

HONG JIN PAI

Efeitos da Acupuntura sobre os pacientes com asma leve e moderada persistentes: um estudo randomizado, controlado e cruzado

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

Programa de Patologia

Orientador: Prof. Dr. Raymundo Soares de Azevedo Neto

**São Paulo
2013**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pai, Hong Jin

Efeitos da acupuntura sobre os pacientes com asma leve e moderada persistentes :
um estudo randomizado, controlado e cruzado / Hong Jin Pai -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Patologia.

Orientador: Raymundo Soares de Azevedo Neto.

Descritores: 1.Asma 2.Dispneia/prevenção & controle 3.Acupuntura 4.Medicina
tradicional chinesa/psicologia 5.Asma/imunologia 6.Eosinófilos 7.Neutrófilos
8.Macrófagos alveolares 9.Terapia por acupuntura 10.Perfil de impacto da doença
11.Sinais e sintomas respiratórios 12.Sintomas afetivos/imunologia 13.Ensaio clínico
controlado

USP/FM/DBD-416/13

Dedico esse trabalho especialmente ao meu pai, Pai Tien Siang, *in memoriam*, e o **homenageio com um poema.**

Ao Meu Querido Pai,

*Pai, como é difícil te sentir ausente
(Embora sempre o sintamos presente)
Você foi forte, determinado, batalhador,
Um guia para todos nós, nosso real valor.*

*Sua índole correta, modesta,
(Exemplar de pessoa honesta),
Nos ensinou sempre a fazer o bem,
Sem seus conselhos não seríamos ninguém.*

*Pensou sempre no nosso futuro, na nossa união,
Numa família agregada, realidade, não ilusão.
Trabalhou intensamente até o último dia,
Era seu maior prazer, era nossa alegria.*

*Com um ideal sempre inovador,
Foi criativo, alegre, trabalhador.
Construiu o alicerce dos nossos ideais,
Com os quais vivemos hoje ao lado da Mãe.*

Saudades...

Dedico este trabalho:

À minha querida mãe, Pai Chuang Chiu Woe.

Aos meus familiares Li Yan, Marcus Yu Bin Pai, Cristina Yu Wei Pai e Leonardo Yu Lon Pai, aos meus irmãos Pai Hong Sin, Pai Hong Ta e Pai Hong Hui e seus familiares, ao meu tio Chuang Sung Lin e ao meu primo Chuang Tao Kang, que me deram todo apoio, e toda a compreensão e dedicação necessários para a realização desta etapa em minha vida.

Dedico também aos meus queridos professores Wu Tu Hsing, Satiko Tomikawa Imamura e Elda Hirose Pastore.

Aos meus amigos Samuel Abramavicus, Ricardo Y. Yamamoto, Sergio Manoel R. R. Lessa, Motomu Aracava, Pam Wen Lung, Jorge Kioshi Hosomi, Ricardo Morad Bassetto e Roberto Ramos Martins, e às minhas grandes amigas Célia Yunes Portioli Faelli, Chien Hsin Fen (Susan), Eliza Rumiko Iwahashi, João Arthur Ferreira, Carlos Roberto Baba e Esmeralda Suda (in memoriam), que foram grandes incentivadoras desta conquista.

A todos os meus Mestres, que me proporcionaram o conhecimento acumulado ao longo do caminho que percorri.

AGRADECIMENTOS

A Deus que abençoou minha vida permitindo a existência das minhas conquistas, meus sonhos e minhas realizações.

Ao orientador Prof. Dr Raymundo Soares de Azevedo Neto, uma pessoa especial a quem tenho muita gratidão, sempre esteve presente, pronto a me ajudar com seu enorme conhecimento científico e com sua amizade.

Ao Prof. Dr. Chin An Lin, pela paciência, amizade e dedicação, e por ter orientado com sugestões e correções desde o início para a concretização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Milton de Arruda Martins, que proporcionou a mim a oportunidade de uma pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, pelos ensinamentos ao longo desta trajetória e que, gentilmente, me acolheu na Instituição.

Ao Prof. Dr. Luis Biella de Souza Valle, pelos ensinamentos e orientação científica.

Aos colaboradores, Beatriz Saraiva-Romanholo, Cristina Guedes, Francine Maria Almeida, Marcus Yu Bin Pai, Cristina Yu Wei Pai que me auxiliaram na pesquisa e elaboração, sem as quais o trabalho teria sido bem mais árduo e menos produtivo.

Às minhas colaboradoras, Mirian Rodrigues Ueda e Vanderlucia Soares Costa, que me deram grande ajuda na organização do trabalho.

A todos os médicos e funcionários do Centro de Estudo Integrado de Medicina Chinesa e Centro de Acupuntura do Instituto de Ortopedia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio à pesquisa.

Aos pacientes, por me permitirem ajudá-los, e pela lição de vida e pelos ensinamentos que me proporcionaram.

“São todos professores, as pessoas com as quais convivo”.

(A frase do mestre Confúcio)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação.

Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Definição da Asma.....	2
1.2 Epidemiologia da Asma.....	2
1.3 História natural.....	4
1.4 Fisiopatologia da Asma.....	5
1.4.1 Fisiopatogenia.....	5
1.4.2 Inflamação de vias aéreas.....	6
1.5 Diagnóstico e classificação de acordo com o nível de controle.....	9
1.6 Classificação de asma por nível de controle.....	12
1.7 Tratamento de Asma.....	13
1.7.1 Desenvolver a parceria médico/paciente.....	13
1.7.2 Identificar e reduzir a exposição aos fatores de risco.....	14
1.7.3 Avaliar, tratar e monitorar a asma.....	15
1.7.4 Controlar as exacerbações de asma.....	15
1.8 Acupuntura no contexto de tratamento de asma.....	16
2 OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo geral.....	21
2.2 Objetivos específicos.....	21
3 MÉTODOS E CASUÍSTICA	22
3.1 Desenho do estudo.....	23
3.2 Triagem, critérios de inclusão, critérios de exclusão e perfil dos sujeitos de pesquisa.....	24

3.2.1	Triagem.....	24
3.2.2	Critério de inclusão	25
3.2.3	Critério de exclusão	25
3.3	Sequência de Etapas	26
3.4	Métodos de avaliação	31
3.4.1	Diário de sintomas	32
3.4.2	Medida de peak-flow (pico de fluxo expiratório).....	32
3.4.3	Medidas da quantidade de Óxido Nítrico Expirado (NOx)	32
3.4.4	Medidas de Espirometria	34
3.4.5	Citologia de escarro e o escarro induzido (EI)	35
3.4.6	Avaliação da qualidade de vida	36
3.5	Duração do estudo e perdas.....	36
3.6	Análise estatística	37
4	RESULTADOS	38
4.1	Descrição da casuística	39
4.2	Celularidade no escarro induzido.....	44
4.2.1	Avaliação de celularidade do Grupo I	45
4.2.1.1	As Comparações de celularidade do período de inclusão (fase I) com a do período de após aplicação de Acupuntura Real estão descritas nas tabelas 24 a 28.....	46
4.2.1.2	As Comparações de celularidade do período de inclusão (fase I) com a do período de após aplicação de Acupuntura Sham estão descritas nas tabelas 29 a 33.....	47
4.2.2	Avaliação de celularidade do Grupo II.....	48
4.2.2.1	As comparações de celularidade do período de inclusão (fase I) com a do período de após aplicação de Acupuntura Sham estão descritas nas tabelas 34 a 37.	48
4.2.2.2	As comparações de celularidade do período de inclusão (Fase I) com a do período de após aplicação de Acupuntura Sham estão descritas nas tabelas 29 a 33.....	49
4.3	Avaliação de sintomas diários.....	51
4.3.1	Avaliação de sintomas diários do Grupo I.....	51
4.3.2	Avaliação de sintomas diários do Grupo II.....	51
4.4	Análises de espirometria.....	52

4.4.1 Avaliação de espirometria para o Grupo I.....	53
4.4.1.1 As comparações entre os resultados da função pulmonar do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, nas tabelas 47 a 50.	53
4.4.1.2 As comparações entre os resultados da função pulmonar do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, nas tabelas 51 a 54.	54
4.4.2 Avaliação de espirometria para o Grupo II.....	55
4.4.2.1 As comparações entre os resultados da função pulmonar do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II, nas tabelas 55 a 58	55
4.4.2.2 As comparações entre os resultados da função pulmonar do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II, nas tabelas 59 a 62	56
4.5 Avaliação de medida de Pico de Fluxo (<i>Peak-flow</i>) matutino	57
4.5.1 Avaliação de medida de Pico de Fluxo (<i>Peak-flow</i>) matutino para o Grupo I.....	57
4.5.1.1 As comparações entre os resultados da medida de Pico de Fluxo (<i>Peak-flow</i>) matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, na tabela 63.....	57
4.5.1.2 As comparações entre os resultados da medida de Pico de Fluxo (<i>Peak-flow</i>) matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, na tabela 64.....	57
4.5.2 Avaliação de medida de Pico de Fluxo (<i>Peak-flow</i>) matutino para o Grupo II.....	58
4.5.2.1 As comparações entre os resultados da medida de Pico de Fluxo (<i>Peak-flow</i>) matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II, na tabela 65.....	58
4.5.2.2 As comparações entre os resultados da medida de Pico de Fluxo (<i>Peak-flow</i>) matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II, na tabela 66.....	58
4.6 Avaliação de resultado do NO expirado.....	58
4.6.1 Avaliação de resultado do NO expirado para o Grupo I.....	59
4.6.1.1 As comparações entre os resultados da medida de NO expirado do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, na tabela 67.	59
4.6.1.2 As comparações entre os resultados da medida de NO expirado do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, na tabela 68.	59

4.6.2 Avaliação de resultado do NO expirado para o Grupo II.....	59
4.6.2.1 As comparações entre os resultados da medida de NO expirado do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II na tabela 69.....	59
4.6.2.2 As comparações entre os resultados da medida de NO expirado do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II, na tabela 70.....	60
4.7 Avaliação de qualidade de vida	60
4.7.1 Avaliação de qualidade de vida (QQV) de Asma	60
4.7.1.1 Avaliação da Qualidade de Vida em Asma (QQV de Asma) para o Grupo I.....	60
4.7.1.1.1 As comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida em Asma do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, na tabela 71.....	61
4.7.1.1.2 As comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida em Asma do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, na tabela 72.....	61
4.7.1.2 Avaliação de Questionário de Qualidade de Vida em Asma (QQV de Asma) para o Grupo II	62
4.7.1.2.1 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida em Asma do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II, na tabela 73.....	62
4.7.1.2.2 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida em Asma do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II, na tabela 74.....	63
4.7.2 Avaliação da Qualidade de Vida SF-36 (<i>The Short Form 36 Health Survey</i> – Questionário de qualidade de vida resumida 36)	63
4.7.2.1 Avaliação da Qualidade de Vida SF -36 para o Grupo I	63
4.7.2.1.1 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, na tabela 75.....	64
4.7.2.1.2 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham no Grupo I, na tabela 76.....	64
4.7.2.1.3 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 de após aplicação de Acupuntura Real e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, na tabela 77.....	65
4.7.2.2 Avaliação da Qualidade de Vida SF -36 para o Grupo II	65

4.7.2.2.1	Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham no Grupo II, na tabela 78.....	66
4.7.2.2.2	Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real no Grupo II, na tabela 79.....	66
4.7.2.2.3	Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de após aplicação de Acupuntura Sham e os do período de após aplicação de Acupuntura Real no Grupo II, na tabela 80...	67
5	DISCUSSÃO.....	68
5.1	As Características das populações dos dois Grupos I e II	69
5.2	A controvérsia do uso de acupontos reais e Sham	72
5.3	Avaliação de citologia de escarro	73
5.4	Análises de prova de função pulmonar	78
5.5	Avaliação de medida de pico de fluxo máximo (<i>Peak-flow</i>) matutino	79
5.6	Avaliação quantitativa de NO expirado	80
5.7	Avaliação do diário de sintomas	81
5.8	Avaliação de qualidade de vida em asma.....	84
5.9	Avaliação da qualidade de vida SF-36.....	88
6	CONCLUSÃO.....	93
7	ANEXOS.....	95
8	REFERÊNCIAS	122

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AQLQ	<i>Asthma Quality of Life Questionnaire -</i> Questionário de Qualidade de Vida da Asma
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
CEIMEC	Centro de Estudo Integrado de Medicina Chinesa
CRF	<i>Case Report Form</i>
CVF	Capacidade Vital Forçada
ECRHS	<i>European Community Respiratory Health Survey</i>
EI	Escarro induzido
EUA	Estados Unidos da América
FEF	Fluxo Expiratório Forçado
FEF 25-75%	Fluxo Expiratório Forçado de 25% a 75%
CVF ou FVC	Capacidade Vital Forçada
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
GINA	<i>Global Initiatives for Asthma</i>
GM-CSF	Fator de estimulação de colônia de granulócitos macrofágicos
IFN	Interferon
IL	Interleucinas,
IMC	Índice de Massa Corpórea
Índice de Tiffeneau	VEF1/CVF a medida do VEF1 relativa à capacidade vital do indivíduo.
ISAAC	<i>International Survey for Asthma and Allergies in Children</i>
Linfócitos NKT	Linfócitos natural killer T

LTC	Leucotrieno
MAC	Medicina Alternativa e Complementar
NF-kB	Nuclear factor-kappa B
NO	Óxido nítrico
NOx	Óxido Nítrico Expirado
PFE	Pico de fluxo expiratório
PEFR	<i>Peak expiratory flow rate</i>
QQV	Questionário de Qualidade de Vida
QQVA	Questionário de Qualidade de Vida em Asma
Qualidade de Vida SF-36	<i>The Short Form (36) Health Survey</i> - Questionário de qualidade de vida resumida 36
Sham	Simulado
SUS	Sistema Único de Saúde
Th1 (<i>T helper 1</i>)	Produzem citocinas relacionadas principalmente com a defesa mediada por fagocitose contra agentes infecciosos intracelulares, como Interferon-gama (INF- γ), IL-2 e (TNF- α) Fator de Necrose Tumoral alfa
Th2 (<i>T helper 2</i>)	Secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, relacionadas com a produção de anticorpos IgE e reações imunes mediadas por eosinófilos e mastócitos contra alérgenos e helmintos.
TNF	Fator de necrose tumoral
VEF	Volume Expiratório Forçado
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado do primeiro segundo
<i>Washout</i>	<i>Um período sem remédio, neste caso sem acupuntura</i>

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação da gravidade de asma	12
Tabela 2	Níveis de controle de asma – avaliação do controle clínico atual.....	12
Tabela 3	Número dos pacientes dos dois grupos quanto ao mês do início dos tratamentos, apenas nos meses de janeiro e fevereiro houve a diminuição do número de pacientes, por ser período de férias.....	39
Tabela 4	Pacientes que continuaram no estudo até o término do projeto e pacientes que não continuaram (desistência e perda), de acordo com faixa etária.	40
Tabela 5	Pacientes que continuaram no estudo até o término do projeto e pacientes que não continuaram (desistência e perda), de acordo com gênero.....	40
Tabela 6	Discriminação dos períodos em que os pacientes saíram do Grupo I.....	40
Tabela 7	Motivo de desistência do Grupo I.	41
Tabela 8	Discriminação dos períodos em que os pacientes saíram do Grupo II.....	41
Tabela 9	Motivo de desistência do Grupo de Acupuntura II.....	41
Tabela 10	Tempo de duração de asma entre os Grupos I e II ($p > 0,05$)	42
Tabela 11	No Grupo I: Perfil dos voluntários no Grupo I quanto ao uso de medicação e tabagismo	42
Tabela 12	Perfil dos voluntários no Grupo II quanto ao uso de medicação e tabagismo.....	42
Tabela 13	Perfil dos voluntários quanto à natureza de trabalho, em ambiente interno ou externo ($p = 0,759$).....	43
Tabela 14	Testes de comparação de peso entre o Grupo I e o Grupo II.....	43
Tabela 15	Testes de comparação de IMC entre o Grupo I e o Grupo II.....	43

