos da acupuntura imediata e tardia. Foram observadas mudanças significativas nas áreas límbicas/paralímbicas, regiões neocorticais, tronco cerebral e cerebelo em resposta imediata tanto à acupuntura real quanto à acupuntura simulada. No entanto, apenas a acupuntura mostrou conectividade funcional em regiões cerebrais específicas para o efeito tardio. A ínsula foi identificada como desempenhando um papel importante durante todo o processo de acupuntura, sugerindo que padrões de conectividade

funcional divergentes podem mediar os efeitos da acupuntura na acupuntura verdadeira e acupuntura placebo e acupuntura sham. Esses resultados indicam que os efeitos tardios da acupuntura podem ser uma característica mais significativa e que a ínsula desempenha um papel fundamental na modulação desses efeitos.

Zhang et al. (2021) (108) em uma revisão sistemática com objetivo de compreender o mecanismo neural da acupuntura no tratamento da depressão por meio de estudos clínicos e pré-clínicos com ressonância magnética. Os resultados consistentes dos estudos de ressonância magnética funcional revelaram alterações específicas, como o aumento na relação N-acetilaspártato/creatina, o aumento da amplitude (fracionária) da flutuação de baixa frequência no pré-cúneo direito, a diminuição da amplitude (fracionária) da flutuação de baixa frequência no giro frontal inferior e o aumento da conectividade funcional no córtex cingulado anterior. Estas descobertas têm contribuído significativamente para o entendimento dos efeitos da acupuntura no tratamento da depressão.

Yang et al. (2022) (109) conduziram revisão sistemática com o objetivo de analisar as evidências disponíveis sobre os mecanismos da acupuntura no tratamento da depressão. Tanto os estudos envolvendo modelos animais de depressão quanto os estudos com pacientes demonstraram que a acupuntura pode promover efeitos positivos na neuroplasticidade do hipocampo e da rede cerebral, além de reduzir a inflamação no cérebro. Essas descobertas indicam que a acupuntura desempenha papel relevante no tratamento da depressão, influenciando processos neurobiológicos e inflamatórios.

Cabe destacar que na modalidade de acupuntura auricular, parte do efeito da técnica é atribuída a estimulação do ramo auricular do nervo vago, aumentando a atividade parassimpática ao diminuir simultaneamente a atividade do sistema nervoso simpático (110,111), Este efeito pode levar a melhoria nos sintomas relacionados a depressão (28).

A vantagem da acupuntura auricular reside, provavelmente, na estimulação dos nervos aferentes auriculares. Revisão sistemática concluiu que a estimulação do nervo trigêmeo e a estimulação transcutânea do nervo vago melhoram o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos específicos, como a depressão (26). O papel antidepressivo do nervo vago tem sido amplamente reconhecido desde que a *Food and Drug Administration*, nos Estados Unidos, aprovou, em 2005, o uso da estimulação do

nervo vago para tratar o transtorno depressivo maior (112). Na última década, a estimulação transcutânea do nervo vago tem ganhado atenção como técnica não invasiva e segura. Além da estimulação do nervo vago, a estimulação transcutânea do nervo vago também demonstrou efeitos antidepressivos (58).

As hipóteses destes efeitos são baseadas na anatomia e fisiologia do nervo vago que está implicado no controle do humor (113). Sabe-se que o nervo vago é um nervo misto composto por cerca de 80% de fibras aferentes. Especula-se que os efeitos antidepressivos da estimulação transcutânea do nervo vago são atribuídos, parcialmente, à projeção de fibras aferentes para o núcleo do trato solitário, que está ainda conectado, direta e indiretamente, com estruturas cerebrais, incluindo a formação reticular na medula, núcleo parabraquial, locus coeruleus, a amígdala, hipotálamo, ínsula, tálamo, córtex orbitofrontal e outras regiões límbicas responsáveis pela regulação do humor e da ansiedade (114,115).

Uma hipótese adicional que pode ser inferida é que a acupuntura auricular tem a capacidade de reduzir a depleção de serotonina, inibindo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal hiperativo. Esse mecanismo pode explicar o efeito prolongado da técnica no acompanhamento de 3 meses (116). Estudos experimentais, como o de Liu et al. (2013)(117), confirmaram esta hipótese, demonstrando que o efeito antidepressivo da acupuntura auricular está possivelmente relacionado à normalização da hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Observou-se, também, que a acupuntura auricular pode desencadear efeitos cardioinibitórios semelhantes à estimulação do nervo vago. Essa técnica também demonstrou efeito significativo na redução do estado depressivo em modelo animal validado de depressão em ratos, conhecido como estresse moderado imprevisível crônico. No contexto do tratamento, é importante ressaltar que os participantes do grupo de acupuntura auricular não-específica podem experimentar inibição temporária da superativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, em virtude da percepção de terem recebido um tratamento eficaz. Contudo, é importante destacar que este efeito tende a diminuir gradualmente após o término das sessões de tratamento.

Ou seja, o possível efeito da acupuntura auricular não-específica no presente estudo desapareceu com o tempo, e o efeito terapêutico da acupuntura auricular específica foi mantido e melhorou a longo prazo. Existem 2 razões principais para isto. Em primeiro lugar, a acupuntura, é bem reconhecida no Brasil. Assim, os participantes

geralmente acreditam que receberam um tratamento eficaz. O uso de um tratamento reconhecido como eficaz pelos participantes, tem o potencial de causar um efeito placebo. Isto é particularmente relevante para depressão. Cabe citar que os efeitos desapareceram com o tempo, como acontece no efeito placebo ou de acupuntura sham (118).

A literatura científica demonstra que o tamanho do efeito da acupuntura varia de acordo com o tipo de controle utilizado nos estudos. Quando comparada a grupos sem intervenção ou tratamento convencional, a acupuntura apresenta efeito maior. No entanto, quando comparada à acupuntura placebo (fisiologicamente inerte) ou à acupuntura sham (simulada, com penetração mínima no tecido), o o efeito tende a ser reduzido (119).

É importante ressaltar que não é apropriado considerar a acupuntura sham como sinônimo de acupuntura placebo, vez que a acupuntura sham não é fisiologicamente inerte. Mesmo com estimulação mínima, como o agulhamento inespecífico ou superficial, ocorre estimulação do tecido e do sistema nervoso periférico e central (120). De acordo com Appleyard et al. (2014)(121), os tipos de controle mais utilizados em estudos de acupuntura incluem agulhamento não penetrante, inserção superficial da agulha, pontos de acupuntura não específicos e pontos não relacionados à acupuntura.

A acupuntura real induz efeitos específicos e inespecíficos, enquanto a acupuntura placebo produz apenas efeitos inespecíficos e a acupuntura sham produz efeitos inespecíficos e específicos, em menor magnitude. Um placebo ideal para minimizar os efeitos inespecíficos deve ser não invasivo. Em estudos com agulhas semipermanentes é impossível a utilização de um controle não invasivo, pois isso comprometeria o cegamento do participante. Nesse estudo optou-se por agulhamento superficial em “não pontos” ou “pontos verdadeiros irrelevantes”, procurando atingir outros segmentos neurais inespecíficos distantes da inervação do nervo vago e sem indicação terapêutica para saúde mental. Porém, acreditamos que esse agulhamento superficial em pontos não específicos podem ter produzido efeitos terapêuticos no grupo controle, devido aos efeitos do agulhamento já acima descritos. Como demonstrado no piloto, parece que esses efeitos são inferiores a acupuntura auricular específica na remissão dos sintomas depressivos.

A acupuntura auricular tem sido usada para tratar transtornos depressivos na China há milhares de anos. Revisão sistemática encontrou evidências frágeis de

eficácia da acupuntura auricular para depressão. Os escores de qualidade metodológica, avaliados por meio da Escala de Jadad, demonstram que boa parte dos estudos (n=5; 62,5%) obteve nota três, indicativa de estarem no limiar para recomendação clínica. Dos estudos, um apresentou nota máxima, e dois notas iguais ou inferiores a dois. O único estudo com nota máxima descrito na revisão comparou a acupuntura auricular com semente, versus massagem versus cuidados habituais. No entanto, tais descobertas foram prejudicadas por falhas no desenho dos estudos, incluindo curta duração do tratamento, diferentes prescrições de pontos e métodos de estimulação, grupos controle distintos com diferentes comparadores, ausência de cegamento dos participantes, avaliadores e estatístico, falta de descrição do processo de randomização e ocultação da alocação, bem como habilidades variáveis dos acupunturistas (57)

No presente estudo, os efeitos do tratamento com acupuntura auricular na recuperação e remissão dos sintomas foram observados pelas avaliações ao longo do tempo no grupo experimental. Este estudo piloto incluiu um período de estudo mais longo, acupunturistas experientes, agulhas semipermanentes que são mais eficazes do que outros estímulos, uma seleção de pontos de acupuntura importantes baseados na Medicina Tradicional Chinesa e em estudos prévios, grupo controle com agulhamento em áreas não específicas, cegamento dos avaliadores, participantes e estatístico, bem como randomização central por estatístico independente e ocultação da alocação reconhecida internacionalmente como padrão ouro com o uso de envelopes opacos e selados.