Tabela 16	Distribuição conforme gêneros para os dois grupos: I e II.....	43
Tabela 17	Média e variação de idade dos grupos estudados neste protocolo.....	43
Tabela 18	Celularidade no escarro dos voluntários dos dois grupos: I e II no período de inclusão (fase I)	44
Tabela 19	Comparação de contagem basal de células totais entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (Fase I).....	44
Tabela 20	Comparação de contagem basal de eosinófilos entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (Fase I).....	44
Tabela 21	Comparação de contagem basal de neutrófilos entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (Fase I).....	45
Tabela 22	Comparação de contagem basal de linfócitos entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (Fase I).....	45
Tabela 23	Comparação de contagem basal de macrófagos entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (Fase I).....	45
Tabela 24	Comparação entre a contagem das células totais do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.	46
Tabela 25	Comparação entre a contagem dos eosinófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.	46
Tabela 26	Comparação entre a contagem dos neutrófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.	46
Tabela 27	Comparação entre a contagem dos linfócitos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.	46
Tabela 28	Comparação entre a contagem dos macrófagos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.	47
Tabela 29	Comparação entre a contagem das células totais do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.	47
Tabela 30	Comparação entre a contagem dos eosinófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.	47
Tabela 31	Comparação entre a contagem dos neutrófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.	47

Tabela 32	Comparação entre a contagem dos linfócitos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.	48
Tabela 33	Comparação entre a contagem dos macrófagos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.	48
Tabela 34	Comparação entre a contagem das células totais do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.....	48
Tabela 35	Comparação entre a contagem dos eosinófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.....	49
Tabela 36	Comparação entre a contagem dos neutrófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.....	49
Tabela 37	Comparação entre a contagem dos macrófagos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.....	49
Tabela 38	Comparação a contagem das células totais do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.....	49
Tabela 39	Comparação entre a contagem dos eosinófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.....	50
Tabela 40	Comparação entre a contagem dos neutrófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.....	50
Tabela 41	Comparação entre a contagem dos linfócitos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.....	50
Tabela 42	Comparação entre a contagem dos macrófagos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.....	50
Tabela 43	Comparação entre o resultado de sintomas do período de inclusão e o do período de após a aplicação de Acupuntura Real.....	51
Tabela 44	Comparação entre o resultado de sintomas do período de inclusão e o do período de após a aplicação de Acupuntura Sham.....	51

Tabela 45	Comparação entre o resultado de sintomas do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham.....	52
Tabela 46	Comparação entre o resultado de sintomas do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real.....	52
Tabela 47	Comparação entre o resultado dos FVC do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.....	53
Tabela 48	Comparação entre o resultado dos FEV ₁ do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.....	53
Tabela 49	Comparação entre o resultado dos FEV ₁ /FVC do período de inclusão e o do após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.....	53
Tabela 50	Comparação entre o resultado dos FEF _{25-75%} do período de inclusão e o do após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.....	53
Tabela 51	Comparação entre o resultado dos FVC do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.....	54
Tabela 52	Comparação entre o resultado dos FEV ₁ do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.....	54
Tabela 53	Comparação entre o resultado dos FEV ₁ /FVC do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.....	54
Tabela 54	Comparação entre o resultado dos FEF _{25-75%} do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.....	54
Tabela 55	Comparação entre o resultado do FVC do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.....	55
Tabela 56	Comparação entre o resultado do FEV ₁ do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.....	55
Tabela 57	Comparação entre o resultado do FEV ₁ /FVC do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.....	55

Tabela 58	Comparação entre o resultado do FEF25-75% do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.	55
Tabela 59	Comparação entre o resultado do FVC do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.	56
Tabela 60	Comparação entre o resultado do FEV ₁ do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.	56
Tabela 61	Comparação entre o resultado do FEV ₁ /FVC do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.	56
Tabela 62	Comparação entre o resultado do FEF 25-75% do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.	56
Tabela 63	Comparação entre o resultado de medida de <i>Peak-flow</i> matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no grupo I.	57
Tabela 64	Comparação entre o resultado de medida de <i>Peak-flow</i> matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.	57
Tabela 65	Comparação entre o resultado de medida de <i>Peak-flow</i> matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.	58
Tabela 66	Comparação entre o resultado de medida de <i>Peak-flow</i> matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no grupo II.	58
Tabela 67	Comparação entre o resultado do NO do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.	59
Tabela 68	Comparação entre o resultado do NO do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.	59
Tabela 69	Comparação entre o resultado do NO do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.	59
Tabela 70	Comparação entre o resultado do NO do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.	60
Tabela 71	Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Real no Grupo I.	61

Tabela 72	Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Sham no grupo I.	61
Tabela 73	Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Sham, no Grupo II.	62
Tabela 74	Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Real no Grupo II.	63
Tabela 75	Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Real, no Grupo I.	64
Tabela 76	Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Sham no Grupo I.	64
Tabela 77	Comparação entre o resultado da Acupuntura Real e o da Acupuntura Sham, no Grupo I.	65
Tabela 78	Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Sham, no Grupo II.	66
Tabela 79	Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Real no Grupo II.	66
Tabela 80	Comparação entre o resultado da Acupuntura Sham e o do período da Acupuntura Real no Grupo II.	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Pontos selecionados para Acupuntura Real, e técnicas de Acupuntura	29
Quadro 2	Pontos selecionados para a Acupuntura Sham, e técnicas de Acupuntura Sham	30

RESUMO

Pai HJ. *Efeitos da Acupuntura sobre os pacientes com asma leve e moderada persistentes: um estudo randomizado, controlado e cruzado*. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Introdução: Este estudo foi realizado com o intuito de avaliar efeitos da acupuntura sobre os pacientes com asma leve e moderada persistentes com o uso de beta-2 agonista ou corticoide inalatório. Métodos e casuística: Trata-se de um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e cruzado com dois braços. Os 74 pacientes com diagnóstico de asma leve/moderada, de acordo com a classificação de GINA 2002/2003, foram divididos em dois grupos, sendo 31 do Grupo I, e 43 do Grupo II inicialmente. Foram realizadas consultas médicas e exames que incluíram espirometria, citologia de escarro induzido, NO expirado, preenchimento de escala de sintoma, questionários de qualidade de vida de asma e de SF 36, e realização de *peak-flow*, dependendo da Fase do protocolo. A Fase I constituiu-se dos exames pré-intervenção. Na Fase II, foram realizadas 10 sessões de Acupuntura Real no Grupo I e 10 sessões de Acupuntura Sham no Grupo II, na Fase III, houve 4 semana de *washout*, na Fase IV, houve a troca de técnicas de acupuntura, sendo uma sessão por semana e, na Fase V, realização dos exames. Resultados: Não há diferença nos critérios de avaliação no pré-tratamento entre dois grupos, com exceção de maior celularidade inflamatória no Grupo II. No entanto, houve uma redução significativa de eosinófilos ($p = 0,035$) e neutrófilos ($p = 0,047$), e aumento de macrófagos ($p = 0,001$), melhora da medida de volume do *peak-flow* ($p = 0,01$) na fase IV do Grupo II. No Grupo I, na avaliação de escala de sintomas diária, havia menor uso de medicação de resgate ($p = 0,043$) na Fase II, e, depois de receber a Acupuntura Sham na Fase IV, havia menos tosse ($p = 0,007$), menos chiado ($p = 0,037$), menos dispneia ($p < 0,001$) e menor uso de medicação de resgate ($p < 0,001$). No Grupo II, após receber o tratamento com a Acupuntura Sham na Fase II, houve diminuição de tosse ($p = 0,037$), de chiado ($p = 0,013$) e de dispneia ($p = 0,014$), e, na Fase IV, havia menos tosse ($p = 0,040$), sibilos ($p = 0,012$), dispneia ($p < 0,001$) e menos despertares noturnos ($p = 0,009$). Nos questionários de qualidade de vida de asma e de SF 36, foram encontrados alguns aspectos de melhora significantes na Acupuntura Sham dos dois grupos em relação à Fase I, mas os resultados da Acupuntura Real tiveram maiores índices de melhora em relação aos resultados da Acupuntura Sham nos dois grupos. Mas não há diferença significativa entre os dois na qualidade de vida de SF 36. Entretanto, não houve alteração de avaliação de espirometria e de óxido nítrico expirado. Conclusão: Este estudo demonstrou que o uso de Acupuntura Real num grupo de pacientes com a celularidade mais

inflamatória teve melhor resultados de sintomas diários, tais como dispneia e despertar noturno, de medida de volume de peak-flow matutina, e de avaliação de qualidade de vida em asma e SF36, além da diminuição quantitativa de neutrófilos e de eosinófilos, com aumento de macrófagos, que justificam os efeitos anti-inflamatórios e imunitários. A acupuntura é uma terapia segura, não havendo nenhum efeito colateral observado neste projeto que possa interferir com a vida cotidiana e pode ser de grande auxílio no alívio de sintomas, com melhora de qualidade de vida e, possivelmente, pode ter uma ação na modulação do processo inflamatório de vias aéreas.

Descritores: Asma; Dispneia/prevenção & controle; Acupuntura; Medicina tradicional chinesa/psicologia; Asma/imunologia; Eosinófilos; Neutrófilos; Macrófagos alveolares; Terapia por acupuntura; Perfil de impacto da doença; Sinais e sintomas respiratórios; Sintomas afetivos/imunologia; Ensaio clínico controlado.

ABSTRACT

Pai HJ. Effects of acupuncture on patients with mild to moderate persistent asthma: a randomized, controlled, crossover. [Thesis]. Sao Paulo: Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, 2013.

Introduction: This survey has been conducted in order to evaluate the effects of acupuncture in patients with persistent mild and moderate asthma (according to GINA criteria 2003), using beta agonist and/or inhaled glucocorticoid. **Methods and patients:** This is a prospective, double blinded, randomized and cross-over study with two branches: 74 patients diagnosed with mild and moderate asthma were divided into two groups: Group I with 31, initiating with real acupuncture and Group II, starting with sham acupuncture. Medical interview and laboratory tests including spirometry, induced sputum cytology, exhaled NO measurement, quality of life questionnaire (SF-36 and QQL), besides, daily symptom scores and measurement of *peak-flow* were performed, in the beginning of the study, and in the end of each phase of treatment. Phase I: laboratory tests and other qualitative measurements. There were 10 real acupuncture weekly sessions to Group I and 10 sham acupuncture sessions to Group II in Phase II. On the other hand, in the Phase IV, there was an exchange between Group I and Group II, which was receiving real acupuncture started to receive sham, and vice-versa, the number of sessions remained the same (10 weekly sessions). Phase III, during the interval between Phase II and Phase IV, there was an interval of 4 weeks of washout. Phase V: laboratory tests and other qualitative measurements. **Results:** There was no difference between both the groups in all criteria of evaluation pré treatment, with only na exception: in the Group II there was large inflammatory cell counts. However, there was a significant reduction in eosinophils ($p = 0.035$) and neutrophils ($p = 0.047$), and increase of macrophages ($p = 0.001$), improved peak-flow measurement in the morning ($p = 0.01$) in Group II (started with sham) in Phase IV. In Daily Symptoms Score, there was a significant reduction in use of rescue medication ($p = 0.043$) in Group I (real acupuncture) in Phase II and after received sham acupuncture (Phase IV), there were less cough ($p = 0.007$), less wheezing ($p = 0.037$), less dyspnea ($p < 0.001$) e less use of rescue medication ($p < 0.001$). In Group II, after received sham (Phase II), there were less cough ($p = 0.037$), less wheezing ($p = 0.013$) and less dyspnea ($p = 0.014$). In Phase IV, less cough ($p = 0.040$), wheezing ($p = 0.012$), dyspnea ($p < 0.001$) and less nocturnal awakening ($p = 0.009$). In the questionnaires of quality of life SF-36 and QQL, several domains were found to be improved after received sham acupuncture in both groups, comparing phase II against phase I, but the results found after received real acupuncture were better than sham in both groups. Although there was no statistic difference between both groups. However, there was no difference in exhaled NO and spirometry measurement. **Conclusion:** This survey demonstrated that the use of real

acupuncture in a group of patients with large inflammatory cells counts could have contributed to reduce symptoms, improve quality of life, improved peak-flow measurement in the morning and reduced inflammatory cells count in induced sputum, therefore, acupuncture is a safe healing techniques, presented no adverse effects observed in this study, and could of great help in treatment of patients with mild and moderate asthma.

Key words: Asthma; Dyspnea/prevention & control; Acupuncture; Medicina chinese traditional; Asthma/immunology; Eosinophilis; Neutrophils; Macrophages, alveolar; Acupuncture therapy; Sicjness impact profile; Signs and symptoms, respiratory; Affective symptoms/immunology; Controlled clinical trail.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição da Asma

Asma é uma doença inflamatória crônica de vias aéreas, em que muitas células e elementos celulares estão envolvidos. A resposta aumentada de vias aéreas a uma gama de fatores, denominada de hiper-responsividade, acaba levando ao processo inflamatório, provocando o estreitamento da luz das vias aéreas (broncoespasmo) e aumento de produção de muco, resultando em obstrução de vias aéreas de forma generalizada, podendo ser revertida de forma espontânea ou por meio de tratamento. O quadro de obstrução leva a uma manifestação clínica de tosse produtiva, opressão torácica, sibilo e dispneia, particularmente no período noturno e/ou início da manhã (Bateman *et al.*, 2008).

1.2 Epidemiologia da Asma

A asma é uma das condições crônicas mais comuns, sendo um problema mundial de saúde e acometendo cerca de 300 milhões de indivíduos (Marsh *et al.*, 1981).

A prevalência da asma tem uma distribuição variada, de acordo com os estudos, critérios adotados para diagnóstico e países estudados. Dessa forma, ISAAC (*International Survey for Asthma and Allergies in Children*), conduzindo o estudo em prevalência de asma em crianças de 6 a 7 e 13 a 14 anos de idade, de 2000 a 2002, em 61 países, concluiu que a prevalência da asma em grupo etário de 6 a 7 anos variou de 3,4% (África) a 29,2% (Oceania). No grupo etário de 13 a 14 anos de idade, a prevalência variou de 5,1% (Norte e Leste da Europa) a 22% (Oceania), com uma curiosidade: a prevalência tende a ser mais alta em países de Língua Inglesa (Lai *et al.*,

2009). Outro estudo, ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*), multicêntrico que pesquisa sobre a prevalência, determinantes e tratamento de asma em adultos de 20 a 44 anos em 48 centros em sua maioria da Europa Ocidental mostrou, assim como ISAAC, que a prevalência da asma variou de forma importante, indo de 2 a 3,3% na Alemanha, Áustria e outros até 8% a 11,9% em países como Reino Unido, Austrália e Nova Zelândia (ECRHS, 1996).

A GINA (*Global Initiatives For Asthma*), sintetizando os achados de ISAAC e ECRHS, cita as seguintes conclusões: 1) É estimado que cerca de 300 milhões de pessoas de todas as idades sofram de asma no mundo inteiro, número este que deverá crescer para cerca de 400 milhões em 2025; 2) Ao que parece, comunidades que adotaram o estilo ocidental e urbanizadas retêm as maiores taxas de prevalência em asma, embora não se podem identificar potenciais causas de desenvolvimento de asma desta aparente associação; 3) O aumento da prevalência da asma provavelmente está associado a um aumento de sensibilização atópica e se faz acompanhar de crescimento similar em outras doenças alérgicas, como eczema e rinite; 4) Estima-se que a asma é diretamente ou indiretamente responsável por uma em cada 250 mortes no mundo; 5) Os custos econômicos provocados pela asma são bastante consideráveis levando em consideração internações, medicamentos, absenteísmo no trabalho e escola, entre outras (Masoli *et al.*, 2004).

A mortalidade por asma cresceu na década de 1980, tendo chegado a valores próximos a 0,23 por 100.000 habitantes em 2004 a 2005 (Wijesinghe *et al.*, 2009).

No Brasil, estima-se que há, aproximadamente, 20 milhões de asmáticos, considerando uma prevalência global de 10% (2). As internações hospitalares por asma em maiores de 20 anos têm mostrado uma tendência de queda, com diminuição de cerca de 49% entre 2000 e 2010. Já em 2011, foram 160 mil hospitalizações em todas as idades, dado que colocou a asma como a quarta causa de internações (Ministério da Saúde do Brasil). A taxa

média de mortalidade foi de 1,52/100.000 habitantes (variação, 0,85-1,72/100.000 habitantes) no país, entre 1998 e 2007.

Em um estudo, observou-se que a utilização de serviços de saúde e medicações foi o dobro entre pacientes com asma sem controle que entre aqueles com asma controlada, dessa forma, a falta de controle de asma é o principal componente que onera os gastos com a saúde. No entanto, o gasto direto com as medicações foi maior entre os portadores de asma controlada. Além dos custos diretos, há de se considerar que o absenteísmo no trabalho e na escola é superior no grupo com asma não controlada (Santos *et al.*, 2007).

Devido à sua alta prevalência, a Organização Mundial de Saúde estima que a asma provoque a perda de 15.000.000 anos de vida ajustados por doença (DALYs), o que representa uma grande sobrecarga (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2012). Além disso, a necessidade de controle com medicação de manutenção, muitas delas por longos períodos, gera grande gasto. Nas exacerbações, o atendimento médico, as internações e as medicações usadas também representam importante sobrecarga para o sistema público de saúde. Dessa forma, o tratamento de asma é oneroso para o sistema público de saúde (Weiss *et al.*, 1992, Weiss *et al.*, 1993).

1.3 História natural

Não é possível estabelecer uma ligação do tipo causa-efeito entre o aparecimento de quadro clínico de sibilância acompanhado de dispneia na infância e a evolução para o quadro de asma. Lactentes e crianças pré-escolares com sibilância recorrente podem evoluir de forma variada, provavelmente devido a diferentes mecanismos imunopatológicos que levam à limitação ao fluxo aéreo (Bisgaard *et al.*, 2010).

O tabagismo, o gênero (feminino), a atopia (respiratória e dermatológica) e infecções de vias aéreas inferiores de repetição

(bronquiolite) provavelmente elevam o risco de persistência da asma até a idade adulta (Sears *et al.*, 2003). Não se pode estabelecer claramente se, ao nascimento, a criança já apresenta o quadro de broncoespasmo e limitação do fluxo do ar, ou estes se desenvolvem e pioram ao mesmo tempo em que se desenvolvem os sintomas. O controle ambiental, com higienização e diminuição de fatores desencadeantes de respostas exageradas de vias aéreas, bem como o uso precoce de medicação anti-inflamatória, como corticosteroide na infância, podem ser capazes de mudar a progressão e a evolução da doença a longo prazo (Covar *et al.*, 2010).

Algumas manifestações clínico-laboratoriais parecem predizer maior probabilidade de prevalência de asma em crianças que começam a ter manifestação de sibilância precocemente: quadro de atopia dermatológica (eczema) nos três primeiros anos de vida; antecedente familiar de asma (progenitores); rinite nos três primeiros anos de vida; sibilância sem evidência clara de virose; e eosinofilia sanguínea acima de 3% (na ausência de parasitoses) (Bacharier *et al.*, 2008, Castro-Rodríguez, 2006, Stein *et al.*, 2004).

1.4 Fisiopatologia da Asma

1.4.1 Fisiopatogenia

A fisiopatogenia da asma é caracterizada, principalmente, por processo inflamatório, em que há participação das células como os mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos com os quais há uma interação importante das células epiteliais, musculares lisas, endoteliais, os fibroblastos, os miofibroblastos e células nervosas, além da participação de mediadores inflamatórios, como quimiocinas, citocinas, eicosanoides, histamina e óxido nítrico (Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, 2012).

O processo inflamatório leva ao espasmo brônquico intermitente e reversível pela contração do músculo liso brônquico, pelo edema da mucosa e pela hipersecreção mucosa, resultados do processo inflamatório crônico que, por sua vez, é desencadeado pela hiper-responsividade brônquica, que é a resposta broncoconstritora exagerada ao estímulo que seria inócuo em pessoas normais (Bateman *et al.*, 2008, Cockcroft, 2010) Esse processo inflamatório é desencadeado de forma intermitente pelo contato do paciente com os estímulos que levam à hiper-responsividade, criando um ciclo em que há a resposta inflamatória reparadora contra as agressões, gerando, cronicamente, um processo de remodelamento de vias aéreas.

A atopia, caracterizada como uma predisposição genética de produzir anticorpos IgE específicos contra alérgenos ambientais comuns, é o maior fator de risco de desenvolver asma que se consegue rastrear. Entretanto, em alguns pacientes com asma, em que a atopia não está claramente presente, o desenvolvimento de asma não pode ser explicado pela associação com a atopia, o que sugere que há outros fatores de risco e mecanismo fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento de asma não plenamente conhecidos (*National Asthma Education and Prevention Program*, 1997). Esses mecanismos envolvidos na gênese de asma podem ser uma disfunção muscular lisa em vias aéreas, interações entre células epiteliais e mesenquimais, resposta à inflamação crônica com remodelamento de vias aéreas, todos contribuindo para desenvolver o quadro clínico de asma.

1.4.2 Inflamação de vias aéreas

Evidências mostram que a exposição inicial a alérgenos comuns no meio ambiente levam à produção de IgE específicos, devido ao processo de atopia, essa produção de IgE específico parece ser resultado de uma regulação devido a uma expressão exagerada de Células de T do tipo Th2, consequência de uma interação entre a predisposição genética e influências do meio ambiente (exposição precoce e persistente a determinados alérgenos). Os IgE específicos produzidos nessa etapa, em seguida, se

ligam a receptores específicos na membrana de mastócitos e basófilos, fazendo essas células reconhecerem esses antígenos ligados a IgEs específicos. Dessa forma, em algum momento posterior, quando o mesmo antígeno, agora reconhecido por mastócitos e basófilos, é inalado e entram em contato com os mastócitos, ocorre uma reação, com ativação dos canais cálcio dependentes na membrana, levando a uma degranulação da membrana de mastócitos, ocorrendo a liberação de uma série de mediadores de inflamação, como histamina, prostaglandina e leucotrienos (LTC₄, D₄ e E₄). Esse processo é conhecido como fase precoce ou imediata da resposta ao contato de alérgenos. Esses mediadores levarão à contração ou ao espasmo da musculatura lisa de vias aéreas de forma direta, ou, também, pode ativar um reflexo neuronal, resultando em contração muscular lisa das vias aéreas (Liu *et al.*, 1991, Riccio *et al.*, 1996). Essa fase precoce leva à manifestação clínica de dispneia e sibilância, e pode ser seguida de uma outra resposta, mais tardia, que pode aparecer algumas horas mais tarde, conhecida como fase tardia. Essa fase tardia coincide com o influxo de células inflamatórias, células T, eosinófilos e basófilos, além de células dendríticas. Normalmente, os mediadores liberados por essas células levam a um espasmo de músculo liso de vias aéreas (broncoespasmo) que é responsivo à ação de beta-agonistas, revertendo o broncoespasmo, porém há indícios de que o beta-agonista não reverte plenamente, muitas vezes, o espasmo provocado por inalação de alérgenos na fase tardia. O que leva a crer que a resposta da fase tardia envolve mais mecanismos do que a simples contração muscular lisa (Peebles *et al.*, 1998). As diversas células envolvidas na inflamação têm papéis diferentes:

- a) Eosinófilos: produzem mediadores como leucotrienos e fator de ativação plaquetária que modulam a contração muscular lisa de vias aéreas, além de liberar produtos granulados tóxicos (neurotoxina derivada de eosinófilos, peroxidase eosinofílica, entre outros), que podem causar danos a nervos periféricos de epitélio respiratório, além de citocinas e interleucinas, que podem estar envolvidos no remodelamento de vias aéreas e até na fibrose;

- b) Mastócitos: em íntima associação com as células do músculo liso de vias aéreas, está em maior número em asmáticos (Brightling *et al.*, 2002). Libera mediadores, como histamina, prostaglandinas e leucotrienos, além de TNF-alfa que pode ativar as células inflamatórias e alterar a função de músculo liso de vias aéreas (Nakae *et al.*, 2007, Howarth *et al.*, 2005, Robinson, 2010);
- c) Linfócitos Th2: infiltram as vias aéreas e produzem algumas citocinas (interleucina-3, interleucina-4, interleucina-5 e interleucina-13) e fator de estimulação de colônia de granulócitos macrofágicos (GM-CSF) (Berry *et al.*, 2006), além de possíveis interações com eosinófilos e mastócitos que mantêm a inflamação, uma vez iniciada (Mikhak *et al.*, 2009, Xue *et al.*, 2005, Gyles *et al.*, 2006). Possivelmente o linfócito Th2 desempenha um papel crítico na resposta alérgica e na asma;
- d) Células NKT: aparentemente, essa célula, denominada de natural killer T, pode modular a inflamação na asma, com receptores permitindo o reconhecimento de antígenos do tipoglicolipídico, presente em pólen, além de estar envolvidas na produção de interleucinas e IgE. (Akbari *et al.*, 2006);
- e) Basófilos: também produzem as interleucinas, como IL-3 e IL-4, além de produzir também histamina (Redrup *et al.*, 1998).

Além das células descritas acima, a imunidade inata também participa da inflamação de vias aéreas. Participa da produção de citocinas e algumas de suas células, como células epiteliais, podem expressar receptores que reconhecem lipopolissacárides, um componente de parede celular de bactérias Gram negativas, além de contaminante de alérgenos respiratórios, componentes de poeira doméstica (Holgate, 2007). As células dendríticas, que fazem parte do sistema imune inato, aumentam em número em asmáticos, participam ativamente no processamento de antígenos e são efetoras na resposta ao alérgenos (van Rijt *et al.*, 2005). Os neutrófilos são as células predominantes nas vias aéreas em pacientes com asma grave e dependente de glicocorticoide, podem ter um papel importante no desencadeamento de processo inflamatório, porém o exato papel é desconhecido (Wenzel *et al.*, 1999). Os neutrófilos não são, normalmente,

as células predominantes na via aérea do paciente asmático, entretanto, a sua predominância, em detrimento de eosinófilo (células normalmente predominantes na via aérea de asmáticos), pode estar relacionada à asma grave que não responde ao tratamento de glucocorticoides (Wenzel *et al.*, 1999).

O entendimento das etapas de inflamação e os atores desse processo ajudam a desenvolver novas linhas de abordagem e medicamentos no tratamento farmacológico de asma, dessa forma, o surgimento de anticorpo monoclonal anti IgE, anti-histaminas e agentes modificadores de leucotrienos podem bloquear grandes porções da resposta precoce e tardia à provocação por alérgenos (Fahy *et al.*, 1997, Roquet *et al.*, 1997).

1.5 Diagnóstico e classificação de acordo com o nível de controle

Os sintomas mais presentes de asma são:

- 1- Sibilos ou chiados expiratórios recorrentes, porém a ausência desses não significa que o paciente não tenha asma;
- 2- Tosse recorrente, especialmente noturna, podendo acordar o paciente;
- 3- História de falta de ar recorrente;
- 4- História de sensação de peito cheio recorrente;
- 5- Os sintomas geralmente ocorrem à noite e de forma sazonal;
- 6- Os pacientes podem também ter eczema, história familiar de asma de doenças atópicas;
- 7- Os sintomas podem piorar ou na presença de:
 - Aerosóis de produtos químicos (poluentes do ar em ambiente externo e interno),
 - Mudanças bruscas de temperatura,
 - Poeiras domésticas,
 - Drogas, como aspirina, betabloqueadores, outros anti-inflamatórios não esteroides,
 - Exercícios físicos,

- Pólen,
- Infecções virais em vias aéreas,
- Tabaco,
- Estresse emocional.

8- Os sintomas respondem ao tratamento broncodilatador.

Episódios de viroses em vias aéreas costumam durar mais de 10 dias (GINA, 2012).

A espirometria é o teste mais usado para se fazer o diagnóstico de asma. A espirometria, em geral, é feita com a prova farmacológica, isto é, as medidas de fluxos e volumes são realizadas primeiramente sem o broncodilatador, e, em seguida, o broncodilatador é administrado. Caso haja, após o uso de broncodilatador, acréscimo de 12% ou mais em Volume Expiratório Forçado do primeiro segundo (VEF_1) e aumento em 200 mL, caracterizam a reversibilidade da limitação do fluxo de ar e pode ajudar a fazer o diagnóstico de asma. A não resposta ao broncodilatador em espirometria não significa que o paciente não tenha asma (38). Da mesma forma, o pico de fluxo expiratório (PFE) também pode ajudar no diagnóstico de asma. É importante que o paciente faça o monitoramento pessoalmente em casa, comparando com a melhor medida previamente realizada, sem o uso de broncodilatador. Após o uso de broncodilatador, caso haja uma melhora de 60 mL/min, ou 20% da medida, ou uma variação diurna de PFE de mais de 20%, quando realiza PFE duas vezes ao dia, com variação de 10%, o diagnóstico de asma pode ser feito (GINA, 2012).

Outros testes diagnósticos consistem em:

- a- Teste de broncoprovocação com metadona ou histamina que mensura a resposta aumentada (hiper-responsividade) das vias aéreas contra um agente provocador que não provocaria reação em pessoas não portadoras de asma;
- b- Teste de alergia dermatológica e dosagem de IgE sérica.

Algumas formas ou variantes de asma necessitam ser avaliadas com cuidado antes de se estabelecer o diagnóstico definitivo de asma:

- Tosse crônica: pode ser uma das poucas manifestações sintomáticas de asma. Neste caso, é necessário avaliar a variabilidade de pico de fluxo expiratório e teste de broncoprovocação;
- Broncoespasmo ou asma induzida por exercício: um teste de esteira de 8 minutos de corrida pode ser o instrumento necessário para se fazer o diagnóstico;
- Crianças menores de 5 anos com queixa de sibilo: muitos dos casos são bronquiolite de origens tanto viral como bacteriana, provocam sibilos, mas não necessariamente são casos de asma. O diagnóstico de asma só deve ser feito observando o quadro clínico e sua evolução, mais a história pessoal de atopia e antecedentes familiares;
- Asma ocupacional: Diagnóstico de difícil realização, deve-se dar grande importância à história clínica, atentando para a ausência da manifestação sintomática antes do início das atividades profissionais e após o início das atividades profissionais. Identificar se há alérgenos que levem o paciente a ter sintomas. Comprovação da melhora sintomática longe do local de trabalho (período de férias ou licença);
- Asma em idoso: devido à baixa percepção de sintoma e fator de confusão com o diagnóstico de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, o diagnóstico de asma deve ser feito com muito cuidado (GINA, 2012).

1.6 Classificação de asma por nível de controle

Por muito tempo, a GINA classificou a asma de acordo com o nível de controle dessa. Na antiga classificação, a asma era classificada como (GINA, 2003):

Tabela 1 – Classificação da gravidade de asma

Classificação da Gravidade de Asma			
	Sintomas Diurnos	Sintomas Noturnos	PFE ou VEF ₁ / Variabilidade PFE
Intermitente	< 1 vez/semana, PFE normal entre as crises	≤ 2 vezes /mês	≥80% <20%
Leve Persistente	>1 vez/semana, < 1/Dia, Crises podem afetar as atividades.	> 2 vezes/mês	≥80% 20-30%
Moderada Persistente	Diários, Crises afetam as atividades.	>1 vez/semana	60-80% >30%
Grave Persistente	Contínuos, atividades físicas limitadas.	Frequente	≤60% >30%

Atualmente, porém, a GINA adota outra classificação, mais fácil de compreender e aplicar (GINA, 2012):

Tabela 2 - Níveis de controle de asma – avaliação do controle clínico atual

Níveis de Controle de Asma Avaliação do controle clínico atual			
Característica	Controlada	Parcialmente controlada (qualquer sintoma presente)	Não Controlada
Sintomas diurnos	Nenhum ou ≤ 2 /semana	>2/semana	
Limitação de atividades	Nenhuma	Alguma	
Sintomas noturnos/despertar noturno	Nenhum	Alguma	3 ou mais critérios da asma parcialmente controlada**
Necessidade de medicação de resgate	Nenhuma ou ≤ 2 /semana	>2/semana	
Função Pulmonar (VEF ₁ ou PFE)*	Normal	<80% do predito ou melhor alcançado pessoalmente	

Avaliação de Riscos Futuros (exacerbações, instabilidade, rápido declínio de função pulmonar, efeitos colaterais de medicações)
Fatores que são associados com futuras exacerbações e efeitos colaterais incluem: controle clínico insuficiente, exacerbações no ano anterior***, admissão em unidade de cuidados intensivos por asma, altas doses de medicação, exposição à fumaça de cigarro e baixo VEF₁.