Até onde sabemos, não houve ensaios clínicos randomizados semelhantes estudando os efeitos da acupuntura auricular com agulha semipermanente no tratamento de depressão. Este estudo conduzido com rigor fornece evidências clínicas importantes sobre o papel e o valor acupuntura auricular como uma terapia complementar para o tratamento do humor depressivo.

7.3 COMPARAÇÃO COM ESTUDOS SIMILARES

Na comparação com ensaios clínicos de acupuntura auricular no tratamento da depressão, os resultados do presente estudo mostram diminuição semelhante nos escores de depressão de estudos prévios (54,64,65,122–125). Nossas descobertas

diferem dos ensaios clínicos que não encontraram diferença entre a acupuntura auricular e os grupos controles (61,126). No entanto, é importante notar que esses estudos apresentam falhas metodológicas, utilizaram diferentes métodos de comparação, períodos de tratamento curtos e, em grande parte, não utilizaram agulhas semipermanentes.

Revisão sistemática (83) sobre acupuntura constatou que a acupuntura corporal estava associada a maior taxa de remissão (RR 1,91, IC 95% 1,14 a 3,21, 10 ensaios, 601 participantes, I2 = 48%) na comparação com a medicação isolada (RR 1,16, IC 95% 1,05 a 1,29, 27 ensaios, 2.918 participantes, I2 = 24%). Portanto, o regime de acupuntura auricular do presente estudo parece ter efeitos comparáveis à acupuntura corporal.

Outra revisão sistemática que incluiu 29 estudos com 2.268 participantes analisou os efeitos da acupuntura no tratamento da depressão. Os resultados indicaram que a acupuntura foi associada a reduções clinicamente significativas na gravidade da depressão na comparação com o tratamento usual. Houve correlação positiva entre o número de sessões de acupuntura e a redução na gravidade da depressão. No entanto, é importante mencionar que a maioria dos estudos apresentou alto risco de viés e as conclusões podem ter limitações para generalização para populações fora da China, devido as diferenças nos protocolos de tratamento. Apesar destes aspectos, a acupuntura pode ser considerada um complemento terapêutico válido associado aos cuidados convencionais e medicamentos antidepressivos (127).

Embora este estudo se baseie na acupuntura auricular da Medicina Tradicional Chinesa, vale ressaltar que alguns estudos anteriores (123,124) utilizaram o protocolo padronizado *National Acupuncture Detoxification Association* (NADA). Este protocolo estimula os pontos *Shenmen*, Rim, Pulmão, Fígado e Sistema Nervoso Autônomo, sendo utilizado para aliviar sintomas de uso e abuso de drogas, problemas neurológicos, depressão, ansiedade, insônia, entre outros. No presente estudo, optou-se por utilizar os pontos *Shenmen*, Rim, Pulmão, Fígado, Coração e Subcortéx, adotando um protocolo novo baseado nas indicações da Medicina Tradicional Chinesa e em estudos prévios (64,91).

De acordo com a Medicina Tradicional Chinesa, cada ponto utilizado no estudo desempenha papel específico no tratamento de transtornos mentais. O ponto do coração é considerado importante, pois, nessa abordagem, o coração é visto como a

morada da mente e das emoções. O Subcortex foi selecionado devido à descrição do seu efeito de reequilíbrio das funções do sistema nervoso. O *ShenMen* é conhecido por suas propriedades sedativas e melhora do humor. O Rim está relacionado ao medo, insegurança e força de vontade. O pulmão tem efeito sobre a tristeza, melancolia e apego ao passado, enquanto o fígado está associado à irritabilidade, frustração e instabilidade do humor (64,71,90,91,128).

Revisão sistemática identificou que o ponto *Shenmen* é o ponto auricular mais utilizado nos ensaios clínicos e com mais estudos sobre os mecanismos de ação (57). Foi observada mudança significativa na atividade cerebral após estimulação de 10 minutos no ponto *Shenmen*, associada à redução do despertar durante o sono, melhora do humor e alívio da ansiedade (129) e induziu ativação parassimpática, acalmando a mente (130).

Zhang et al. (2017)(131) conduziram um ensaio clínico com o objetivo de avaliar os efeitos clínicos da combinação de acupuntura corporal e acupuntura auricular em comparação com a medicação ocidental (Cloridrato de Paroxetina), no tratamento da depressão após acidente vascular cerebral (AVC). Após o tratamento, observou-se diminuição significativa nos escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAMD), em ambos os grupos (ambos $p < 0,05$), sendo que o grupo que recebeu a combinação de acupuntura corporal e auricular apresentou efeito mais evidente ($p < 0,05$). Além disso, o grupo combinado demonstrou pontuações menores do que o grupo da medicação nos fatores de ansiedade/somatização e distúrbio do sono (todos apresentaram $p < 0,05$). A taxa de resposta efetiva no grupo combinado foi de 86,7%, superior à do grupo da medicação (66,7%). Concluiu-se que a acupuntura corporal combinada com acupuntura auricular é eficaz, segura e melhora os sintomas clínicos da depressão pós-AVC.

Jiao et al. (2015)(128) compararam os efeitos dos métodos de acupuntura auricular, corporal e abdominal no tratamento da insônia, sintoma comum em casos de depressão. As diferentes modalidades de acupuntura (corporal, auricular e abdominal) mostraram-se eficazes no alívio dos sintomas de insônia, depressão e ansiedade. No entanto, os efeitos terapêuticos da acupuntura corporal e auricular foram mais evidentes. Especificamente, a estimulação auricular mostrou ser mais eficaz do que os outros dois protocolos, sugerindo um efeito rápido, especialmente no tratamento da ansiedade e irritação. Além disso, a acupuntura auricular melhorou a insônia de forma

consistente ao longo do tempo, enquanto o progresso no tratamento da depressão e ansiedade foi mais lento durante o período de tratamento na comparação com o período de seguimento.

Cai et al. (2021)(132) investigaram o efeito da acupuntura auricular na redução da dosagem de cloridrato de sertralina e sua eficácia a longo prazo em pacientes com depressão. Os resultados demonstraram que, na comparação com o grupo controle, o grupo de tratamento apresentou redução significativa na dosagem de cloridrato de sertralina, após 2, 3 e 4 semanas de tratamento, bem como durante o acompanhamento de 6 meses ($p < 0,05$). Além disso, o grupo de tratamento obteve taxas de redução de dosagem superiores ao grupo controle, após 4 semanas e durante o seguimento ($p < 0,05$). Os pacientes do grupo de tratamento também apresentaram escores mais baixos na Escala de Depressão de Hamilton em comparação ao grupo controle, tanto após 4 semanas de tratamento quanto durante o acompanhamento ($p < 0,05$). A incidência de síndrome de abstinência foi significativamente menor no grupo de tratamento na comparação com o grupo controle ($p < 0,05$). Esses resultados indicam que a acupuntura auricular pode reduzir efetivamente a dosagem de cloridrato de sertralina, reduzir a incidência de síndrome de abstinência e diminuir o risco de recorrência a longo prazo em pacientes com depressão.

Outro estudo piloto randomizado controlado teve como objetivo avaliar a eficácia da acupuntura auricular na comparação com a massagem relaxante e com um grupo controle na melhora da dor, ansiedade e depressão em pessoas com diagnóstico de demência. Os participantes foram divididos aleatoriamente em três grupos: grupo controle, grupo de intervenção com acupuntura auricular e grupo de intervenção com massoterapia. As medidas principais foram avaliadas utilizando escalas específicas ao longo de cinco meses, sendo três meses de tratamento experimental e dois meses sem tratamento. Os resultados mostraram que o grupo de intervenção com acupuntura auricular apresentou melhores resultados em relação à dor, ansiedade e depressão durante o período de tratamento e com um mês de acompanhamento, na comparação com o grupo da massagem terapêutica. Concluiu-se que tanto a acupuntura auricular quanto a massoterapia foram eficazes na melhora da dor, ansiedade e depressão na comparação com o grupo controle, porém a acupuntura auricular obteve resultados mais relevantes (133).

Bergdahl et al. (2017)(134) avaliaram os efeitos imediatos da acupuntura auricular e da terapia cognitivo-comportamental para insônia em relação à descontinuação do uso de hipnóticos e aos sintomas de ansiedade, depressão e insônia. Os resultados mostraram que os sintomas de depressão diminuíram significativamente no grupo que recebeu acupuntura auricular. Ambos os grupos conseguiram manter ou reduzir o consumo de hipnóticos após o tratamento. No curto prazo, o grupo da acupuntura auricular apresentou reduções nos sintomas de ansiedade e depressão, enquanto o grupo da terapia cognitivo-comportamental apresentou reduções nos sintomas de insônia. Estas conclusões indicam que ambas as abordagens podem ser eficazes no tratamento da insônia e dos sintomas associados, proporcionando benefícios imediatos aos pacientes.