* Sem uso de broncodilatador

** Por definição, qualquer exacerbação na semana define aquela como semana da exacerbação.

*** Qualquer exacerbação deve levar à reavaliação do tratamento de manutenção para saber se está adequado.

1.7 Tratamento de asma

O tratamento da asma passa por diversas fases de abordagens. Tão importante quanto a medicação é o tratamento não medicamentoso. Faremos uma pequena revisão do que é recomendado fazer dentro do entendimento e conduta do consenso da *Global Initiatives for Asthma* (GINA, 2012).

O controle da asma passa por 4 componentes:

- 1- Desenvolver a parceria Médico/Paciente;
- 2- Identificar e reduzir a exposição aos fatores de risco;
- 3- Acessar, tratar e monitorar o tratamento medicamentoso;
- 4- Controlar as exacerbações de asma.

1.7.1 Desenvolver a parceria médico/paciente

Assim como em qualquer tratamento de quaisquer condições crônicas, é de suma importância que o médico traga o paciente para a consciência de que ele é corresponsável pelos seus próprios cuidados. Com a ajuda do médico, o paciente pode:

- Identificar os fatores de risco para exacerbação da asma e tentar evitá-los;
- Entender o significado de medicação de controle (manutenção) e de resgate (alívio sintomático);
- Tomar as medicações corretamente;
- Monitorar a evolução de sua condição por meio da identificação de sintomas e, se necessário, do uso de medidor de pico de fluxo expiratório, e procurar ajuda do médico ou serviço de emergência, quando necessário.

1.7.2 Identificar e reduzir a exposição aos fatores de risco

É importante que os fatores de risco sejam identificados e evitados, uma vez que pode evitar as exacerbações e ajudar a controlar a doença. Alguns dos fatores de risco são:

- fumaça de cigarro;
- drogas (aspirina, alguns anti-inflamatórios não esteroides), aditivos de alimentos, alimentos;
- alérgenos ocupacionais (produtos de limpeza, por exemplo);
- poeira doméstica e ácaro;
- pelos de animais;
- baratas;
- pólenes;
- mofo.

Atividade física geralmente provoca episódios de exacerbação, porém, a prática de exercício pode melhorar o controle de asma a longo prazo, por isso, não deve se evitar a prática de exercícios. O uso de beta-agonista de curta ação antes do início de exercício pode minorar os sintomas, cromoglicato de sódio e antileucotrieno também podem ajudar.

A vacinação anti-influenza pode evitar exacerbações provocadas por infecções virais, assim, pacientes que apresentam exacerbações frequentes devem receber a vacinação.

É praticamente impossível identificar todos os fatores de risco e evitá-los, mas, ao identificar os fatores de risco e conseguir minimizar a exposição, isso pode ajudar de forma decisiva no controle de asma.

1.7.3 Avaliar, tratar e monitorar a asma

Pacientes devem ser instruídos a avaliar a própria condição de asma, dessa forma, ajudar a controlar, avaliar a necessidade de acrescentar ou diminuir a dosagem de medicação.

Basicamente, o tratamento de asma consiste em administrar medicação de manutenção que são constituídos de corticoide inalatório, beta-agonista de longa duração, cromoglicato de sódio, antileucotrienos e xantinas, e medicação de alívio ou resgate, que são, geralmente, corticoides sistêmicos e beta-agonista de curta duração.

Quando o controle é adequado, diminuem-se as doses de medicações de manutenção e reduz-se o uso de medicações de alívio, que consistem em medicações inalatórias de beta-agonistas. Quando o controle não é adequado, aumentam-se as doses e acrescentam-se medicações até atingir o controle desejado.

O controle medicamentoso de asma baseia-se nesse esquema de subir degrau, quando não está com controle adequado, e descer um degrau, quando o controle está adequado, sendo que os degraus são representados por doses e medicações em doses crescentes, degrau acima, ou, em doses decrescentes, descer degrau. O uso de medicação é crônico e intercalam-se períodos de asma controlada, em que pouca ou nenhuma medicação é usada, com períodos de exacerbação, em que as medicações são usadas em doses crescentes.

1.7.4 Controlar as exacerbações de asma

As exacerbações de asma são períodos em que os sintomas de tosse, sibilos e dispneia, entre outros, pioram, devido, geralmente, à exposição a algum fator de risco. O paciente necessita desenvolver capacidade de identificação de exacerbação, percebendo que, mesmo com aumento de

medicação, muitas vezes, não se chega a um nível de controle adequado, devendo, assim, procurar ajuda médica (GINA, 2012).

O tratamento farmacológico de asma baseia-se na compreensão de sua fisiopatogenia, mas o tratamento é crônico e os efeitos colaterais não são poucos, o que, muitas vezes, impulsiona os portadores de asma a procurar alternativas de tratamento.

1.8 Acupuntura no contexto de tratamento de asma

A acupuntura, uma terapia milenar da Medicina Chinesa, constitui, na verdade, um conjunto de estratégias terapêuticas que utiliza instrumentos diferentes, podendo ser usada de maneira exclusiva ou associada a outras estratégias. Sua aplicação é complexa e tem sido descrita por muitos autores como um método terapêutico alternativo para se abordar os pacientes portadores de asma (Ramsay *et al.*, 1998).

Estudos recentes sobre tratamento de asma por meio de técnicas diferentes de acupuntura oferecem resultados conflitantes, alguns apresentando resultados favoráveis, com melhora na escala de sintomas, diminuição de uso de medicação e melhora da qualidade de vida (Jobst *et al.*, 1986). No entanto, não existem evidências de que haja melhora em critérios objetivos, como a prova de função pulmonar (Olivia *et al.*, 1983, Linde *et al.*, 2001, Tashkin *et al.*, 1985, Tandon *et al.*, 1991, Tandon *et al.*, 1989), e as revisões feitas pela *Cochrane*, em 2000 e 2004, e pela equipe de Passalacqua não encontrou evidência convincente para a recomendação de uso de acupuntura em tratamento de asma (Linde *et al.*, 2001, Tashkin *et al.*, 1985, Passalacqua *et al.*, 2006).

Uma das razões dessa controvérsia poderia ser a diferença da escolha de técnicas e métodos dentro das múltiplas opções da acupuntura. Por exemplo, na China, as aplicações são feitas diariamente, enquanto que, fora deste país, as sessões são feitas de 1 a 2 por semanas. Em contrapartida,

as pesquisas em ratos asmáticos apresentam resultados bastante animadores, com aumento de mediadores químicos anti-inflamatórios.

Considerando o alto custo do tratamento medicamentoso prolongado, alta taxa de desistência ao tratamento e os seus possíveis efeitos colaterais (uso prolongado de corticosteroide inalatório), a acupuntura se apresenta como uma importante alternativa para a abordagem de pacientes asmáticos, uma vez que apresenta poucos efeitos colaterais conhecidos e de rara ocorrência (síncope, hemorragia, pneumotórax etc.) e baixo custo no seu manuseio. Assim, a acupuntura vem despertando um interesse cada vez maior na comunidade científica ocidental, embora ainda pouco utilizada no tratamento de saúde, incluindo a asma.

As primeiras descrições dos sintomas possivelmente relacionadas à dispneia foi encontrada no livro “*Huang Di Nei Jing*” ou “Medicina Interna do Imperador Amarelo”, escrito entre os séculos V e I a.C.

Desde então, novas teorias e tratamentos foram propostos à medida que muito se evoluiu sobre o entendimento da fisiopatologia desta condição. Este progresso, no entanto, não significou declínio da mortalidade no tratamento, por exemplo, da asma brônquica (Medici, 1994). Neste momento, terapias complementares como a acupuntura tornam-se importantes como alternativa aos limites da medicina convencional.

Esta associação da Medicina Alternativa e Complementar (MAC) com a Medicina Convencional é uma tendência já bem estabelecida, principalmente nos últimos 50 anos.

O interesse de doentes por métodos alternativos tem crescido dramaticamente nos países ocidentais na década passada. Pesquisas bibliográficas computadorizadas foram realizadas no Medline, Embase e Cochrane Aliados, e Medicina Complementar (AMED) a partir do início em 13 de abril de 2005. Dezessete estudos examinaram o uso de MAC por pessoas com asma. O nível de utilização relatado para adultos varia entre 4% e 79%, e, para crianças, a partir de 33% a 89%. Não há nenhuma evidência forte para a eficácia de qualquer destas modalidades. No entanto, as altas taxas de utilização MAC relatadas em alguns estudos indicam que

seu uso deve ser levado em conta na gestão de pacientes com asma (Slader, 2006).

A acupuntura como intervenção terapêutica é amplamente praticada nos Estados Unidos e Europa, como mostra o consenso baseado em análise de estudos de 1970 a 1997 (Tokem, 2006).

Em uma revisão recente quanto ao uso de medicina complementar e alternativa na população dos EUA, cerca de 2,1 milhões de pessoas ou 1,1% da população procurou atendimento de acupuntura nos últimos 12 meses. Quatro por cento da população norte-americana realizou acupuntura em algum momento de suas vidas (Jindal *et al.*, 2008).

No Brasil, houve crescimento de 429% dos atendimentos de acupuntura em 678 estabelecimentos na rede pública (SUS - Sistema Único de Saúde) entre 2007 e 2012, de variados sintomas e doenças, conforme levantamento do Ministério de Saúde a pedido do jornal o Estado de São Paulo em 24/12/2012.

Apesar do aumento da popularidade da MAC no tratamento da asma, existem controvérsias na literatura quanto ao seu uso. Uma meta-análise, envolvendo vinte e dois ensaios clínicos, incluiu 3.058 pacientes asmáticos tratados com acupuntura. Os resultados sugerem que o tratamento de acupuntura foi significativamente superior ao grupo controle, com a avaliação baseada em medição de taxa de Pico de fluxo expiratório (PEFR), Capacidade Vital Forçada (CVF), relação entre volume expiratório forçado do primeiro segundo (VEF_1) e capacidade vital forçada (CVF), também conhecido como índice de Tiffeneau. (Yu *et al.*, 2010).

Nos últimos 10 anos, os estudos clínicos sugerem que a acupuntura pode regular a função cardiopulmonar, melhorar o estado imunológico e diminuir reações inflamatórias em pacientes com asma brônquica. Experiências em animais e nos homens mostraram que a acupuntura poderia melhorar a resposta imunológica, o fluxo expiratório, a função pulmonar, reduzir eosinófilos periféricos, diminuir a infiltração de células inflamatórias na mucosa brônquica e promover a apoptose de eosinófilos no pulmão. Embora se discuta a possível falta de rigor nestes estudos clínicos,

é possível que a Acupuntura realmente tenha esses efeitos descritos acima (Petti *et al.*, 1998; Joos *et al.*, 2000; Medici *et al.*, 2002; O'Garra *et al.*, 2003; Feng *et al.*, 2007; Xiang *et al.*, 2009; Carneiro *et al.*, Yan *et al.*, Cui *et al.*, Wang *et al.*, 2010; Scheewe *et al.*, 2011; Wu *et al.*, 2012).

Em revisão de literatura de 1997 a 2002, dois estudos demonstraram a melhora da função imunológica em populações com asma, porém não melhoraram a função pulmonar (Markham *et al.*, 2004). As meta-análises realizadas até 2005 não forneceram qualquer evidência clara da eficácia da acupuntura no tratamento da rinite e asma (Passalacqua *et al.*, 2006). Apesar de resultados positivos de estudos em animais, ainda não há correlações suficientes com a avaliação clínica (Tan *et al.*, 2007).

Como podemos verificar, a acupuntura como intervenção terapêutica na asma parece uma alternativa promissora, porém esta prática clínica ainda carece de pesquisas e evidências científicas que embasem melhor esta recomendação.

Além de acupuntura com uso de agulhas, outra técnica correlata, como ventosa ou Banki, nomes diferentes dados por povos diferentes, foi usada para tratamento de doenças respiratórias pelos chineses, vienamitas, judeus, árabes, europeus e americanos, em várias regiões do mundo, até o século passado (Cao *et al.*, 2010).

Portanto, torna-se necessário um estudo que possa avaliar precisamente a eficácia ou não de algumas técnicas associadas à acupuntura como um método terapêutico para asma ou outras enfermidades.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia da acupuntura no tratamento de pacientes com asma leve persistente e moderada.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar se há alteração dos sintomas da asma com a aplicação de acupuntura;
- Verificar se há alteração da qualidade de vida dos pacientes após a aplicação de tratamento com acupuntura;
- Verificar se há alteração das provas de função pulmonar dos pacientes após o tratamento com acupuntura;
- Verificar se os níveis de óxido nítrico se modificam após a intervenção com acupuntura;
- Verificar se há mudança da resposta inflamatória celular observada no escarro induzido dos pacientes depois do tratamento.

3 MÉTODOS E CASUÍSTICA

3 MÉTODOS E CASUÍSTICA

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado, com dois braços. Os candidatos passaram pelas seguintes fases:

Fase I – pré-tratamento: período de seleção e inclusão de sujeitos no protocolo, com a entrevista e a realização de exames, de duração de quatro semanas;

Fase II – dez semanas de tratamento, com dois grupos de tratamento paralelos:

- Grupo I – nesta fase, o tratamento é de Acupuntura Real de acordo com as normas técnicas recomendadas;
- Grupo II – nesta fase, o tratamento é de acupuntura Sham;

Fase III – sem tratamento, quatro semanas de *washout* com a entrevista e a realização de exames;

Fase IV – dez semanas de tratamento, com a troca de técnicas de acupuntura dentro cada grupo, ou seja:

- Grupo I – *passa a ser tratado com a Acupuntura Sham*;
- Grupo II – *passa a ser tratado com a Acupuntura Real*;

Fase V – último período de entrevistas e série de exames.

O período de realização deste protocolo foi de 2004 a 2007.

3.2 Triagem, critérios de inclusão, critérios de exclusão e perfil dos sujeitos de pesquisa

3.2.1 Triagem

Foram recrutados 580 pacientes por meio de anúncios em jornais: Folha Equilíbrio da Folha de São Paulo e Metrô News, sendo que só foi anunciada a opção de tratamento para asma pela acupuntura e divulgado o telefone de contato. No contato telefônico, os candidatos foram informados do protocolo de pesquisa e dos critérios de inclusão (Anexo A).

Os pacientes aprovados pela primeira triagem telefônica foram convidados a fazer uma primeira entrevista e foram esclarecidos de forma a entender o objetivo e os procedimentos a que seriam submetidos. Tiveram o conhecimento de que podiam ser sorteados para um dos dois grupos de tratamento. Na primeira etapa, Grupo I é de tratamento com a Acupuntura Real, e Grupo II é com a Acupuntura Sham (simulado), e, na segunda etapa, fariam a troca de tratamento, assim, todos os pacientes terão o mesmo tratamento no final, porém com sequência diferente.

Os pacientes foram orientados recebendo apenas tratamento convencional, o que significa β -2 agonista de demanda e corticoide inalatório sem o uso de corticoide sistêmico. E cada paciente foi orientado pela atendente treinada a como preencher o “Diário de Sintomas” (Anexo B), usar o medidor de *Peak-flow* (pico de fluxo expiratório), anotando seus valores na mesma folha de “Diário de Sintomas”, fornecido junto com a entrega do aparelho *Peak-flow* gratuito (Marca: *Mini Wright Standard Peak-flow Meter do Clement Clarke International Ltd. England*).

A partir de então, os pacientes preencheram um diário de sintomas durante 15 dias anteriores à primeira consulta com o clínico. Os sintomas anotados foram: tosse, chiado, dispneia, acordar noturno e uso de remédio. Cada dia de cada sintoma(s) recebe 1 ponto, por exemplo, cada despertar noturno equivale a 1 ponto, e preencheram os questionários do protocolo (Anexo C).

3.2.2 Critério de inclusão

Os critérios de inclusão foram:

- Asma com, pelo menos, um ano de duração, não sazonal;
- $VEF_1 \geq 70\%$ do predito no dia da inclusão;
- *Peak-flow* com variabilidade $> 20\%$;
- Sintomas, no mínimo, duas vezes por semana e, no máximo, 5 vezes por semana;
- Despertar noturno < 4 vezes por mês;
- Não usuários de qualquer medicação que não fosse broncodilatadores de ação curta e/ou corticoide inalatório nas últimas 4 semanas;
- Não fumantes ou ex-tabagistas (de 7 maços/ano no máximo) que tivessem deixado de fumar há pelo menos 1 ano;
- Idade entre 18 e 60 anos.

3.2.3 Critério de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- Participação em outro estudo concomitante;
- Concomitância de outras doenças pulmonares ou outra doença grave;
- História de sangramento ou coagulopatia;
- Exacerbação de asma ou infecção de vias aéreas superiores nas 6 semanas anteriores ao início do estudo;
- Uso de drogas antidepressivas;
- Qualquer tratamento que sofreria alteração durante o período do estudo;
- Gravidez;
- Fumantes atuais;
- Suspeita de falta de adesão;

- Alcoolismo;
- Usuários de drogas ilícitas;
- Pacientes em tratamento de dessensibilização nos 3 meses anteriores.

Observação: Durante o período de estudo, qualquer um dos pacientes, fosse do Grupo I ou do Grupo II que apresentasse exacerbação do quadro de asma, recebia medicação adequada para a abordagem da asma – corticosteroide por via oral, 40 mg, por 7 dias, mais o corticoide inalatório e beta-agonista de longa duração. Se, em 1 mês, o paciente saísse do quadro de exacerbação, passado o período em que houvesse ação residual do corticosteroide, ou seja, até 4 dias após a ingestão do último comprimido de corticoide (Jobst *et al.*, 1986), o paciente seria reintegrado ao estudo. Se, nesse prazo, o paciente não conseguisse sair da exacerbação, ou se, durante o período do estudo, o paciente apresentasse mais de 3 episódios de exacerbação, ele seria excluído do estudo.

Entende-se por exacerbação uma piora dos sintomas do paciente asmáticos. No caso deste estudo, além da piora subjetiva dos sintomas, as medidas objetivas são:

- *Peak-flow* < 30% do máximo;
- *Peak-flow* < 50% do máximo por 2 dias consecutivos.

3.3 Sequência de Etapas

Fase I

A partir das anotações dos pacientes no "Diário de sintomas", os candidatos que ficaram entre 7 pontos e 14 pontos em 15 dias aguardariam a entrevista com o clínico. A entrevista foi baseada em critérios de inclusão e de exclusão, foram feitos exames físicos, aplicação dos questionários QQVA e SF 36 (formulários para avaliar a qualidade de vida) (Anexos D e E), sob

supervisão do próprio clínico avaliador, e fizeram exames de Óxido Nítrico Expirado (NOx), espirometria e citologia do escarro induzido. (Anexos F e G)

Nesta fase, no período de pré-tratamento, dos recrutados, apenas 184 selecionados com asma leve persistente e moderada persistente, conforme os critérios da GINA (39). Os candidatos selecionados assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo H).

Com isso, cada paciente fez o papel de seu próprio controle, facilitando a avaliação da melhora individual durante e após o tratamento com Acupuntura Verdadeira ou Acupuntura Sham.

O passo seguinte foi dividi-los de forma randomizada em 2 grupos: Grupo I e Grupo II, as técnicas de acupuntura ocorreram conforme critérios pré-estabelecidos, de acordo com o *Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture* (STRICTA) (Anexo I).

Foram utilizadas as agulhas de acupuntura, feitas de aço inoxidável, de calibre de 0,25 mm e comprimento de 4 cm, marca Huan Qiu, fabricado pela empresa SuZhou, China, e aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Fase II

Primeira série de tratamento de duração de 10 semanas. Os pacientes de ambos os grupos passaram a receber a primeira série de tratamento conforme o procedimento de cada grupo, com uma sessão semanal.

A escolha dos pontos seguiu técnica proposta no livro Liu Gon Wan (MacPherson *et al.*, 2010). Maiores detalhes podem ser encontrados no (Anexo J).

A descrição da técnica e da metodologia está de acordo com os princípios sugeridos pelo *Standars for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture - STRICTA*, 2010 (MacPherson *et al.*, 2010), descritos a seguir:

- a) foi utilizado o estilo de agulhamento da Medicina tradicional chinesa, fundamentado pela literatura na área e consenso clínico;

- b) raciocínio de tratamento baseada em literatura de Acupuntura Chinesa, métodos consensual e com referências literárias;
- c) a seleção de pontos de agulhamento e uso de ventosa não foi alterada ao longo do tratamento;
- d) o agulhamento foi manual nos dois braços da investigação.

A. Grupo I

Acupuntura Real: após a inserção de agulhas, foi feita a manipulação com estímulo adequado para a obtenção de *Qi*, em pontos determinados e preestabelecidos para todos os pacientes, e, simultaneamente, feita aplicação de 2 ventosas de tamanho grande (calibre 5 cm X 9 cm), com sucção forte até o aparecimento de eritema acentuado no local de aplicação de ventosas, estas técnicas são consideradas pela Medicina tradicional chinesa como eficazes terapêuticas.

O procedimento de cada sessão foi o seguinte:

- a) Primeira etapa de 30 minutos, os pacientes em decúbito dorsal.
 - Na face anterior do corpo, inserção de agulhas nos acupontos: Ren Mai 17 e 22 (RM 17 e 22), pulmão 1 (P1 ou LU1 bilateral), pulmão 6 (P6 ou LU6 bilateral), estômago 36 (E36 ou ST36 bilateral), baço-pâncreas 9 (BP9 ou SP9 bilateral) (Quadro 1);
 - Aplicação de 2 ventosas, entre os acupontos Ren Mai 19 (RM 19) e pulmão (P 1 ou LU 1), uma em cada lado do esterno;
 - Logo que terminada a primeira etapa, o paciente passa a ser tratado em segunda etapa.

- b) Segunda etapa, de 30 minutos, em decúbito lateral direito ou esquerdo.
 - Na face posterior do corpo, Bexiga 12 (B12 ou BL12 bilateral), bexiga 13 (B13 ou BL13 bilateral) e extra-1 (din-chuan);
 - Aplicação de duas ventosas, na face dorsal na altura entre T2 a T4, uma em cada lado da coluna vertebral.

Quadro 1 - Pontos selecionados para Acupuntura Real, e técnicas de Acupuntura.

Nomes dos pontos	Técnica de acupuntura - profundidade
Ren Mai 17	Subcutânea, horizontal - 2 cm
Ren Mai 22	Oblíquo -1,5 cm
P 1 ou LU 1	Oblíquo - 2 cm
P 6 ou LU 6	Perpendicular - 2 cm
E 36 ou ST 36	Perpendicular - 2 a 3 cm
BP 9 ou SP 9	Perpendicular - 2 a 3 cm
Extra-1 (Din-Chuan)	Perpendicular - 2 a 3 cm
B 12 ou BL 12	Perpendicular - 2 a 3 cm
B 13 ou BL 13	Perpendicular - 2 a 3 cm

B. Grupo II

Acupuntura Sham – os pacientes receberam inserção de agulhas em acupontos diferentes daqueles descritos pela literatura da Medicina chinesa para tratamento de asma, e a inserção de agulhas ocorreu em profundidade bem superficial, e não obteve tecnicamente a sensação de *Qi*, e mais aplicação de 2 ventosas de tamanho pequeno (calibre 4 cmX 6 cm) em cada etapa, com sucção leve somente para segurar as ventosas evitando a presença de eritema nos locais de ventosa (Quadro 2).

Os procedimentos de cada sessão foram os seguintes:

- a) Primeira etapa de 30 minutos, os pacientes em decúbito dorsal.
 - Na face anterior do corpo, inserção de agulhas no local 2 cm ao lado lateral do acuponto E 25, pulmão 6 (P6 ou LU6 bilateral), estômago 36 (E36 ou ST36 bilateral), baço-pâncreas 9 (BP9 ou SP9 bilateral), áreas fora dos acupontos;
 - Aplicação de 2 ventosas, uma de cada em cada lado do umbigo;
 - Logo que terminada a primeira etapa, o paciente passou a ser tratado na segunda etapa.
- b) Segunda etapa de 30 minutos, em decúbito lateral direito ou esquerdo.
 - Na face posterior do corpo, inserção de agulhas no local 2 cm ao lado lateral do acuponto Bexiga 21 (B 21 ou BL21 bilateral);
 - Aplicação de 2 ventosas, uma de cada lado na face lombar na altura entre L1 e L 2, uma em cada lado da coluna vertebral.

Esses pacientes também receberam β -2 agonista de curta ação para alívio sintomático e corticoide inalatório, quando necessário.

Quadro 2 - Pontos selecionados para a Acupuntura Sham, e técnicas de Acupuntura Sham.

Nome dos pontos	Técnica de acupuntura - profundidade
2 cm ao lado lateral do E 25 ou ST 25	Perpendicular 0,2 cm a 0,4 cm
P 6 ou LU 6	Perpendicular 0,2 cm a 0,4cm
E 36 ou ST 36	Perpendicular 0,2 cm a 0,4 cm
BP 9 ou SP 9	Perpendicular 0,2 cm a 0,4 cm
2 cm ao lado lateral do B 21 ou BL 21	Perpendicular 0,2 cm a 0,4 cm

Fase III: Período de *Washout* de duração de 4 semanas

Após o término dessa primeira série, os pacientes ficaram por um período de *washout*, ou seja, sem tratamento, durante o qual foram submetidos à segunda consulta com o clínico avaliador; preencheram os Questionários CRF, QQVA e SF-36, e realizaram mais exames de NOx, espirometria e citologia do escarro induzido.

Fase IV: Período da segunda série de tratamento de duração de 10 semanas.

Nesta fase, após o período de *Washout*, as orientações terapêuticas foram executadas nos dois grupos foram as mesmas da I série de tratamento, porém trocadas, isto é, o Grupo I passou a receber o procedimento de Acupuntura Sham, e o Grupo II recebeu o procedimento de Acupuntura Real.

Fase V- últimas avaliações de duração de 4 semanas.

Após a segunda série de tratamento, os pacientes retornaram para a terceira consulta com o clínico avaliador, preencheram os Questionários QQVA e SF-36, realizaram mais exames de NOx, espirometria e citologia do escarro induzido pela terceira vez. Terminados os exames, o estudo para cada paciente foi considerado encerrado.

O início de tratamento de cada paciente foi individual e conforme a ordem de admissão na pesquisa, que começou no ano 2004 e terminou em 2007.

Tanto os pacientes no Grupo I como os pacientes no Grupo II foram tratados pelo mesmo pesquisador. Durante o período de pesquisa, os pacientes eram apenas cumprimentados cordialmente e sem contato físico. Foi recomendado para o pessoal da equipe que evite qualquer tipo de intervenção verbal ou motivação em todas as etapas de tratamento e de avaliação, assim, possibilita imitar um tratamento em ambiente real e espontâneo, respeitando a evolução natural de tratamento, evita a participação dos voluntários contra a vontade, e nenhum deles recebeu gratificação pelo trabalho voluntário, com a exceção de ajuda de custo para o transporte, e muitos pacientes foram obrigados a perder um período por semana pela pesquisa.

Apenas o investigador Hong Jin Pai executou as aplicações de acupuntura. Com 30 anos de prática de acupuntura, Hong Jin Pai é formado pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em 1979, com residência médica em Patologia Clínica no Hospital das Clínicas da FMUSP nos dois anos seguintes (1980-1981), pós-graduado em Acupuntura no Hospital de *Guangzhou* da Faculdade de Medicina Chinesa de *Guangzhou*, China, e no Curso Nacional Avançado de Acupuntura da China no Hospital Municipal de Pequim, no período de 1982 a 1984. Médico acupunturista do Centro Multidisciplinar de Dor da Clínica Neurológica desde 1989 e do Centro de Acupuntura do Hospital das Clínicas da FMUSP desde 1995. Desde 1989, é diretor dos cursos de especialização em acupuntura do Centro de Estudo Integrado de Medicina Chinesa (CEIMEC).

3.4 Métodos de avaliação

A avaliação da evolução do estado dos pacientes no decorrer da pesquisa foi realizada por um médico, e a equipe de técnicos não tinham conhecimento de qual acupuntura é Sham e qual acupuntura é Real, desta forma, constituindo um estudo duplo-cego, pois também desconhecido pelo paciente e pelo clínico avaliador.

Os métodos de avaliação foram os seguintes.

3.4.1 Diário de sintomas

Esse questionário contém uma lista de sintomas (tosse, chiado, falta de ar, despertar noturno e uso de bombinha) na qual o paciente marcou um X no quadrado verde se não tiver estes sintomas e, no quadrado vermelho, se tiver. O paciente respondeu essa lista uma vez ao dia, nas fases I, II e IV.

3.4.2 Medida de peak-flow (pico de fluxo expiratório)

A medida de pico do fluxo expiratório foi realizada diariamente por meio de um aparelho medidor individual, fornecido pelo pesquisador. O paciente fez 3 medidas sucessivas quando acordava e escolheu a medida de valor máximo. Anotou os valores obtidos juntamente na lista de sintomas, nas fases I, II e IV.

3.4.3 Medidas da quantidade de Óxido Nítrico Expirado (NO_x)

Foram feitas as três medidas durante o estudo: a primeira, durante o período de inclusão (Fase I), antes do início do tratamento, para avaliar o quadro do paciente; a segunda foi feita no período de *washout* (fase III); a terceira medida, a última, no último período (fase V).

A presença de NO_x é um indicador de inflamação brônquica. Quanto maior for a concentração de NO_x, maior é o processo inflamatório (Nakae *et al.*, 2007). Esse é considerado um método objetivo para avaliar o paciente, sendo que a coleta do ar expirado foi realizada antes de qualquer outro exame ou procedimento, como, por exemplo, a prova de função pulmonar.

Procedimento:

A coleta do óxido nítrico exalado foi realizada *offline* e antes de qualquer procedimento e imediatamente antes da prova de função pulmonar, e foi solicitado que os pacientes viessem ao ambulatório em jejum de 8 horas antes do procedimento. No dia que antecedeu a coleta, eles não deveriam ter comido alface e, a partir da meia noite deste mesmo dia, eles deveriam evitar a ingestão de produtos embutidos, chocolates e café (ATS Board of Directors, 1999).

O paciente foi instruído a respirar normalmente pela boca em um *kit* de coleta da Sievers (*Sievers Instruments Inc.*, Boulder, CO, USA) contendo um filtro bacterial 0.3 μm HEPA (TROX Technik Ltda, SP, Brasil) por 3 segundos; em seguida, foi instruído a inspirar até a capacidade pulmonar total neste sistema de coleta. Então, foi aberta a válvula do sistema de coleta para o balão e, imediatamente, exalado o ar por, aproximadamente, 4 segundos. Em seguida, a válvula foi fechada, mantendo uma pressão de 12 cm de água garantindo um fluxo estável de 200 mL/s (Leme *et al.*, 2002; Kharitonov, *et al.*, 1997).

Conectado a este *Kit*, havia um filtro inspiratório para reduzir óxido nítrico do ar ambiente a concentrações muito baixas e, dessa maneira, evitar a contaminação do NO_x do espaço morto proveniente de via aérea superior. Foi, então, solicitado que os pacientes já com o bocal acoplado na boca realizassem, no mínimo, 2 ciclos respiratórios antes de iniciarem a coleta no balão (ATS Board of Directors, 1999).

Posteriormente, os balões foram selados e a concentração de óxido nítrico no ar exalado foi determinada até 4 horas após a coleta, por quimioluminescência em aparelho Sievers (modelo Sievers NOA 280) (ATS Board of Directors, 1999), conforme apresentado na figura 5. A concentração média do NO_x presente no balão foi registrada em partes por bilhão, como um índice da concentração de NO exalado.

O analisador de óxido nítrico foi calibrado diariamente, utilizando-se um dispositivo que filtra o NO presente no ar ambiente e um gás de referência, com concentração conhecida de NO (mistura padrão para calibração de NO

em NO₂ a 45ppb) (White Martins Gases Industriais AS, São Paulo SP, Brasil). A variabilidade entre os níveis de medida de NO dos três balões foram menos que 10%. (Leme *et al.*, 2002, Kharitonov *et al.*, 1997)

3.4.4 Medidas de Espirometria

A prova de função pulmonar foi realizada com a prova de expiração de NO. Esse procedimento é realizado por um aparelho constituído de um tubo acoplado ao computador que determina os valores apresentados pelos pacientes e compara estes a valores-padrão. Assim, pode-se verificar a resistência dos bronquíolos e acompanhar sua evolução no decorrer do tratamento. Foram realizadas três provas de função: a primeira, antes do início do tratamento, durante o período de inclusão, para avaliar o quadro do paciente; a segunda, no período de *washout*; e a última, durante o último período, Fase V.