Valiani, Mansourian e Ashtar (2018)(122) realizaram ensaio clínico com o objetivo de investigar o impacto da acupuntura auricular no estresse, ansiedade e depressão em pacientes com Esclerose Múltipla. No grupo de intervenção, a acupuntura auricular foi aplicada com a fixação de sementes de *Vacaria*, em pontos específicos do pavilhão auricular. No grupo placebo, apenas um esparadrapo sem sementes foi aplicado. Os resultados demonstraram que o grupo que recebeu acupuntura auricular apresentou diminuição significativa nas pontuações médias de estresse, ansiedade e depressão na comparação com o grupo placebo. Diferenças significativas entre os dois grupos após a intervenção e também um mês depois após o estudo foram observadas. Concluiu-se que a acupuntura auricular é técnica segura e eficaz para reduzir o estresse, a ansiedade e a depressão em pacientes com Esclerose Múltipla.

Por fim, ensaio clínico mais recente teve como objetivo avaliar os efeitos antidepressivos da acupuntura auricular em áreas inervadas pelo nervo vago e pelo nervo trigêmeo. O grupo de acupuntura auricular recebeu estimulação, enquanto o grupo de acupuntura auricular simulado recebeu apenas uma simulação de intervenção, onde uma agulha acoplada não penetrava na pele. Ambos os grupos receberam inibidores seletivos da recaptção de serotonina como tratamento convencional. Os resultados mostraram que os pacientes tratados com acupuntura auricular apresentaram redução significativamente maior nas pontuações iniciais da Escala de Depressão de Hamilton ($p = 0,03$) e na Escala de Depressão de Zung ($p = 0,02$), na segunda semana, na comparação com os pacientes que receberam

acupuntura auricular simulada. Nenhum evento adverso foi relatado em nenhum dos grupos. Com base nos achados deste estudo preliminar, a acupuntura auricular demonstrou ter valor no tratamento de pacientes com transtorno depressivo na comparação com o uso isolado de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (135).

Em resumo, os resultados do presente estudo de acupuntura auricular na depressão mostraram diminuição semelhante nos níveis de depressão em comparação com estudos anteriores. As revisões sistemáticas destacaram a eficácia da acupuntura, tanto auricular quanto corporal, no tratamento da depressão, sugerindo benefícios adicionais à terapia convencional. Outros estudos também apontaram os efeitos benéficos da acupuntura auricular em pacientes com depressão pós-AVC, insônia, Esclerose Múltipla e como complemento ao tratamento convencional. Embora sejam necessárias pesquisas mais robustas, os achados sugerem que a acupuntura auricular pode ser considerada opção terapêutica eficaz e segura para a depressão.

7.4 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Este estudo apresenta implicações clínicas relevantes para o tratamento da depressão. A falta de adesão ao tratamento medicamentoso e os riscos associados a determinadas intervenções biológicas, tais como a eletroconvulsoterapia e a estimulação do nervo vago, destacam a necessidade de exploração de métodos seguros e eficazes para o tratamento da patologia. A acupuntura auricular surge como opção promissora, sendo prática disseminada, acessível e de fácil aplicação. Os resultados deste estudo mostraram que a acupuntura auricular específica, utilizando agulhas semipermanentes, apresentou efeitos positivos no tratamento da depressão, com maior proporção de remissão dos sintomas na comparação à acupuntura auricular não-específica. Essa diferença sugere ganho terapêutico clinicamente significativo, e que, de acordo com dados da literatura, podem ser semelhantes ou superiores aos efeitos benéficos obtidos com medicação e psicoterapia.

Mais ainda, a acupuntura auricular demonstrou-se segura, com baixas taxas de eventos adversos e nenhum evento adverso grave registrado. Os participantes relataram apenas sensibilidade ou dor leve no local de aplicação das agulhas, que foi prontamente monitorada pela equipe de pesquisa. Estes achados fornecem evidências

promissoras de que a acupuntura auricular é abordagem terapêutica relativamente segura para o tratamento da depressão.

As hipóteses sobre os mecanismos de ação da acupuntura auricular, como a estimulação do nervo vago e a normalização da hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, fornecem explicações plausíveis para seus efeitos antidepressivos. Estudos anteriores já haviam destacado o papel do nervo vago no controle do humor e sua relação com a depressão. A acupuntura auricular, ao estimular os nervos aferentes auriculares, pode modular esses circuitos cerebrais relacionados ao humor e à ansiedade, resultando em melhorias nos sintomas depressivos.

Estes resultados têm implicações importantes para a saúde pública, oferecendo uma opção complementar e acessível no tratamento da depressão. Considerando a baixa adesão ao tratamento medicamentoso, os altos custos e a dificuldade de acesso aos tratamentos psicológicos e os riscos associados a outras intervenções biológicas, a acupuntura auricular pode ser opção atraente para pacientes que apresentam contraindicações ou efeitos colaterais dos tratamentos farmacológicos ou que simplesmente rejeitam uso de medicação e/ou psicoterapia. Além disso, os resultados deste estudo podem influenciar a agenda de políticas de saúde coletiva e mental, destacando a importância de ampliar o acesso a tratamentos complementares e preencher eventuais lacunas do tratamento da depressão no país.

7.5 PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES DO ESTUDO

A pesquisa em questão apresenta uma série de pontos fortes e limitações que devem ser considerados ao interpretar seus resultados.

Dentre os pontos fortes, vale destacar que, em primeiro lugar, a nossa pesquisa aborda de forma precisa a seleção de pontos de acupuntura auricular, fornecendo base mais sólida para estudos em larga escala no futuro. Isso é fundamental para garantir a robustez e a confiabilidade dos resultados, além de facilitar comparações com pesquisas subsequentes. Além disso, o estudo incluiu período de estudo mais longo, utilizou acupunturistas experientes e agulhas semipermanentes, que são consideradas mais eficazes na comparação com outros estímulos. A seleção dos pontos de acupuntura foi baseada na Medicina Tradicional Chinesa e em estudos prévios relevantes. O grupo controle recebeu agulhamento em áreas não específicas, e

medidas de cegamento foram implementadas para avaliadores, participantes e estatístico. A randomização central, conduzida por um estatístico independente, e a ocultação da alocação utilizando envelopes opacos e selados foram adotadas, seguindo padrões internacionalmente reconhecidos como o padrão ouro. Importante mencionar o ineditismo do presente estudo já que, até o momento, após extensa revisão da literatura, não foram encontrados ensaios clínicos randomizados semelhantes que estudaram os efeitos da acupuntura auricular com agulha semipermanente no tratamento da depressão. Portanto, este estudo rigoroso fornece evidências clínicas importantes sobre o papel e o valor da acupuntura auricular como uma terapia integrativa para o tratamento do humor depressivo.

Outro ponto forte do estudo é a padronização do protocolo de acupuntura auricular utilizado. O protocolo é facilmente administrado e pode ser replicado em outros estudos, facilitando a comparação e a reprodução dos resultados. Além disso, a utilização de agulhas semipermanentes de baixo custo, estéreis e descartáveis torna a técnica acessível e viável em diversos contextos clínicos. Essa abordagem é facilmente aprendida em poucas horas e não requer licenciamento adicional, o que facilita sua aplicação e viabiliza sua adoção em larga escala.

O estudo também contribui para a prática clínica, ao levantar novas hipóteses e explorar um protocolo padrão de acupuntura auricular. Essa abordagem pode abrir caminho para futuras pesquisas e melhorar a compreensão do efeito da acupuntura auricular em sintomas depressivos.

No entanto, o estudo também apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. Uma delas é a predominância de mulheres na amostra, o que impossibilitou a detecção de possíveis diferenças de gênero nos resultados. Estudos futuros devem incluir tamanho da amostra e análise estatística que considerem as diferenças de gênero e investiguem os efeitos da acupuntura auricular em homens e mulheres.

Outra limitação é o uso de instrumentos de auto-relato para medir o resultado primário. Embora questionários estruturados tenham sido utilizados, é importante considerar que a variabilidade dentro do indivíduo pode introduzir algum viés nos resultados. Futuros estudos podem buscar critérios mais precisos, como entrevistas psiquiátricas e marcadores biológicos, para avaliar a depressão de forma mais fidedigna. Porém a auto aplicação do instrumento tem como vantagem a privacidade e

a confidencialidade, permitindo que os participantes se sintam mais à vontade para relatar seus sintomas de maneira mais livre, além de colaborar com a redução dos custos e permitir uso em maior número de participantes.

A falta de cegamento dos acupunturistas é outra limitação importante do estudo. Isso pode introduzir um viés de desempenho e afetar os resultados do tratamento. Apesar disso, a equipe foi treinada para seguir um protocolo idêntico, o que minimiza o viés. O tamanho da amostra e a perda de seguimento também são limitações do estudo, contribuindo para aumento do risco de incapacidade de mostrar efeito benéfico do tratamento, mesmo quando ele, de fato, existe. Adicionalmente, a perda de pacientes durante o seguimento limitou as comparações entre os grupos, segundo os diferentes desfechos.