Testes de função pulmonar foram realizados em todos os pacientes de acordo com a padronização da *American Thoracic Society* (ATS) (ATS, 1995), por meio de um espirômetro Koko (*POS Instrumentation, Inc.*, Louisville, CO).

Foram medidos:

- a) capacidade vital forçada (CVF);
- b) volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁);
- c) fluxo expiratório forçado (FEF 25%-75%), e, ainda;
- d) relação entre a porcentagem do volume expiratório forçado e a capacidade vital forçada (%VEF₁/CVF).

A melhor de três manobras aceitáveis de VEF₁ e CVF foram escolhidas e expressas como porcentagem do valor previsto. Todos os participantes deixaram de usar broncodilatadores de curta duração inalados por 6 horas antes do teste.

A primeira medida espirométrica foi realizada e, subsequentemente, cada indivíduo inala duas baforadas de salbutamol (200 ug/cada) (Popov *et al.*, 1995). Quinze minutos mais tarde, uma segunda medição espirométrica foi repetida. O aumento de VEF₁ mais de 200 mL e 12% do valor basal foi aceito como resposta broncodilatadora positiva.

3.4.5 Citologia de escarro e o escarro induzido (EI)

O objetivo foi avaliar se houve mudança na contagem de células inflamatórias, o que pode significar uma mudança da intensidade de inflamação no território pulmonar.

Após a medição espirométrica, o voluntário, em seguida, faz o teste de escarro induzido com solução salina hipertônica, o método foi modificado por Pin e colegas (Pin *et al.*, 1992). O método foi ligeiramente modificado com inalação de concentrações salinas hipertônicas de 3%, durante 7 minutos cada. O aerossol foi gerado por um Ultraneb 99 nebulizador ultrassônico DeVilbiss (DeVilbiss Corp, Somerset, PA, EUA) com uma produção de 2,4 ml/min e MMAD de 4,5 μ M. Os sujeitos foram instruídos a lavar a boca com água antes da indução de escarro para evitar, tanto quanto possível, contaminação salivar de amostras de escarro (Pizzichini *et al.*, 1996).

A amostra de escarro foi considerada adequada se preencherem os seguintes critérios: é tolerado, pelo menos, 14 min, o volume de escarro \geq 2 mL, células escamosas foi \leq 80%, as lâminas tinham, pelo menos, 400 células inflamatórias e o exame do escarro foi feita dentro de 2 horas (Fahy *et al.*, 2001).

Amostras de expectoração foram separadas visualmente a partir de saliva com a ajuda de um microscópio invertido (Pin *et al.*, 1992, Gibson *et al.*, 1989) e dividida em duas partes. Uma parte da amostra foi deslizada e espalhada sobre a lâmina de vidro antes da fixação e coloração. A lâmina foi seca ao ar, fixados e corados com Diff Rápida (Sigma-Aldrich, SP, Brasil) (Saraiva-Romanholo *et al.*, 2009).

A segunda parte foi tratada com uma mistura de ditiotreitól (Sigma-Aldrich, SP, Brasil) na concentração a 0,1% e solução salina tamponada de fosfato (Sigma-Aldrich, SP, Brasil) prosseguindo para a contagem total de células realizada com um hemocitômetro (câmara de Neubauer) (Saraiva-Romanholo *et al.*, 2003 e 2009). A partir da preparação da lâmina de vidro, as contagens de células foram realizadas com um microscópio ótico com uma ampliação de 1000X. Pelo menos, 400 células foram analisadas por dois investigadores cegos. As células foram classificadas como eosinófilos, linfócitos, neutrófilos, macrófagos, células escamosas, calciformes e células ciliadas baseadas na sua morfologia. O hemocitômetro oferece a quantidade total de células, enquanto que o vidro colorido dá a proporção da mesma amostra.

3.4.6 Avaliação da qualidade de vida

Os pacientes foram avaliados por intermédio de dois questionários: SF-36 e QQV-Asma (Questionário de Qualidade de Vida em Asma) (Anexo I). A primeira avaliação ocorreu antes do início do tratamento, durante o período de inclusão – fase I; a segunda, no período de *washout* (fase III); e a última no último período, fase V.

Os dados obtidos na pesquisa foram analisados estatisticamente para verificar a efetividade ou não do tratamento por acupuntura.

3.5 Duração do estudo e perdas

O período experimental do estudo teve a duração prevista de, aproximadamente, (4+10+4+10+4) semanas, equivale 9 meses de tratamento, divididos em períodos os quais já foram explicados e, talvez, até um mês a mais como margem, para o eventual caso de o paciente ser

afastado do tratamento por piora de condição clínica significativa, para retornar posteriormente (anteriormente explicado).

3.6 Análise estatística

O nível de significância adotado foi de 5% ($\alpha= 0,05$).

As variáveis quantitativas contínuas foram analisadas por teste t para duas amostras independentes ou por teste t pareado conforme a indicação.

As variáveis qualitativas ordinais foram analisadas por Teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes ou por Teste de Wilcoxon para amostras pareadas.

As variáveis qualitativas nominais foram analisadas pelo Teste de Qui-quadrado ou Teste Exato de Fisher, conforme a indicação.

Foram utilizados os *softwares* estatísticos Minitab versão 15.0 e SPSS versão 16.0.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Descrição da casuística

Foram recrutados 580 pacientes, apenas 184 candidatos preencheram os critérios de inclusão. Houve a perda de 110 pacientes (59,78%) ao longo do andamento do projeto, sendo 65% alegando motivos diversos (tabelas II a V), e 35% abandonaram e perderam contato. Como o tratamento é constituído de uma sessão por semana, em função da realidade social e profissional dos participantes, além de condições de trânsito, foi solicitado que os voluntários deixassem um horário previamente marcado para comparecer ao tratamento, sacrificando o seu horário de trabalho ou estudo, em média, 3 a 5 horas por semana durante um período longo de tratamento, em média, com duração de 9 meses nos pacientes clinicamente controlados.

Tabela 3 - Número dos pacientes dos dois grupos quanto ao mês do início dos tratamentos, apenas nos meses de janeiro e fevereiro houve a diminuição do número de pacientes, por ser período de férias.

Mês de início	Grupo				Total	
	Grupo I		Grupo II		N	%
	N	%	N	%		
Jan			1	2,3	1	1,4
Fev			1	2,3	1	1,4
Mar	4	12,9	2	4,7	6	8,1
Abr	3	9,7	8	18,6	11	14,9
Mai	1	3,2	3	7,0	4	5,4
Jun	2	6,5			2	2,7
Jul	1	3,2	5	11,6	6	8,1
Ago	5	16,1	6	14,0	11	14,9
Set	6	19,4	5	11,6	11	14,9
Out	3	9,7	5	11,6	8	10,8
Nov	5	16,1	4	9,3	9	12,2
Dez	1	3,2	3	7,0	4	5,4
Total	31	100,0	43	100,0	74	100,0

Nas tabelas 4 e 5, mostram-se as análises descritivas da população recrutada para o estudo, da subpopulação que continuou no projeto e da subpopulação que desistiu, discriminadas de acordo com a faixa etária e gênero.

Tabela 4 - Pacientes que continuaram no estudo até o término do projeto e pacientes que não continuaram (desistência e perda), de acordo com faixa etária.

Faixa etária (anos)	Número de Pacientes				Total	
	Em pesquisa		Desistência + Perda		N	%
	N	%	N	%		
[18 a 31]	31	41,9	56	50,9	87	47,3
[32 a 45]	30	40,5	38	34,5	68	37,0
[46 a 59]	13	17,6	16	14,5	29	15,8
Total	74	100,0	110	100,0	184	100,0

Tabela 5 - Pacientes que continuaram no estudo até o término do projeto e pacientes que não continuaram (desistência e perda), de acordo com gênero.

Sexo	Número de Pacientes				Total	
	Em pesquisa		Desistência+Perda		N	%
	N	%	N	%		
Feminino	52	70,3	80	72,7	132	71,7
Masculino	22	29,7	30	27,3	52	28,3
Total	74	100,0	110	100,0	184	100,0

No Grupo I, houve a perda de 60 pacientes. Um paciente saiu no período de inclusão (Fase I), 44 no período de Acupuntura Real (Fase II) e 8 no período de Acupuntura Sham (Fase IV) e 7 por falha de preenchimento (Tabela 6).

Tabela 6 - Discriminação dos períodos em que os pacientes saíram do Grupo I.

Período/ quantidade de desistência e perda	N=60
Fase I- Antes do tratamento	1
Fase II- No período de Acupuntura Real	44
Fase IV- No período de Acupuntura Sham	8
Erro de preenchimento	7

No Grupo I, houve a perda de 60 pacientes, 21 (35,00%) não citaram motivos, 32 (53,34%) citaram motivos, sendo 18 por motivos de trabalho e 14 por outros problemas de saúde, pessoais e mudança de endereço, e 7 (11,66%) por erro de preenchimento de questionários (Tabela 7).

Tabela 7 - Motivo de desistência do Grupo I.

Sem Motivo	21	35,00%
Muito trabalho	18	30,00%
Mudança	4	6,00%
Outras doenças	7	11,66%
Timidez/medo	2	3,00%
Problemas familiares	1	2,00%
Erro de preenchimento	7	11,66%

Houve 49 desistências no Grupo II, sendo 1 caso no Período de Inclusão (Fase I), e 32 casos no período de Acupuntura Sham (Fase II), 9 casos desistiram no período de Acupuntura Real (Fase IV), e 7 foram retirados do protocolo por erros de preenchimento de questionários. (Tabela 8).

Tabela 8 - Discriminação dos períodos em que os pacientes saíram do Grupo II.

Período/quantidade de perda e desistência	N=49
Fase I- Antes do tratamento	1
Fase II- No período de Acupuntura Sham	32
Fase III- No período de Acupuntura Real	9
Erro de preenchimento	7

No Grupo II, houve a perda de 49 pacientes, 17 (34,69%) não citaram motivos, 25 (51,02%) citaram motivos sendo 12 por motivos de trabalho e 13 por outros problemas de saúde, pessoais e mudança de endereço, e 7 (14,28%) por erro de preenchimento (Tabela 9).

Tabela 9 - Motivo de desistência do Grupo de Acupuntura II.

Sem motivo	17	34,69%
Muito trabalho	12	24,48%
Outras doenças	7	14,28%
Mudança de endereço	2	0,04%
Assalto	1	0,02%
Sem sintoma	1	0,02%
Timidez/medo	2	0,04%
Erro de preenchimento	7	14,28%

Um total de 74 pacientes concluiu o tratamento conforme o protocolo. A distribuição de dois grupos foi homogênea nos parâmetros de gênero, idade e dados ponderais. No Grupo I, havia 31 pacientes e, no Grupo II, 43 pacientes.

Com relação ao tempo de duração de asma, os dois grupos de tratamento não tiveram diferença entre si (Tabela 10).

Tabela 10 – Tempo de duração de asma entre os Grupos I e II ($p>0,05$).

Faixa etária	Grupos				Total	
	I		II		Média	Desvio-padrão
	Média	Desvio-padrão	Média	Desvio-padrão		
[18;31]	18,72	8,09	18,62	6,59	18,68	7,38
[32;45]	31,10	12,61	27,35	11,97	28,60	12,10
[46;59]	25,00	7,81	31,50	17,28	30,00	15,57
Total	23,32	11,05	25,67	12,89	24,69	12,13

No Grupo I, há 31 pacientes, dos quais 14 (45,16%) deles fazem o uso de corticoide inalatório, 17 (54,83%) usam beta-2 agonistas. E dois voluntários são ex-tabagistas.

Tabela 11 - No Grupo I: Perfil dos voluntários no Grupo I quanto ao uso de medicação e tabagismo.

Grupo I	Total: 31	beta-2-agonista	17	54,83%
		Corticoide inalatório	14	45,16%
		ex-tabagista	2	

No Grupo II, há 43 pacientes, dos quais 26 (60,46%) fazem o uso de corticoide inalatório e 17 (39,53%) usam beta-2 agonistas. Há 6 ex-tabagistas.

Tabela 12 - Perfil dos voluntários no Grupo II quanto ao uso de medicação e tabagismo

Grupo II	Total 43	beta-2-agonista	17	39,53%
		Corticoide inalatório	26	60,46%
		Ex-Tabagista	6	

No Grupo I, há um voluntário que faz serviço em ambiente externo e 30 realizam serviço em ambiente interno. Enquanto, no Grupo II, 2 realizam trabalho externo e 41 realizam serviço interno. Não se observou diferença significativa entre os grupos quanto a este aspecto (Tabela 13).

Tabela 13 - Perfil dos voluntários quanto à natureza de trabalho, em ambiente interno ou externo ($p = 0,759$).

Grupo	Trabalho Externo	Trabalho Interno
Grupo I	1	30
Grupo II	2	41

Teste de Qui-quadrado; $p = 0,759$

Os dois grupos de estudo também não apresentaram diferença quanto à média de peso e do Índice de Massa Corpórea (IMC) (Tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - Testes de comparação de peso entre o Grupo I e o Grupo II

Grupo	Média	Desvio-padrão	Erro padrão
Grupo I	69,6	14,7	2,6
Grupo II	68,9	17,2	2,7

Teste t; $p = 0,857$

Tabela 15 - Testes de comparação de IMC entre o Grupo I e o Grupo II

Grupo	Média	Desvio-padrão	Erro padrão
Grupo I	24,83	4,65	0,84
Grupo II	25,24	5,25	0,82

Teste t; $P = 0,731$

A composição de gênero foi similar nos dois grupos (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição conforme gêneros para os dois grupos: I e II

	Grupo I	Grupo II	Total
Feminino	21	32	53
Masculino	10	11	21
Total	31	43	74

Teste de Qui-quadrado; $p = 0,686$

Não foi verificada diferença estatisticamente significativa para a média da idade dos pacientes entre os dois grupos de estudo (Tabela 17).

Tabela 17 - Média e variação de idade dos grupos estudados neste protocolo

Grupo	Média (anos)	Desvio-padrão	Erro-padrão
Grupo I	32,5	11,5	2,1
Grupo II	37,42	9,90	1,5

Teste t; $P = 0,052$

4.2 Celularidade no escarro induzido

Quanto à contagem de células no escarro no período de inclusão (Fase I) anterior ao tratamento, constatou-se que o Grupo II apresentava média significativamente maior de número de eosinófilos ($p < 0,001$), neutrófilos ($p < 0,001$) e macrófagos ($p < 0,001$) quando comparado com o Grupo I (Tabelas 18 até 23).

Tabela 18 - Celularidade no escarro dos voluntários dos dois grupos: I e II no período de inclusão (fase I).

Variável	Grupo	Média	Desvio-padrão	Mediana
Eosinófilos	I	0,0804	0,1451	0,0095
Eosinófilos	II	10,97	20,29	0,00
Neutrófilos	I	0,470	0,716	0,296
Neutrófilos	II	49,26	28,05	49,72
Linfócitos	I	0,000329	0,001891	0,000000
Linfócitos	II	0,0108	0,0734	0,0000
Macrófagos	I	0,2447	0,1792	0,2112
Macrófagos	II	37,39	25,94	34,41

Tabela 19 - Comparação de contagem basal de células totais entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (fase I).

Grupo	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Grupo I	0,843	0,750	0,12
Grupo II	0,722	0,797	0,11

Teste t; $P = 0,464$

Tabela 20 - Comparação de contagem basal de eosinófilos entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (fase I).

Grupo	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Grupo I	0,080	0,145	0,024
Grupo II	11,0	20,3	3,0

Teste t; $P < 0,001$

Tabela 21- Comparação de contagem basal de neutrófilos entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (Fase I).

Grupo	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Grupo I	0,470	0,716	0,12
Grupo II	49,3	28,1	4,1

Teste t; $P < 0,001$

Tabela 22 - Comparação de contagem basal de linfócitos entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (Fase I).