Por fim, o estudo aponta para a existência de um grupo de acupuntura não específica que obteve resultados positivos, levantando a hipótese de que os pontos auriculares não específicos escolhidos podem não ser inertes, como inicialmente esperado. Outra possibilidade é que a estimulação diária nos pontos de acupuntura auricular tenha provocado o fenômeno do "Deqi", que consiste em sensações únicas e é considerado essencial para a eficácia clínica, de acordo com a Medicina Tradicional Chinesa (MTC). Esse fenômeno pode ter contribuído para o efeito observado no grupo não-específico. Além disso, é possível que os resultados positivos tenham sido influenciados por fatores relacionados ao efeito placebo. A inclusão de um terceiro grupo de controle com cuidados de rotina poderia auxiliar na avaliação desses vieses, no entanto, isso resultaria em um aumento drástico no tamanho da amostra.

Em conclusão, a presente pesquisa apresenta pontos fortes, tal como o protocolo padronizado que pode servir de referência para futuros estudos. No entanto, também possui limitações, como a predominância de mulheres na amostra, o uso de instrumentos de auto-relato, a falta de cegamento dos acupunturistas, o tamanho da amostra e a perda de seguimento.

7.6 SUGESTÕES PARA NOVOS ESTUDOS

Com base nos pontos fortes e limitações deste estudo, várias sugestões podem ser feitas para pesquisas futuras na área da acupuntura auricular no tratamento da depressão. Primeiramente, seria interessante realizar estudos em larga escala,

incluindo amostra mais diversificada em termos de gênero, para explorar possíveis diferenças de resposta entre homens e mulheres. Além disso, seria valioso utilizar critérios mais precisos para medir o resultado primário, como entrevistas psiquiátricas e marcadores biológicos, com o intuito de obter avaliação mais objetiva e confiável do diagnóstico de depressão.

Uma sugestão adicional é a realização de estudos com outras técnicas de acupuntura (laseracupuntura, agulhas sistêmicas, dentre outras), com cegamento completo tanto para os acupunturistas quanto para os participantes, garantindo que eles não tenham conhecimento do grupo de tratamento em nenhuma hipótese. No entanto, essa abordagem ajudaria a reduzir o viés de desempenho e forneceria resultados mais confiáveis. Outro aspecto importante é o aumento do tamanho amostral e redução das perdas de seguimento, que possibilitam conclusões robustas. Estas medidas contribuiriam para fortalecer a validade dos estudos e ampliar a compreensão dos efeitos da acupuntura, promovendo maior embasamento científico nessa área de pesquisa.

No que diz respeito ao grupo de acupuntura não específica, seria interessante realizar estudos adicionais para investigar os efeitos e mecanismos desse grupo. Uma abordagem poderia ser a inclusão de um terceiro grupo de controle com cuidados de rotina, com investigação do efeito placebo e dos eventuais fatores associados aos resultados positivos.

Considera-se também a importância de explorar diferentes protocolos de acupuntura auricular, tal como a combinação de pontos auriculares específicos e não específicos, objetivando melhor compreensão da sua eficácia e dos seus mecanismos de ação. Estudos comparativos com outras modalidades de tratamento, como terapia cognitivo-comportamental ou medicação antidepressiva, também poderiam ser realizados para avaliar a eficácia relativa e o potencial de sinergia da acupuntura auricular como complemento a essas abordagens.

Em suma, futuras pesquisas na área da acupuntura auricular no tratamento da depressão podem se beneficiar do protocolo e achados do presente estudo com destaque para superação das limitações aqui identificadas, realização de estudos em larga escala, utilização de critérios mais precisos de avaliação, como marcadores biológicos e entrevista psiquiátrica, exploração de diferentes protocolos de tratamento e comparação da acupuntura auricular com outras modalidades terapêuticas. Estas

investigações podem contribuir para maior entendimento e aprimoramento do uso da acupuntura auricular no tratamento da depressão, uma terapêutica bem aceita tanto pelos pacientes, como pelos profissionais de saúde.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta tese de doutorado de ensaio clínico, o objetivo primário foi estimar a eficácia da acupuntura auricular na redução dos sintomas depressivos, comparados aos cuidados habituais e acupuntura auricular não específica, após três meses da inclusão dos participantes. Os objetivos específicos incluíram a estimativa da eficácia da acupuntura auricular na redução de sintomas depressivos após quatro e seis semanas da inclusão, bem como a remissão dos sintomas após quatro, seis semanas e três meses da inclusão. Além disso, foram comparados os escores de depressão ao longo do estudo e foi avaliada a ocorrência de eventos e efeitos adversos relacionados à acupuntura auricular.

Os resultados obtidos neste ensaio clínico randomizado piloto indicaram que, após três meses da randomização, não houve diferença estatisticamente significativa na redução da pontuação do PHQ-9 entre o grupo de acupuntura auricular específica e o grupo de acupuntura auricular não-específica. No entanto, foram observadas maiores proporções de recuperação e remissão da depressão no grupo de acupuntura auricular específica com quatro e seis semanas, e uma diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de acupuntura auricular específica na remissão dos sintomas após três meses. As medianas dos escores de depressão reduziram em ambos os grupos, sem diferenças estatisticamente significativas.

Os resultados indicam um efeito positivo para o grupo de acupuntura auricular específica, mas o tamanho da amostra do estudo piloto pode ter limitado o poder estatístico para detectar diferenças significativas. Importante, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de eventos e efeitos adversos, evidenciando a segurança da prática.

Os pontos fortes deste estudo incluem a seleção precisa dos pontos de acupuntura auricular de acordo com a Medicina Tradicional Chinesa e os avanços científicos, a utilização de agulhas semipermanentes e o rigor metodológico adotado. O protocolo de tratamento de acupuntura auricular utilizado foi padronizado; é facilmente replicável e demonstrou eficácia na remissão dos sintomas depressivos. Os resultados fornecem evidências clínicas importantes sobre o papel e o valor da acupuntura auricular como uma terapia complementar para o tratamento do humor depressivo.

No entanto, o estudo também apresenta algumas limitações que devem ser consideradas. A predominância de mulheres na amostra impossibilitou a detecção de possíveis diferenças de gênero nos resultados. O uso de instrumentos de auto-relato para medir o resultado primário também pode introduzir viés nos resultados. A falta de cegamento dos acupunturistas e o tamanho da amostra limitado são outras limitações importantes. Além disso, a presença de um grupo de acupuntura auricular não específica com resultados positivos indica a necessidade de investigar melhor os mecanismos de ação e os efeitos inespecíficos associados à acupuntura auricular.

Considerando as características e desafios da pesquisa em acupuntura auricular no tratamento da depressão, sugere-se que estudos futuros abordem algumas questões importantes. Primeiramente, é recomendado explorar uma amostra mais diversificada em termos de gênero, a fim de obter resultados que reflitam a eficácia da acupuntura auricular em diferentes populações. Além disso, é crucial utilizar critérios mais precisos para medir o resultado primário, garantindo uma avaliação mais objetiva dos efeitos do tratamento, como marcadores biológicos e entrevista psiquiátrica. Para minimizar possíveis vieses, a adoção de cegamento completo, tanto para os acupunturistas quanto para os participantes, deve ser considerada.

Outras sugestões para pesquisas futuras envolvem a investigação dos efeitos e mecanismos do grupo de acupuntura não específica, a exploração de diferentes protocolos de acupuntura auricular e a comparação da eficácia da acupuntura auricular com outras modalidades terapêuticas disponíveis. Essas abordagens contribuiriam para compreensão mais abrangente dos efeitos da acupuntura auricular no tratamento da depressão e forneceriam dados comparativos relevantes para a tomada de decisão clínica.

Em conclusão, este estudo apresentou evidências preliminares que indicam que a acupuntura auricular específica pode ter efeitos positivos no tratamento da depressão, resultando em uma maior proporção de remissão dos sintomas após três meses de acompanhamento. Embora promissores, esses resultados devem ser interpretados com cautela, e são necessários estudos futuros com amostras maiores e seguimento mais longo para confirmar esses achados e investigar de forma mais aprofundada os mecanismos subjacentes aos efeitos observados. É importante reconhecer que a pesquisa em acupuntura auricular possui pontos fortes significativos, mas também apresenta limitações que devem ser levadas em consideração. O balanço destes

aspectos deve nortear futuras pesquisas, contribuindo para o avanço do conhecimento na área da acupuntura auricular no contexto da saúde mental

9 CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos neste estudo, pode-se concluir que, após três meses da inclusão dos participantes, não foi observada diferença estatisticamente significativa na redução dos sintomas depressivos entre os grupos (58,3% versus 43,5%, $p=0,387$). No entanto, o grupo submetido à acupuntura auricular específica apresentou proporções maiores de recuperação e remissão da depressão nas avaliações de 4 e 6 semanas, e uma diferença estatisticamente significativa foi observada na remissão dos sintomas após 3 meses (45,8% versus 13,0%, $p=0,024$). Além disso, não foram observadas diferenças significativas nas taxas de eventos e efeitos adversos entre os grupos, nenhum evento adverso grave ocorreu, e na adivinhação da alocação, o que demonstra a segurança da intervenção e qualidade do cegamento do estudo.