Grupo	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Grupo I	0,00033	0,00189	0,00031
Grupo II	0,0108	0,0734	0,011

Teste t; $P = 0,388$

Tabela 23 - Comparação de contagem basal de macrófagos entre o Grupo I e o Grupo II no período de inclusão (Fase I)

Grupo	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Grupo I	0,245	0,179	0,029
Grupo II	37,4	25,9	3,8

Teste t; $P < 0,001$

Diante desta diferença observada na celularidade entre os grupos, foi feita a análise para esta variável apenas dentro de cada grupo, comparando-se a celularidade anterior (Fase I) com a celularidade após o tratamento de cada tipo de acupuntura, conforme mostrado a seguir.

4.2.1 Avaliação de celularidade do Grupo I

Foi observado, no Grupo I, que apenas o macrófago teve aumento estatisticamente significativo ($p = 0,045$) no período de pós-Acupuntura Sham.

4.2.1.1 As comparações de celularidade do período de inclusão (fase I) com a do período de após aplicação de Acupuntura Real estão descritas nas tabelas 24 a 28.

Tabela 24 - Comparação entre a contagem das células totais do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Células totais basal do período de inclusão	0,843	0,750	0,119
Células totais após Acupuntura Real	0,684	0,443	0,070
Diferença	0,160	0,687	0,109

Teste t pareado; $p = 0,149$

Tabela 25 - Comparação entre a contagem dos eosinófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Eosinófilos basal do período de inclusão	0,0827	0,1465	0,0244
Eosinófilos após Acupuntura Real	0,0552	0,1221	0,0204
Diferença	0,0275	0,1416	0,0236

Teste t pareado; $p = 0,252$

Tabela 26 - Comparação entre a contagem dos neutrófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Neutrófilos_basal do Período de Inclusão	0,483	0,722	0,120
Neutrófilos após Acupuntura Real	0,368	0,410	0,068
Diferença	0,115	0,660	0,110

Teste t pareado; $p = 0,302$

Tabela 27 - Comparação entre a contagem dos linfócitos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Linfócitos_basal do Período de Inclusão	0,000338	0,001917	0,000319
Linfócitos após Acupuntura Real	0,000150	0,000900	0,000150
Diferença	0,000188	0,002142	0,000357

Teste t pareado; $p = 0,602$

Tabela 28 - Comparação entre a contagem dos macrófagos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Macrófagos_basal do Período de Inclusão	0,2515	0,1768	0,0295
Macrófagos após Acupuntura Real	0,2693	0,1983	0,0331
Diferença	-0,0178	0,2624	0,0437

Teste t pareado; p = 0,687

4.2.1.2 As comparações de celularidade do período de inclusão (Fase I) com a do período de após aplicação de Acupuntura Sham estão descritas nas tabelas 29 a 33

Tabela 29 - Comparação entre a contagem das células totais do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Células totais basal do Período de Inclusão	0,843	0,750	0,119
Células totais após Acupuntura Sham	0,857	0,573	0,091
Diferença	-0,013	0,740	0,117

Teste t pareado; p = 0.909

Tabela 30 - Comparação entre a contagem dos eosinófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Eosinófilos_basal do período de inclusão	0,0827	0,1465	0,0244
Eosinófilos após Acupuntura Sham	0,1033	0,1774	0,0296
Diferença	-0,0206	0,2135	0,0356

Teste t pareado; p = 0,567

Tabela 31 - Comparação entre a contagem dos neutrófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Neutrófilos_basal do período de inclusão	0,483	0,722	0,120
Neutrófilos após Acupuntura Sham	0,374	0,418	0,070
Diferença	0,109	0,722	0,120

Teste t pareado; p = 0,370

Tabela 32 - Comparação entre a contagem dos linfócitos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Linfócitos basal do Período de Inclusão	0,00034	0,00192	0,00032
Linfócitos após Acupuntura Sham	0,00125	0,00750	0,00125
Diferença	-0,00091	0,00780	0,00130

Teste t pareado; $p = 0,487$

Tabela 33 - Comparação entre a contagem dos macrófagos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Macrófagos basal do período de inclusão	0,2493	0,1789	0,0302
Macrófagos após Acupuntura Sham	0,3899	0,3423	0,0579
Diferença	-0,1406	0,3997	0,0676

Teste t pareado; $p = 0,045$

4.2.2 Avaliação de celularidade do Grupo II

No Grupo II depois da Acupuntura Real (Fase IV), houve a diminuição de eosinófilos ($p=0,035$) e de neutrófilos ($p=0,047$), e aumento de macrófagos ($p= 0,001$), estatisticamente significativa.

4.2.2.1 As Comparações de celularidade do período de inclusão (fase I) com a do período de após aplicação de Acupuntura Sham estão descritas nas tabelas 34 a 37.

Tabela 34 - Comparação entre a contagem das células totais do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Células totais basal do período de inclusão	0,739	0,808	0,118
Células totais após Acupuntura Sham	0,768	0,616	0,090
Diferença	-0,0294	0,6168	0,0900

Teste t pareado; $p = 0,746$

Tabela 35 - Comparação entre a contagem dos eosinófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Eosinófilos_basal do período de inclusão	10,23	20,42	3,08
Eosinófilos após Acupuntura Sham	9,72	19,17	2,89
Diferença	0,51	21,95	3,31

Teste t pareado; $p = 0,877$

Tabela 36 - Comparação entre a contagem dos neutrófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Neutrófilos_basal do período de inclusão	49,74	28,33	4,27
Neutrófilos após acupuntura Sham	41,66	26,57	4,01
Diferença	8,07	35,93	5,42

Teste t pareado; $p = 0,143$

Tabela 37 - Comparação entre a contagem dos macrófagos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Macrófagos_basal do período de inclusão	37,55	26,08	3,93
Macrófagos após Acupuntura Sham	46,70	2,08	3,93
Diferença	-9,15	31,98	4,82

Teste t pareado; $p = 0,064$

4.2.2.2 As Comparações de celularidade do período de inclusão (fase I) com a do período de após aplicação de Acupuntura Real estão descritas nas tabelas 38 a 42.

Tabela 38 - Comparação a contagem das células totais do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Células totais basal do período de inclusão	0,722	0,797	0,114
Células totais após Acupuntura Real	0,871	0,466	0,067
Diferença	-0,150	0,786	0,112

Teste t pareado; $p = 0,189$

Tabela 39 - Comparação entre a contagem dos eosinófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Eosinófilos_basal do período de inclusão	10,97	20,29	2,99
Eosinófilos após Acupuntura Real	5,21	13,16	1,94
Diferença	5,76	18,01	2,66

Teste t pareado; p = 0,035

Tabela 40 - Comparação entre a contagem dos neutrófilos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Neutrófilos_basal do período de inclusão	49,26	28,05	4,14
Neutrófilos após Acupuntura Real	38,71	22,91	3,38
Diferença	10,55	34,96	5,15

Teste t pareado; p = 0,047

Tabela 41 - Comparação entre a contagem dos linfócitos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Linfócitos basal do período de inclusão	0,0108	0,0734	0,0108
Linfócitos após Acupuntura Real	0,0108	0,0734	0,0108
Diferença	0,0000	0,1049	0,0155

Teste t pareado; p = 1,00

Tabela 42 - Comparação entre a contagem dos macrófagos do período de inclusão e a do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Macrófagos basal do período de inclusão	37,39	25,94	3,82
Macrófagos após Acupuntura Real	54,04	25,93	3,82
Diferença	-16,65	31,17	4,60

Teste t pareado; p = 0,001

4.3 Avaliação de sintomas diários

4.3.1 Avaliação de sintomas diários do Grupo I

Após a Acupuntura Real, houve a redução de uso de bombinha ($p=0,043$), e uma tendência de melhora de falta de ar ($p=0,052$). Depois da Acupuntura Sham, houve melhora de tosse ($p=0,007$), chiado ($p=0,037$), falta de ar ($p<0,001$) e redução em uso de bombinha ($p<0,001$) estatisticamente significativa, e não houve a melhora de acordar noturno em duas fases de tratamento, descritas nas tabelas 43 e 44.

Tabela 43 - Comparação entre o resultado de sintomas do período de inclusão e o do período de após a aplicação de Acupuntura Real.

	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Tosse	89,0	0,140	-0,05000
Chiado	129,5	0,096	-0,07250
Falta de ar	127,0	0,052*	-0,1100
Acordar noturno	118,5	0,376	-0,01500
Bombinha	113,5	0,043*	-0,07000

*Diferença significativa

Tabela 44 - Comparação entre o resultado de sintomas do período de inclusão e o do período de após a aplicação de Acupuntura Sham.

	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Tosse	61,0	0,007*	-0,1250
Chiado	101,5	0,037*	-0,09000
Falta de ar	45,0	0,000*	-0,1925
Acordar noturno	90,5	0,092	-0,05500
Bombinha	4,5	0,000*	-0,1950

* Diferença significativa

4.3.2 Avaliação de sintomas diários do Grupo II

Na primeira fase de Acupuntura Sham, houve a melhora de tosse ($p=0,037$), chiado ($P=0,013$) e falta de ar ($p=0,014$), estatisticamente significativa. Depois da Acupuntura Real, houve a melhora de tosse ($p=0,040$), chiado ($p=0,012$), falta de ar ($p<0,001$) e despertar noturno

($p=0,009$), estatisticamente significativa, que estão descritos nas tabelas 45 e 46.

Tabela 45 - Comparação entre o resultado de sintomas do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham.

	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Tosse	200.0	0.037*	-0.04500
Chiado	186.5	0.013*	-0.09000
Falta de ar	254.5	0.014*	-0.08000
Acordar noturno	244.5	0.369	-0.01500
Bombinha	320.0	0.844	0.000000000

*diferença significativa

Tabela 46 - Comparação entre o resultado de sintomas do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real.

	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Tosse	189.0	0.040*	-0.06000
Chiado	185.0	0.012*	-0.1150
Falta de ar	126.5	0.000*	-0.1500
Acordar noturno	123.0	0.009*	-0.04500
Bombinha	246.0	0.383	-0.01500

* diferença significativa

4.4 Análises de espirometria

Avaliação de resultados de CVF, VEF_1 , VEF_1/CVF e FEF25-75% pela Acupuntura Real e a Acupuntura Sham nos dois Grupos I e II não teve a melhora em relação aos resultados do período de inclusão, respectivamente.

O resultado da análise de espirometria sugere que a acupuntura não melhora a função pulmonar nestes pacientes do trabalho, ou se houve a possibilidade de melhora, porém seu resultado poderia ser pequeno e não detectado pela análise de estatística.

4.4.1 Avaliação de espirometria para o Grupo I

4.4.1.1 As comparações entre os resultados da função pulmonar do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, nas tabelas 47 a 50.

Tabela 47 - Comparação entre o resultado dos CVF do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
CVF do Período de Inclusão	96,03	20,94	3,76
CVF da após Acupuntura Real	94,87	19,22	3,45
Diferença	1,16	12,79	2,30

Teste t pareado; $p = 0,617$

Tabela 48 - Comparação entre o resultado dos FEV₁ do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEV ₁ do Período de Inclusão	77,90	21,27	3,82
FEV ₁ da após Acupuntura Real	76,94	22,80	4,09
Diferença	0,97	12,10	2,17

Teste t pareado; $p = 0,659$

Tabela 49 - Comparação entre o resultado dos FEV₁/CVF do período de inclusão e o do após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEV ₁ /CVF do Período de Inclusão	80,84	12,81	2,30
FEV ₁ /CVF da após Acupuntura Real	80,06	13,40	2,41
Diferença	0,77	9,48	1,70

Teste t pareado; $p = 0,653$

Tabela 50 - Comparação entre o resultado dos FEF_{25-75%} do período de inclusão e o do após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEF _{25-75%} do Período de Inclusão	47,45	24,29	4,36
FEF _{25-75%} da após Acupuntura Real	48,48	23,58	4,23
Diferença	-1,03	15,24	2,74

Teste t pareado; $p = 0,709$

4.4.1.2 As comparações entre os resultados da função pulmonar do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, nas tabelas 51 a 54.

Tabela 51 - Comparação entre o resultado dos CVF do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
CVF do Período de Inclusão	96,03	20,94	3,76
CVF da após Acupuntura Sham	90,84	19,18	3,44
Diferença	5,19	14,98	2,69

Teste t pareado; p = 0,063

Tabela 52 - Comparação entre o resultado dos FEV₁ do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Devio-padrão	Erro-padrão
FEV ₁ do Período de Inclusão	77,90	21,27	3,82
FEV ₁ da após Acupuntura Sham	71,52	21,88	3,93
Diferença	6,39	13,84	2,49

Teste t pareado; p = 0,015

Tabela 53 - Comparação entre o resultado dos FEV₁/ CVF do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEV ₁ / CVF do Período de Inclusão	80,84	12,81	2,30
FEV ₁ / CVF da após Acupuntura Sham	77,71	14,31	2,57
Diferença	3,13	9,41	1,69

Teste t pareado; p = 0,074

Tabela 54 - Comparação entre o resultado dos FEF25-75% do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEF25-75% do Período de Inclusão	47,45	24,29	4,36
FEF25-75% da após Acupuntura Sham	43,10	23,92	4,30
Diferença	4,35	12,52	2,25

Teste t pareado; p = 0,062

4.4.2 Avaliação de espirometria para o Grupo II

4.4.2.1 As comparações entre os resultados da função pulmonar do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II, nas tabelas 55 a 58

Tabela 55 - Comparação entre o resultado do CVF do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
CVF do Período de Inclusão	96,35	19,58	3,10
CVF da após Acupuntura Sham	96,35	17,26	2,73
Diferença	-0,00	11,76	1,86

Teste t pareado; $p = 1,000$

Tabela 56 - Comparação entre o resultado do FEV₁ do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEV ₁ do Período de Inclusão	79,85	21,54	3,41
FEV ₁ da após Acupuntura Sham	80,70	18,65	2,95
Diferença	-0,85	12,58	1,99

Teste t pareado; $p = 0,671$

Tabela 57 - Comparação entre o resultado do FEV₁/ CVF do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEV ₁ / CVF do Período de Inclusão	82,30	13,26	2,10
FEV ₁ / CVF da após Acupuntura Sham	83,47	12,17	1,92
Diferença	-1,18	9,36	1,48

Teste t pareado; $p = 0,432$

Tabela 58 - Comparação entre o resultado do FEF25-75% do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEF25-75% do Período de Inclusão	50,58	25,30	4,00
FEF25-75% da após Acupuntura Sham	50,65	20,27	3,20
Diferença	-0,07	14,95	2,36

Teste t pareado; $p = 0,975$

4.4.2.2 As comparações entre os resultados da função pulmonar do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II, nas tabelas 59 a 62

Tabela 59 - Comparação entre o resultado do CVF do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
CVF do período de Inclusão	96,35	19,58	3,10
CVF da após Acupuntura Real	96,47	18,92	2,99
Diferença	-0,12	14,26	2,26

Teste t pareado; p = 0,956

Tabela 60 - Comparação entre o resultado do FEV₁ do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEV1 do Período de Inclusão	79,85	21,54	3,41
FVC da após Acupuntura Real	78,48	18,75	2,96
Diferença	1,38	14,88	2,35

Teste t pareado; p = 0,562

Tabela 61 - Comparação entre o resultado do FEV₁/ CVF do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEV ₁ / CVF do Período de Inclusão	82,30	13,26	2,10
FEV ₁ / CVF d da após Acupuntura Real	81,13	11,91	1,88
Diferença	1,18	7,76	1,23

Teste t pareado; p = 0,344

Tabela 62 - Comparação entre o resultado do FEF25-75% do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
FEF25-75% do Período de Inclusão	50,58	25,30	4,00
FEF25-75% da após Acupuntura Real	47,70	20,46	3,23
Diferença	2,88	15,37	2,43

Teste t pareado; p = 0, 244

4.5 Avaliação de medida de Pico de Fluxo (*Peak-flow*) matutino

Comparação entre os resultados de medida de Pico de Fluxo (*Peak-flow*) matutino do período de inclusão e os resultados das duas aplicações de Acupuntura Real e Sham dos dois Grupos, respectivamente, apenas o resultado da após aplicação de Acupuntura Real do Grupo II teve a melhora estatisticamente significativa ($p=0,010$).