EQUIPE DE PESQUISA

NOME	AFILIAÇÃO	FUNÇÃO
Alexandre Faisal Cury	Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Brasil	Líder do comitê de direção do estudo
Ana Elise Machado Ribeiro Silotto	Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Brasil	Coleta de dados
Artur Heps	Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Brasil	Coleta de dados
Daniel Maurício de Oliveira Rodrigues	Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Brasil Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Brasil.	Investigador principal
Gabriela Chaves Reis	Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Brasil.	Equipe de divulgação, recrutamento e apoio na coleta de dados.
Beatriz Inez Dalsasso	Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Brasil.	Equipe de divulgação, recrutamento e apoio na coleta de dados.
Joana Loudes Lawless	Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Brasil.	Equipe de divulgação, recrutamento e apoio na coleta de dados.

Isabel Transferetti Pose	Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, Brasil.	Equipe de divulgação, recrutamento e apoio na coleta de dados.
Maria Eduarda Antunes	Contratado externo	Equipe de monitoramento e gestão dos dados
Mariana Cabral Schveitzer	Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – Brazil	Pesquisadora colaborador
Nathalia Martins Pereira Sanches	Contratado externo	Psiquiatra
Paulo Rossi Menezes	Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo - Brasil	Pesquisador colaborador
Pedro Henrique de Mesquita Pacheco	Contratado externo	Estatístico
Roberto Ferreira	Contratado externo	Equipe de monitoramento e gestão dos dados

FONTE DE FINANCIAMENTO

Financiamento/Apoio: Auxílio Regular - processo: 2018/8117469-5, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP). A pesquisa também envolveu estudantes de graduação participantes de iniciação científica, vinculados à Bolsa de Pesquisa nos termos do Artigo 171 da Secretaria de Educação do Governo de Santa Catarina, Brasil.

Papel do Financiador/Patrocinador: Os financiadores não tiveram papel no desenho e condução do estudo; coleta, gestão, análise e interpretação dos dados; preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; e decisão de submeter o manuscrito para publicação.

REFERÊNCIAS

1. Thombs BD, Bonardi O, Rice DB, Boruff JT, Azar M, He C, et al. Curating evidence on mental health during COVID-19: A living systematic review. *J Psychosom Res* [Internet]. 1º de junho de 2020 [citado 2 de agosto de 2023];133:110113. Disponível em: [/pmc/articles/PMC7185913/](#)
2. Marchi M, Grenzi P, Serafini V, Capoccia F, Rossi F, Marrino P, et al. Psychiatric symptoms in Long-COVID patients: a systematic review. *Front Psychiatry* [Internet]. 21 de junho de 2023 [citado 30 de julho de 2023];14. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10320160/](#)
3. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* [Internet]. 1º de outubro de 2020 [citado 30 de julho de 2023];89:531–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32485289/>
4. Kawohl W, Nordt C. COVID-19, unemployment, and suicide. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 1º de maio de 2020 [citado 30 de julho de 2023];7(5):389–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353269/>
5. García-Lara RA, Suleiman-Martos N, Membrive-Jiménez MJ, García-Morales V, Quesada-Caballero M, Guisado-Requena IM, et al. Prevalence of Depression and Related Factors among Patients with Chronic Disease during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* [Internet]. 1º de dezembro de 2022 [citado 30 de julho de 2023];12(12). Disponível em: [/pmc/articles/PMC9777242/](#)
6. World mental health report: Transforming mental health for all [Internet]. [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>
7. Beck A, Alford B. *Depressão: causas e tratamento*. 2º ed. Porto Alegre: ArtMed; 2011.
8. World Health Organization. *Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates*. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>. Genebra: World Health Organization; 2017.
9. Mental health [Internet]. [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/mental-health#tab=tab_1
10. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 1º de fevereiro de 2022 [citado 30 de julho de 2023];9(2):137–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35026139/>
11. Prevalence of Depression Among Adults Aged 20 and Over: United States, 2013-2016 - PubMed [Internet]. [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29638213/>

12. Guo N, Robakis T, Miller C, Butwick A. Prevalence of Depression Among Women of Reproductive Age in the United States. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2018 [citado 30 de julho de 2023];131(4):671–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29528926/>
13. “Depression: let’s talk” says WHO, as depression tops list of causes of ill health [Internet]. [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>
14. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5. Porto Alegre: ArtMed; 2014.
15. Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BAA, Penninx BWJH, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* [Internet]. 2014 [citado 30 de julho de 2023];19(7):791–800. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23958957/>
16. Bus BAA, Molendijk ML, Tendolkar I, Penninx BWJH, Prickaerts J, Elzinga BM, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. *Mol Psychiatry* [Internet]. 30 de maio de 2015 [citado 30 de julho de 2023];20(5):602–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25155878/>
17. Irwin MR, Miller AH. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery. *Brain Behav Immun* [Internet]. maio de 2007 [citado 30 de julho de 2023];21(4):374–83. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17360153/>
18. Raison CL, Capuron L, Miller AH. Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol* [Internet]. janeiro de 2006 [citado 30 de julho de 2023];27(1):24–31. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16316783/>
19. Simon NM, McNamara K, Chow CW, Maser RS, Papakostas GI, Pollack MH, et al. A detailed examination of cytokine abnormalities in Major Depressive Disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. março de 2008 [citado 30 de julho de 2023];18(3):230–3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17681762/>
20. Barlow D, Durand M. *Psicopatologia: uma abordagem integrada*. São Paulo: Cengage Learning; 2008.
21. American Psychiatric Association. *Diretrizes para o tratamento de transtornos psiquiátricos: compêndio 2006*. Porto Alegre: ArtMed; 2008.
22. Cramer JA, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv* [Internet]. 1998 [citado 30 de julho de 2023];49(2):196–201. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9575004/>

23. de Fátima Cunha M, de Cássia Gandini R. Adesão e não-adesão ao tratamento farmacológico para depressão. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* [Internet]. julho de 2009 [citado 30 de julho de 2023];25(3):409–18. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/TNvpPTvvbbnYcMqVzYbWcpS/>
24. Sackeim HA, Rush AJ, George MS, Marangell LB, Husain MM, Nahas Z, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depression: efficacy, side effects, and predictors of outcome. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2001 [citado 30 de julho de 2023];25(5):713–28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11682255/>
25. Moksnes KM, Ilnes SO. Electroconvulsive therapy – efficacy and side-effects. *Tidsskrift for Den norske legeforening* [Internet]. 16 de dezembro de 2010 [citado 30 de julho de 2023];130(24):2460–4. Disponível em: <https://tidsskriftet.no/en/2010/12/electroconvulsive-therapy-efficacy-and-side-effects>
26. Shiozawa P, da Silva ME, de Carvalho TC, Cordeiro Q, Brunoni AR, Fregni F. Transcutaneous vagus and trigeminal nerve stimulation for neuropsychiatric disorders: a systematic review. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2014 [citado 30 de julho de 2023];72(7):542–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25054988/>
27. Carreno FR, Frazer A. The Allure of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation as a Novel Therapeutic Modality. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 de fevereiro de 2016 [citado 30 de julho de 2023];79(4):260–1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26796874/>
28. Wu C, Liu P, Fu H, Chen W, Cui S, Lu L, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 1º de dezembro de 2018 [citado 31 de julho de 2023];97(52). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30593183/>
29. De Matos e Souza FG. Tratamento da depressão. *Brazilian Journal of Psychiatry* [Internet]. 1999 [citado 30 de julho de 2023];21(SUPPL. 1):18–23. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/t79BpmNTfSCMGW8KPsKwXMj/abstract/?lang=pt>
30. Luiz MT. Cultura contemporânea e medicinas alternativas: novos paradigmas em saúde no fim do século XX. *Physis: Revista de Saúde Coletiva* [Internet]. junho de 1997 [citado 30 de julho de 2023];7(1):13–43. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/physis/a/x6Kp5YcKcK9cK4y4QxSckSx/>
31. World Health Organization. WHO Traditional Medicine Strategy 2014-2023. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>. Genebra: World Health Organization; 2013.

32. World Health Organization. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/312342>. Geneva: World Health Organization; 2019.
33. Harris PE, Cooper KL, Relton C, Thomas KJ. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use by the general population: a systematic review and update. *Int J Clin Pract* [Internet]. outubro de 2012 [citado 30 de julho de 2023];66(10):924–39. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22994327/>
34. Peltzer K, Pengpid S. Prevalence and Determinants of Traditional, Complementary and Alternative Medicine Provider Use among Adults from 32 Countries. *Chin J Integr Med* [Internet]. 1º de agosto de 2018 [citado 30 de julho de 2023];24(8):584–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28028721/>
35. Faisal-Cury A, Rodrigues DM de O. Prevalence and Associated Factors with Traditional, Complementary and Integrative Medicine in Brazil: A Population-Based Study. *SSRN Electronic Journal* [Internet]. 23 de fevereiro de 2022 [citado 30 de julho de 2023]; Disponível em: <https://papers.ssrn.com/abstract=4037178>
36. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Portaria amplia oferta de PICS. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Saúde da Família. Relatório de Monitoramento Nacional das Práticas Integrativas e Complementares nos Sistemas de Informação em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2020.
39. Sabbag SHF, Nogueira BMR, Callis ALL De, Leite-Mor ACMB, Portella CFS, Antonio R de L, et al. Origem e desenvolvimento da Naturologia no Brasil: aspectos conceituais, históricos e políticos. *Cad naturol terap complem* [Internet]. 19 de outubro de 2017 [citado 30 de julho de 2023];6(11):59–68. Disponível em: <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CNTC/article/view/5493/3285>
40. About us | Cochrane Complementary Medicine [Internet]. [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: <https://cam.cochrane.org/>
41. Pun J, Chor W. Use of Questioning between Traditional Chinese Medicine Practitioners and Patients to Realize TCM Philosophy: Holism, Five Elements and Yin-Yang in the Context of Doctor-Patient Communication. *Health Commun* [Internet]. 2022 [citado 30 de julho de 2023];37(2):163–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019846/>

42. Maciocia G. Diagnóstico na medicina chinesa, um guia geral. São Paulo: Roca; 2005.
43. Chen P, Zhang J, Wang C, Chai Y hui, Wu A guo, Huang N yu, et al. The pathogenesis and treatment mechanism of Parkinson's disease from the perspective of traditional Chinese medicine. *Phytomedicine* [Internet]. 1º de junho de 2022 [citado 30 de julho de 2023];100. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35338993/>
44. Chung S, Cha S, Lee SY, Park JH, Lee S. The five elements of the cell. *Integr Med Res* [Internet]. dezembro de 2017 [citado 2 de agosto de 2023];6(4):452–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29296573/>
45. WHO international standard terminologies on traditional Chinese medicine [Internet]. [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240042322>
46. O'Brien K, Weber D. Insomnia in Chinese Medicine: The Heart of the Matter. *J Altern Complement Med* [Internet]. 1º de setembro de 2016 [citado 30 de julho de 2023];22(9):684–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27526331/>
47. Ju D, Liu M, Zhao H, Wang J, Ju D, Liu M, et al. Mechanisms of “kidney governing bones” theory in traditional Chinese medicine. *Front Med* [Internet]. 9 de outubro de 2014 [citado 30 de julho de 2023];8(3):389–93. Disponível em: <https://journal.hep.com.cn/fmd/EN/abstract/abstract11218.shtml>
48. The paradox of the unity and duality of the kidneys according to Chinese medicine: kidney essence, yin, yang, qi, the mingmen--their origins, relationships, functions and manifestations - PubMed [Internet]. [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10729971/>
49. Maciocia G. Os fundamentos da medicina chinesa. 3º ed. São Paulo: Roca; 2017.
50. Rodrigues DM de O. Medicina tradicional chinesa: contextualização e utilização no ocidente. *Cadernos de Naturologia e Terapias Complementares* [Internet]. 19 de outubro de 2015 [citado 30 de julho de 2023];4(7):9–10. Disponível em: <https://portaldeperiodicos.animaeducacao.com.br/index.php/CNTC/article/view/5479>
51. Macpherson H, Elliot B, Hopton A, Lansdown H, Richmond S. Acupuncture for Depression: Patterns of Diagnosis and Treatment within a Randomised Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013 [citado 30 de julho de 2023];2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3712236/>
52. World Health Organization. Benchmarks for training in traditional /complementary and alternative medicine: benchmarks for training in traditional Chinese medicine. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44353>. Genebra: World Health Organization; 2010.
53. Dal Mas WD. Acupuntura auricular na doutrina brasileira. São Paulo: Roca; 2004.

54. Hou PW, Hsu HC, Lin YW, Tang NY, Cheng CY, Hsieh CL. The History, Mechanism, and Clinical Application of Auricular Therapy in Traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2015 [citado 30 de julho de 2023];2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26823672/>
55. La Marca R, Nedeljkovic M, Yuan L, Maercker A, Ehlert U. Effects of auricular electrical stimulation on vagal activity in healthy men: evidence from a three-armed randomized trial. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2010 [citado 30 de julho de 2023];118(8):537–46. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19895369/>
56. Peuker ET, Filler TJ. The nerve supply of the human auricle. *Clin Anat* [Internet]. 2002 [citado 30 de julho de 2023];15(1):35–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11835542/>
57. Corrêa HP, Moura C de C, Azevedo C, Bernardes MFVG, Mata LRFP da, Chianca TCM. Efeitos da auriculoterapia sobre o estresse, ansiedade e depressão em adultos e idosos: revisão sistemática. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [Internet]. 26 de outubro de 2020 [citado 30 de julho de 2023];54:e03626. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/dKhpmwWtWBsLTRvXHNS6Hkh>
58. Kreuzer PM, Landgrebe M, Resch M, Husser O, Schecklmann M, Geisreiter F, et al. Feasibility, safety and efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation in chronic tinnitus: an open pilot study. *Brain Stimul* [Internet]. 1º de setembro de 2014 [citado 30 de julho de 2023];7(5):740–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24996510/>
59. Kraus T, Hösl K, Kiess O, Schanze A, Kornhuber J, Forster C. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm (Vienna)* [Internet]. novembro de 2007 [citado 30 de julho de 2023];114(11):1485–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17564758/>
60. Fang J, Rong P, Hong Y, Fan Y, Liu J, Wang H, et al. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Default Mode Network in Major Depressive Disorder. *Biol Psychiatry* [Internet]. 15 de fevereiro de 2016 [citado 30 de julho de 2023];79(4):266–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25963932/>
61. Jonas WB, Bellanti DM, Paat CF, Boyd CC, Duncan A, Price A, et al. A Randomized Exploratory Study to Evaluate Two Acupuncture Methods for the Treatment of Headaches Associated with Traumatic Brain Injury. *Med Acupunct* [Internet]. 6 de junho de 2016 [citado 30 de julho de 2023];28(3):113. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/283113/>
62. Sun M, Lu Q, Zeng X, Bian X. [Acupressure combined with press needles for prevention of gastroscopy-induced nausea and vomiting]. *Zhongguo Zhen Jiu* [Internet]. 12 de novembro de

- 2016 [citado 30 de julho de 2023];36(11):1131–4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231294/>
63. Kurebayashi LFS, da Silva MJP. Eficácia da auriculoterapia chinesa para o estresse em equipe de enfermagem: ensaio clínico randomizado. *Rev Lat Am Enfermagem* [Internet]. 2014 [citado 30 de julho de 2023];22(3):371–8. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rlae/a/DZLmMYDdZ8pfTzyDqHjwF3d/?lang=pt>
64. [Clinical observation of depression after breast cancer operation treated with auricular point sticking therapy] - PubMed [Internet]. [citado 31 de julho de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26255515/>
65. Set T, Cayir Y, Guven Pirim AB. Effects of ear acupuncture therapy for obesity on the depression of obese women. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society* [Internet]. 1º de outubro de 2014 [citado 30 de julho de 2023];32(5):427–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25098839/>
66. Leung MCP, Yip KK, Ho YS, Siu FKW, Li WC, Garner B. Mechanisms underlying the effect of acupuncture on cognitive improvement: a systematic review of animal studies. *J Neuroimmune Pharmacol* [Internet]. 2014 [citado 30 de julho de 2023];9(4):492–507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24903518/>
67. Fu W Bin, Fan L, Zhu XP, He Q, Wang L, Zhuang LX, et al. Depressive neurosis treated by acupuncture for regulating the liver--a report of 176 cases. *J Tradit Chin Med* [Internet]. 2009 [citado 30 de julho de 2023];29(2):83–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19663089/>
68. Favre-Félix J, Laurent V, Branche P, Huissoud C, Raffin M, Pradat P, et al. Auricular Acupuncture for Preoperative Anxiety in Parturient Women with Scheduled Cesarean Section: A Randomized Placebo-Controlled Blind Study. *Journal of integrative and complementary medicine* [Internet]. 1º de julho de 2022 [citado 30 de julho de 2023];28(7):569–78. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35394895/>
69. Afrasiabi J, McCarty R, Hayakawa J, Barrows J, Lee K, Plouffe N, et al. Effects of Acupuncture and Acupressure on Burnout in Health Care Workers: A Randomized Trial. *J Trauma Nurs* [Internet]. 2021 [citado 30 de julho de 2023];28(6):350–62. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34766929/>
70. King HC, Spence DL, Hickey AH, Sargent P, Elesh R, Connelly CD. Auricular acupuncture for sleep disturbance in veterans with post-traumatic stress disorder: a feasibility study. *Mil Med* [Internet]. 1º de maio de 2015 [citado 30 de julho de 2023];180(5):582–90. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25939115/>

71. Kurebayashi LFS, Gnatta JR, Borges TP, Silva MJP da. Avaliação diagnóstica da Medicina Tradicional Chinesa dos sintomas de estresse tratados pela auriculoterapia: ensaio clínico. *Revista Eletrônica de Enfermagem* [Internet]. 31 de março de 2014 [citado 30 de julho de 2023];16(1):68–76. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/fen/article/view/20167>
72. Cha NH, Park YK, Sok SR. Effects of Auricular Acupressure Therapy on Stress and Sleep Disturbance of Middle-Aged Women in South Korea. *Holist Nurs Pract* [Internet]. 2017 [citado 30 de julho de 2023];31(2):102–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28181975/>
73. Kessler RC, Soukup J, Davis RB, Foster DF, Wilkey SA, Van Rompay MI, et al. The use of complementary and alternative therapies to treat anxiety and depression in the United States. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2001 [citado 30 de julho de 2023];158(2):289–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11156813/>
74. Jorm AF, Korten AE, Jacomb PA, Christensen H, Rodgers B, Pollitt P. “Mental health literacy”: a survey of the public’s ability to recognise mental disorders and their beliefs about the effectiveness of treatment. *Med J Aust* [Internet]. 17 de fevereiro de 1997 [citado 30 de julho de 2023];166(4):182–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9066546/>
75. Jorm AF, Medway J, Christensen H, Korten AE, Jacomb PA, Rodgers B. Public beliefs about the helpfulness of interventions for depression: effects on actions taken when experiencing anxiety and depression symptoms. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. agosto de 2000 [citado 30 de julho de 2023];34(4):619–26. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10954393/>
76. Yang Y, Wen J, Hong J. The Effects of Auricular Therapy for Cancer Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2020 [citado 31 de julho de 2023];2020. Disponível em: </pmc/articles/PMC7267873/>
77. Geib J, Rieger MA, Joos S, Eschweiler GW, Dresler T, Metzger FG. Introduction of auricular acupuncture in elderly patients suffering from major depression: protocol of a mixed methods feasibility study. *Biomed Res Int* [Internet]. 2015 [citado 30 de julho de 2023];2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25954756/>
78. White A, Hayhoe S, Hart A, Ernst E. Survey of adverse events following acupuncture (SAFA): a prospective study of 32,000 consultations. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society* [Internet]. 2001 [citado 30 de julho de 2023];19(2):84–92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11829164/>
79. MacPherson H, Thomas K, Walters S, Fitter M. The York acupuncture safety study: prospective survey of 34 000 treatments by traditional acupuncturists. *BMJ* [Internet]. 1º de setembro de 2001 [citado 30 de julho de 2023];323(7311):486–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11532841/>

80. Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, et al. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI--a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One* [Internet]. 9 de abril de 2012 [citado 30 de julho de 2023];7(4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22496739/>
81. Liu P, Qin W, Zhang Y, Tian J, Bai L, Zhou G, et al. Combining spatial and temporal information to explore function-guide action of acupuncture using fMRI. *J Magn Reson Imaging* [Internet]. julho de 2009 [citado 30 de julho de 2023];30(1):41–6. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19557845/>
82. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry* [Internet]. 8 de agosto de 2015 [citado 30 de julho de 2023];78(4):224. Disponível em: </pmc/articles/PMC4524294/>
83. Smith CA, Armour M, Lee MS, Wang LQ, Hay PJ. Acupuncture for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 4 de março de 2018 [citado 30 de julho de 2023];2018(3). Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004046.pub4/full>
84. Browner W, Newman T, Hulley S. Estimando o tamanho da amostra e o poder estatístico: aplicações e exemplos. Em: Huller SG, organizador. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 3º ed Porto Alegre: ArtMed; 2008.
85. Santos IS, Tavares BF, Munhoz TN, Almeida LSP de, Silva NTB da, Tams BD, et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cad saúde pública* [Internet]. agosto de 2013 [citado 30 de julho de 2023];29(8):1533–43. Disponível em: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2013001200006
86. Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care* [Internet]. 2004 [citado 30 de julho de 2023];42(12):1194–201. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15550799/>
87. Ell K, Unützer J, Aranda M, Gibbs NE, Lee PJ, Xie B. Managing depression in home health care: a randomized clinical trial. *Home Health Care Serv Q* [Internet]. 2007 [citado 30 de julho de 2023];26(3):81–104. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17804354/>
88. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2001 [citado 30 de julho de 2023];16(9):606–13. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11556941/>
89. Yates Coley R, Boggs JM, Beck A, Hartzler AL, Simon GE. Defining Success in Measurement-Based Care for Depression: A Comparison of Common Metrics. *Psychiatr Serv* [Internet]. 1º de abril de

- 2020 [citado 30 de julho de 2023];71(4):312–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31847739/>
90. Focks C. Atlas de acupuntura: com sequência de fotos e ilustrações, textos didáticos e indicações clínicas. Barueri: Manole; 2005.
91. [Comparative study on effects between electroacupuncture and auricular acupuncture for methamphetamine withdrawal syndrome] - PubMed [Internet]. [citado 30 de julho de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24843957/>
92. Zhang CS, Yang AW, Zhang AL, May BH, Xue CC. Sham Control Methods Used in Ear-Acupuncture/Ear-Acupressure Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Journal of Alternative and Complementary Medicine* [Internet]. 3 de março de 2014 [citado 31 de julho de 2023];20(3):147. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3948482/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24843957/)
93. Prado JM do. Aplicação da acupuntura auricular verdadeira e sham no tratamento do estresse em enfermeiros. [São Paulo]: Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo; 2014.
94. Dincer F, Linde K. Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture--a review. *Complement Ther Med* [Internet]. 2003 [citado 30 de julho de 2023];11(4):235–42. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15022656/>
95. Zhong LLD, Kun W, Lam TF, Zhang SP, Yang JJ, Ziea TC, et al. The combination effects of body acupuncture and auricular acupressure compared to sham acupuncture for body weight control: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 25 de julho de 2016 [citado 31 de julho de 2023];17(1). Disponível em: [/pmc/articles/PMC4960666/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27044444/)
96. Kwon OS, Kim J, Choi KH, Ryu Y, Park JE. Trends in deqi research: a text mining and network analysis. *Integr Med Res*. 1º de setembro de 2018;7(3):231–7.
97. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 12 de setembro de 2006 [citado 30 de julho de 2023];31(9):1841–53. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16794566/>
98. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* [Internet]. janeiro de 2006 [citado 30 de julho de 2023];163(1):28–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16390886/>
99. Cuijpers P, Karyotaki E, Ciharova M, Miguel C, Noma H, Furukawa TA. The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and deterioration: A meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 1º de setembro de 2021 [citado 30 de julho de 2023];144(3):288–99. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34107050/>

100. Li MK, Li YJ, Zhang GF, Chen JQ, Zhang JP, Qi J, et al. Acupuncture for ischemic stroke: cerebellar activation may be a central mechanism following Deqi. *Neural Regen Res* [Internet]. 1º de dezembro de 2015 [citado 30 de julho de 2023];10(12):1997–2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26889189/>
101. Zhang Q, Yu LL, Liu SQ, Huang GY, Xu SB, Wang W. Progress of fMRI Research on “Deqi” of Acupuncture and Our Considerations About Further Studies. *Zhen Ci Yan Jiu* [Internet]. 25 de maio de 2018 [citado 31 de julho de 2023];43(5):330–4. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/325997129_Progress_of_fMRI_Research_on_Deqi_of_Acupuncture_and_Our_Considerations_About_Further_Studies
102. Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry* [Internet]. janeiro de 2006 [citado 30 de julho de 2023];163(1):101–8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16390896/>
103. Fernandez E, Salem D, Swift JK, Ramtahal N. Meta-analysis of dropout from cognitive behavioral therapy: Magnitude, timing, and moderators. *J Consult Clin Psychol* [Internet]. 1º de dezembro de 2015 [citado 30 de julho de 2023];83(6):1108–22. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26302248/>
104. Mischoulon D, Brill CD, Ameral VE, Fava M, Yeung AS. A pilot study of acupuncture monotherapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* [Internet]. 10 de dezembro de 2012 [citado 30 de julho de 2023];141(2–3):469–73. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22521855/>
105. de Lorent L, Agorastos A, Yassouridis A, Kellner M, Muhtz C. Auricular Acupuncture Versus Progressive Muscle Relaxation in Patients with Anxiety Disorders or Major Depressive Disorder: A Prospective Parallel Group Clinical Trial. *J Acupunct Meridian Stud* [Internet]. 1º de agosto de 2016 [citado 30 de julho de 2023];9(4):191–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27555224/>
106. Tan JY, Molassiotis A, Wang T, Suen LKP. Adverse Events of Auricular Therapy: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2014 [citado 30 de julho de 2023];2014. Disponível em: [/pmc/articles/PMC4241563/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/254441563/)
107. Liu J, Qin W, Guo Q, Sun J, Yuan K, Dong M, et al. Divergent neural processes specific to the acute and sustained phases of verum and SHAM acupuncture. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* [Internet]. 1º de janeiro de 2011 [citado 30 de julho de 2023];33(1):33–40. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmri.22393>
108. Zhang J, Wu X, Nie D, Zhuo Y, Li J, Hu Q, et al. Magnetic Resonance Imaging Studies on Acupuncture Therapy in Depression: A Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 20 de

- agosto de 2021 [citado 31 de julho de 2023];12:670739. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8417590/](#)
109. Yang NN, Lin LL, Li YJ, Li HP, Cao Y, Tan CX, et al. Potential Mechanisms and Clinical Effectiveness of Acupuncture in Depression. *Curr Neuropharmacol* [Internet]. 19 de julho de 2022 [citado 31 de julho de 2023];20(4):738–50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35168522/>
 110. Rong PJ, Zhao JJ, Li YQ, Litscher D, Li S yuan, Gaischek I, et al. Auricular acupuncture and biomedical research--A promising Sino-Austrian research cooperation. *Chin J Integr Med* [Internet]. 1º de dezembro de 2015 [citado 30 de julho de 2023];21(12):887–94. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26631173/>
 111. Fernández-Hernando D, Fernández-de-las-Peñas C, Pareja-Grande JA, García-Esteo FJ, Mesa-Jiménez JA. Management of auricular transcutaneous neuromodulation and electro-acupuncture of the vagus nerve for chronic migraine: a systematic review. *Front Neurosci* [Internet]. 15 de junho de 2023 [citado 30 de julho de 2023];17. Disponível em: [/pmc/articles/PMC10309039/](#)
 112. Shuchman M. Approving the vagus-nerve stimulator for depression. *N Engl J Med* [Internet]. 19 de abril de 2007 [citado 30 de julho de 2023];356(16):1604–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17442903/>
 113. Mohr P, Rodriguez M, Slavíčková A, Hanka J. The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in depression. *Neuropsychobiology* [Internet]. julho de 2011 [citado 30 de julho de 2023];64(3):170–81. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21811087/>
 114. Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* [Internet]. 24 de setembro de 2002 [citado 30 de julho de 2023];59(6 Suppl 4). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12270962/>
 115. Redgrave J, Day D, Leung H, Laud PJ, Ali A, Lindert R, et al. Safety and tolerability of Transcutaneous Vagus Nerve stimulation in humans; a systematic review. *Brain Stimul* [Internet]. 1º de novembro de 2018 [citado 30 de julho de 2023];11(6):1225–38. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30217648/>
 116. Le J jing, Yi T, Qi L, Li J, Shao L, Dong JC. Electroacupuncture regulate hypothalamic-pituitary-adrenal axis and enhance hippocampal serotonin system in a rat model of depression. *Neurosci Lett* [Internet]. 26 de fevereiro de 2016 [citado 30 de julho de 2023];615:66–71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26773866/>
 117. Liu RP, Fang JL, Rong PJ, Zhao Y, Meng H, Ben H, et al. Effects of Electroacupuncture at Auricular Concha Region on the Depressive Status of Unpredictable Chronic Mild Stress Rat Models. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013 [citado 30 de julho de 2023];2013. Disponível em: [/pmc/articles/PMC3570937/](#)

118. Fan JQ, Lu WJ, Tan WQ, Liu X, Wang YT, Wang NB, et al. Effectiveness of Acupuncture for Anxiety Among Patients With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open* [Internet]. 21 de setembro de 2022 [citado 30 de julho de 2023];5(9):E2232133. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36129711/>
119. Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ, et al. Acupuncture for Chronic Pain: Update of an Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pain* [Internet]. 1º de maio de 2018 [citado 30 de julho de 2023];19(5):455–74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29198932/>
120. Birch S, Lee MS, Kim TH, Alraek T. On defining acupuncture and its techniques: A commentary on the problem of sham. *Integr Med Res* [Internet]. 1º de junho de 2022 [citado 30 de julho de 2023];11(2):100834. Disponível em: </pmc/articles/PMC8790499/>
121. Appleyard I, Lundeberg T, Robinson N. Should systematic reviews assess the risk of bias from sham–placebo acupuncture control procedures? *Eur J Integr Med*. 1º de abril de 2014;6(2):234–43.
122. Valiani M, Mansourian M, Ashtari F. The effect of auriculotherapy on stress, anxiety, and depression in ms patients: A double blind randomized clinical control trial (parallel design). *Acta Medica Mediterranea*. 2018;34(Specialissue2):561–7.
123. Carter K, Olshan-Perlmutter M, Marx J, Martini JF, Cairns SB. NADA Ear Acupuncture: An Adjunctive Therapy to Improve and Maintain Positive Outcomes in Substance Abuse Treatment. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)* [Internet]. 1º de junho de 2017 [citado 30 de julho de 2023];7(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28621706/>
124. Bergdahl L, Broman JE, Berman AH, Haglund K, Von Knorring L, Markström A. Auricular Acupuncture and Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia: A Randomised Controlled Study. *Sleep Disord* [Internet]. 2016 [citado 30 de julho de 2023];2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27242930/>
125. Chueh KH, Chang CC, Yeh ML. Effects of Auricular Acupressure on Sleep Quality, Anxiety, and Depressed Mood in RN-BSN Students With Sleep Disturbance. *J Nurs Res* [Internet]. 1º de fevereiro de 2018 [citado 30 de julho de 2023];26(1):10–7. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29315203/>
126. Lu CJ, Xiang Y, Xie XL, Xuan ML, He ZH. A randomized controlled single-blind clinical trial on 84 outpatients with psoriasis vulgaris by auricular therapy combined with optimized Yinxieling Formula. *Chin J Integr Med* [Internet]. março de 2012 [citado 30 de julho de 2023];18(3):186–91. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466942/>

127. Armour M, Smith CA, Wang LQ, Naidoo D, Yang GY, Macpherson H, et al. Acupuncture for Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 1º de agosto de 2019 [citado 30 de julho de 2023];8(8). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31370200/>
128. Jiao Y, Han Y, Li X, Fang YG, Liu ZH, Zhou WN, et al. Comparison of Body, Auricular, and Abdominal Acupuncture Treatments for Insomnia Differentiated as Internal Harassment of Phlegm-Heat Syndrome: An Orthogonal Design. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2015 [citado 30 de julho de 2023];2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26640498/>
129. Cheung MC, Chan AS, Yip J. Microcurrent Stimulation at Shenmen Acupoint Facilitates EEG Associated with Sleepiness and Positive Mood: A Randomized Controlled Electrophysiological Study. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2015 [citado 30 de julho de 2023];2015. Disponível em: </pmc/articles/PMC4342064/>
130. Arai YCP, Sakakima Y, Kawanishi J, Nishihara M, Ito A, Tawada Y, et al. Auricular Acupuncture at the “Shenmen” and “Point Zero” Points Induced Parasympathetic Activation. *Evid Based Complement Alternat Med* [Internet]. 2013 [citado 30 de julho de 2023];2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3687596/>
131. Zhang L, Zhong Y, Quan S, Liu Y, Shi X, Li Z, et al. [Acupuncture combined with auricular point sticking therapy for post stroke depression:a randomized controlled trial]. *Zhongguo Zhen Jiu* [Internet]. 12 de junho de 2017 [citado 31 de julho de 2023];37(6):581–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29231496/>
132. Cai HQ, Su SY, Zhang X, Dai Q, Huang M, Lin A. [Effect of auricular acupuncture on reduction of sertraline hydrochloride in patients with depression: a randomized controlled trial]. *Zhongguo Zhen Jiu* [Internet]. 2021 [citado 30 de julho de 2023];41(9):1005–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34491650/>
133. Rodríguez-Mansilla J, González López-Arza MV, Varela-Donoso E, Montanero-Fernández J, González Sánchez B, Garrido-Ardila EM. The effects of ear acupressure, massage therapy and no therapy on symptoms of dementia: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* [Internet]. 14 de julho de 2015 [citado 30 de julho de 2023];29(7):683–93. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25322869/>
134. Bergdahl L, Broman JE, Berman AH, Haglund K, von Knorring L, Markström A. Auricular acupuncture versus cognitive behavioural therapy in the discontinuation of hypnotic drug usage, and treatment effects on anxiety, depression and insomnia symptoms – a randomised controlled study. *Eur J Integr Med*. 1º de dezembro de 2017;16:15–21.
135. Wang H, Liu XR, Wu XJ, He TZ, Miao D, Jiang JF, et al. Additional value of auricular intradermal acupuncture alongside selective serotonin reuptake inhibitors: a single-blinded, randomized,

sham-controlled preliminary clinical study. *Acupuncture in medicine : journal of the British Medical Acupuncture Society* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 30 de julho de 2023];39(6):596–602. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657871/>

APÊNDICE A



TCLE_EficCiaESegura
nADaAcupunt (3) (1).p

APÊNDICÊ B



Quest_Dados_Sociod
emogr.pdf

APÊNDICE C



EVENTO ADVERSO
PDF.pdf

ANEXO A



PB_PARECER_CONS
UBSTANCIADO_CEP_6

ANEXO B



PHQ9_EficCiaESegur
anADaAcupunt (1) (2)