4.5.1 Avaliação de medida de Pico de Fluxo (*Peak-flow*) matutino para o Grupo I

4.5.1.1 As comparações entre o resultado da medida de Pico de Fluxo (*Peak-flow*) matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, na tabela 63

Tabela 63 - Comparação entre o resultado de medida de *Peak-flow* matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média mL/s	Desvio-Padrão mL/s	Erro-padrão
<i>Peak-flow</i> manhã período de inclusão	321,7	100,8	21,5
<i>Peak-flow</i> manhã da Acupuntura Real	341,9	115,5	23,8
Diferença	-20,2	50	10,7

Teste t pareado; $p = 0,072$

4.5.1.2 Comparações entre o resultado da medida de Pico de Fluxo (*Peak-flow*) matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, na tabela 64

Tabela 64 - Comparação entre o resultado de medida de *Peak-flow* matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
<i>Peak-flow</i> manhã período de inclusão	321,7	100,8	22,0
<i>Peak-flow</i> Manhã da após Acupuntura Sham	345,2	110,2	24,0
Diferença	-27,6	63,0	13,8

Teste t pareado; $p = 0,059$

4.5.2 Avaliação de medida de Pico de Fluxo (Peak-flow) matutino para o Grupo II

4.5.2.1 As comparações entre o resultado da medida de Pico de Fluxo (*Peak-flow*) matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II, na tabela 65

Tabela 65 - Comparação entre o resultado de medida de *Peak-flow* matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
<i>Peak-flow</i> Manhã Período de Inclusão	319,0	94,2	16,6
<i>Peak-flow</i> Manhã da após Acupuntura Sham	327,3	94,7	16,7
Diferença	-8,31	48,27	8,53

Teste t pareado; p = 0,337

4.5.2.2 Comparações entre o resultado da medida de Pico de Fluxo (*Peak-flow*) matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II, na tabela 66

Tabela 66 - Comparação entre o resultado de medida de *Peak-flow* matutino do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
Manhã basal	324,3	95,0	15,6
Manhã segunda da após Acupuntura Real	345,8	92,4	15,2
Diferença	-21,51	48,42	7,96

Teste t pareado; p = 0,010

4.6 Avaliação de resultado do NO expirado

Avaliação dos resultados de NO expirado pela Acupuntura Real e pela Acupuntura Sham, nos Grupos I e II, não teve melhora em relação à do período de inclusão, respectivamente.

Os resultados da análise de NO expirado pelas aplicações de acupuntura sugere que a acupuntura não melhora NO, ou se houve a melhora, porém o resultado poderia ser pequeno e não detectado pela análise de estatística nos nossos pacientes analisados.

4.6.1 Avaliação de resultado do NO expirado para o Grupo I

4.6.1.1 Comparações entre o resultado da medida de NO expirado do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, na tabela 67.

Tabela 67 - Comparação entre o resultado do NO do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
NO Período de Inclusão	60,64	31,08	4,91
NO após Acupuntura Real	71,71	39,70	6,28
Diferença	-11,07	35,62	5,63

Teste t pareado; $p = 0,057$

4.6.1.2 Comparações entre o resultado da medida de NO expirado do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, na tabela 68

Tabela 68 - Comparação entre o resultado do NO do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
NO Período de Inclusão	60,64	31,08	4,91
NO após Acupuntura Sham	56,84	31,95	5,05
Diferença	3,80	26,32	4,16

Teste t pareado; $p = 0,367$

4.6.2 Avaliação de resultado do NO expirado para o Grupo II

4.6.2.1 Comparações entre o resultado da medida de NO expirado do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II na tabela 69.

Tabela 69 - Comparação entre o resultado do NO do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
NO Período de Inclusão	57,65	29,20	4,17
NO após Acupuntura Sham	54,65	29,01	4,14
Diferença	3,01	29,26	4,18

Teste t pareado; $p = 0,475$

4.6.2.2 Comparações entre o resultado da medida de NO expirado do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II, na tabela 70

Tabela 70 - Comparação entre o resultado do NO do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II.

	Média	Desvio-padrão	Erro-padrão
NO Período de Inclusão	57,65	29,20	4,17
NO após Acupuntura Real	57,72	29,45	4,21
Diferença	-0,06	35,76	5,11

Teste t pareado; $p = 0,990$

4.7 Avaliação de qualidade de vida

4.7.1 Avaliação de qualidade de vida (QQV) de Asma

Neste questionário, foi feita a avaliação de 7 índices de qualidade de vida de asma: limitação física, frequência e gravidade, adesão ao tratamento, socioeconômica, socioprofissional, psicossocial e qualidade de vida global nos dois Grupos (Grupo I e II).

4.7.1.1 Avaliação da Qualidade de Vida em Asma (QQV de Asma) para o Grupo I

Após o primeiro tratamento com a Acupuntura Real, houve a melhora de 4 itens dos 7 analisados: limitação física ($p=0,006$), frequência e gravidade ($p=0,001$), adesão ao tratamento ($p=0,043$) e qualidade de vida global ($p<0,001$), estatisticamente significativa. Na fase seguinte de tratamento com a Acupuntura Sham, houve somente dois índices de melhora: frequência e gravidade ($p=0,001$), e qualidade de vida global ($p=0,021$), estatisticamente significativa. Comparando os resultados entre a Acupuntura Real e a Sham, houve a diminuição de 4 itens para 2, descrita nas tabelas 71 e 72.

4.7.1.1.1 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida em Asma do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, na tabela 71

Tabela 71 - Comparação entre o resultado do período de inclusão e os da Acupuntura Real no Grupo I.

Avaliação de Qualidade de Vida de Asma	Estatística de Wilcoxon	p	Mediana estimada
QVLF – Qualidade de vida –	74,0	0,006*	-0,08330
QVFG – Qualidade de vida – frequência e gravidade	71,0	0,001*	-0,08975
QVA – Qualidade de vida – tratamento	71,0	0,043*	-0,04165
QVSE – Qualidade de vida socioeconômica	80,0	0,080	-0,02085
QVSP - Qualidade de vida socioprofissional	75,5	0,059	-0,01790
QVPS – Qualidade de vida psicossocial	95,0	0,314	-0,01560
QVS-Qualidade de vida global	56,5	0,000*	-0,05183

*Diferença significativa em favor da Acupuntura Real

4.7.1.1.2 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida em Asma do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, na tabela 72

Tabela 72 - Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Sham no grupo I.

Avaliação de Qualidade de Vida de Asma	Estatística de Wilcoxon	p	Mediana estimada
QVLF – Qualidade de vida – limitaç	144,5	0,117	-0,04997
QVFG – Qualidade de vida – frequência e gravidade	74,5	0,001*	-0,08330
QVA – Qualidade de vida – tratamento	68,0	0,173	-0,04165
QVSE – Qualidade de vida socioeconômica	61,5	0,306	0,000000
QVSP- Qualidade de vida socioprofissional	124,0	0,681	0,000000
QVPS – Qualidade de vida psicossocial	164,5	0,968	0,000000
QVS-Qualidade de vida global	110,5	0,021*	-0,04065

* Diferença significativa em favor de Sham

4.7.1.2 Avaliação de Questionário de Qualidade de Vida em Asma (QQV de Asma) para o Grupo II

Após o primeiro tratamento com a Acupuntura Sham, houve a melhora de 3 itens dos 7 analisados: qualidade de vida socioeconômica ($p=0,010$), qualidade de vida psicossocial ($p=0,032$) e qualidade de vida global ($p=0,018$), estatisticamente significante. Na fase seguinte de tratamento de Acupuntura Real, houve 4 índices de melhora: limitação física ($p=0,001$), qualidade de vida socioeconômica ($p=0,002$), qualidade de vida socioprofissional ($p=0,001$) e qualidade de vida global ($p=0,04$), estatisticamente significante. Comparando os resultados entre a Acupuntura Sham e a Real, houve o aumento de 3 itens para 4, descrito nas tabelas 73 e 74

4.7.1.2.1 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida em Asma do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo II, na tabela 73

Tabela 73 - Comparação entre o resultados do período de inclusão e o da Acupuntura Sham, no Grupo II.

Avaliação de Qualidade de Vida de Asma	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
QVLF – Qualidade de vida – limitaçã	284,0	0,212	-0,03335
QVFG – Qualidade de vida – frequência e gravidade	331,5	0,089	-0,04485
QVA – Qualidade de v – tratamento	268,0	0,620	0,000000
QVSE – Qualidade de vida socioeconômica	156,5	0,010*	-0,04165
QVSP- Qualidade de vida socioprofissional	242,5	0,503	-0,00005000
QVPS – Qualidade de vida psicossocial	127,5	0,032*	-0,01565
QVS-Qualidade de vida global	277,0	0,018*	-0,02645

- Diferença significativa em favor de Acupuntura Sham

4.7.1.2.2 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida em Asma do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo II, na tabela 74.

Tabela 74 - Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Real no Grupo II.

Avaliação de Qualidade de Vida de Asma	Estatística de Wilcoxon	p	Mediana estimada
QVLF – Qualidade de vida – limitação	181,5	0,001*	-0,1167
QVFG – Qualidade de vida – frequência e gravidade	266,5	0,086	-0,04490
QVA – Qualidade de vida – o ao tratamento	366,0	0,833	0,0000000
QVSE – Qualidade de vida socioeconômica	141,5	0,002*	-0,06245
QVSP- Qualidade de vida socioprofissional	67,5	0,001*	-0,03570
QVPS – Qualidade de vida psicossocial	150,5	0,057	-0,02336
QVS - Qualidade de vida global	231,0	0,004*	-0,05085

- Diferença significativa em favor de Acupuntura Real

A melhora de índice de limitação física está presente somente em intervenção Real, no Grupo I e no Grupo II analisados, que é um fator importante e fundamental para reabilitação global dos pacientes asmáticos.

4.7.2 Avaliação da Qualidade de Vida SF-36 (*The Short Form 36 Health Survey* – Questionário de qualidade de vida resumida 36)

Foi feita a avaliação de 8 índices de qualidade de vida de SF-36 nos dois Grupos I e II: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

4.7.2.1 Avaliação da Qualidade de Vida SF -36 para o Grupo I

Após o primeiro tratamento com Acupuntura Real, houve a melhora de 4 itens dos 8 analisados: capacidade funcional ($p=0,004$), aspectos físicos ($p=0,002$), estado geral de saúde ($p<0,001$) e vitalidade ($p=0,019$),

estatisticamente significativa. Na fase seguinte de tratamento de Acupuntura Sham, houve os mesmos índices de melhora: capacidade funcional ($p=0,016$), aspectos físicos ($p=0,004$), estado geral de saúde ($p=0,010$) e vitalidade ($p=0,025$), estatisticamente significativa. Não houve a alteração de quantidade de índices entre as duas fases, descritas nas tabelas 75 e 76.

Não houve a diferença estatisticamente significativa entre os resultados da Acupuntura Real e os da Acupuntura Sham, descrita na tabela 77.

4.7.2.1.1 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real, no Grupo I, na tabela 75.

Tabela 75 - Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Real, no Grupo I.

Avaliação SF-36	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Capacidade Funcional	252,0	0,004*	7,500
Aspectos Físicos	187,5	0,002*	25,00
Dor	163,0	0,242	5,000
Estado Geral de Saúde	224,0	0,000*	7,500
Vitalidade	268,5	0,019*	7,500
Aspectos Sociais	169,5	0,168	6,250
Aspectos Emocionais	82,0	0,485	0,000000000
Saúde Mental	220,0	0,464	2,000

* Diferença significativa a favor da Acupuntura Real.

4.7.2.1.2 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de inclusão e o do período de após aplicação de Acupuntura Sham no Grupo I, na tabela 76.

Tabela 76 - Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Sham no Grupo I.

Avaliação SF-36	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Capacidade Funcional	252,5	0,016*	7,500
Aspectos Físicos	199,0	0,004*	25,00
Dor	163,5	0,447	0,000000
Estado Geral de Saúde	259,0	0,010*	7,500
Vitalidade	283,0	0,025*	10,00
Aspectos Sociais	235,5	0,131	6,250
Aspectos Emocionais	90,5	0,255	0,000000000
Saúde Mental	243,0	0,368	4,000

*Diferença significativa a favor da Acupuntura Sham.

4.7.2.1.3 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 de após aplicação de Acupuntura Real e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham, no Grupo I, na tabela 77.

Tabela 77 - Comparação entre o resultado da Acupuntura Real e o da Acupuntura Sham, no Grupo I.

	Estadística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Capacidade Funcional	144,0	0.875	0,0000000
Aspectos Físicos	58,0	0.932	0,0000000
Dor	90,0	0.862	0,0000000
Estado Geral de Saúde	113,0	0,187	-2,500
Vitalidade	188,0	0.990	0,0000000
Aspectos Sociais	147,5	0.784	0,0000000
Aspectos Emocionais	78,0	0.962	0.000000000
Saúde Mental	184,5	0,829	0,0000000

4.7.2.2 Avaliação da Qualidade de Vida SF-36 para o Grupo II

Após o primeiro tratamento de Acupuntura Sham, houve a melhora de 4 itens dos 8 analisados: capacidade funcional ($p=0,002$), aspectos físicos ($p=0,023$), estado geral de saúde ($p=0,014$), vitalidade ($p=0,028$), estatisticamente significativa. Na fase seguinte de tratamento de Acupuntura Real, houve 7 índices de melhora: capacidade funcional ($p=0,001$), aspectos físicos ($p=0,001$), dor ($p=0,021$), estado geral de saúde ($p<0,001$), vitalidade ($p=0,001$), aspectos sociais ($p=0,006$) e saúde mental ($p=0,049$), estatisticamente significativa.

Comparando os resultados entre a Acupuntura Sham e a Real, houve o aumento de 4 para 7 itens, descritos nas tabelas 78 e 79. Mas não há diferença entre os dois resultados estatisticamente significativa, tabela 80.

4.7.2.2.1 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Sham no Grupo II, na tabela 78.

Tabela 78 - Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Sham, no Grupo II.

Avaliação da SF-36	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Capacidade Funcional	501,5	0,002*	7,500
Aspectos Físicos	265,5	0,023*	12,50
Dor	270,5	0,666	0,000000000
Estado Geral de Saúde	441,0	0,014*	5,000
Vitalidade	473,5	0,028*	5,000
Aspectos Sociais	351,0	0,211	6,250
Aspectos Emocionais	263,0	0,175	0,000000000
Saúde Mental	313,5	0,765	-2,000

- Diferença significativa a favor da Acupuntura Sham.

4.7.2.2.2 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de inclusão e os do período de após aplicação de Acupuntura Real no Grupo II, na tabela 79.

Tabela 79 - Comparação entre o resultado do período de inclusão e o da Acupuntura Real no Grupo II.

Avaliação SF-36	Estatística de Wilcoxon	P	Mediana estimada
Capacidade Funcional	625,5	0,001*	10,00
Aspectos Físicos	344,0	0,001*	25,00
Dor	324,5	0,021	5,000
Estado Geral de Saúde	570,5	0,000*	10,00
Vitalidade	543,5	0,001*	10,000
Aspectos Sociais	389,5	0,006*	12,50
Aspectos Emocionais	284,0	0,067	16,67
Saúde Mental	506,5	0,049*	4,000

* Diferença significativa a favor da Acupuntura Real.

4.7.2.2.3 Comparações entre os resultados do Questionário de Qualidade de Vida SF-36 do período de após aplicação de Acupuntura Sham e os do período de após aplicação de Acupuntura Real no Grupo II, na tabela 80.

Tabela 80 - Comparação entre o resultado da Acupuntura Sham e o do período da Acupuntura Real no Grupo II.

	Estatística de Wilcoxon		Mediana estimada
Capacidade Funcional	373,5	0.197	2,500
Aspectos Físicos	103,0	0.074	0,00000
Dor	367,5	0.054	5,000
Estado Geral de Saúde	534,5	0.096	5,000
Vitalidade	478,5	0.056	5,000
Aspectos Sociais	204,0	0.270	0,00000
Aspectos Emocionais	119,0	0.151	0,000000
Saúde Mental	502,5	0.118	4,000

A melhora do índice de saúde mental está presente somente em Acupuntura Real no Grupo II, que é uma melhora importante em pacientes asmáticos crônicos.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

5.1 As Características das populações dos dois Grupos I e II

Este trabalho foi iniciado com 184 pacientes voluntários, que não receberam remuneração para participação, com duração de tratamento de 9 meses, em média, atravessando 3 estações climáticas. Do total de pacientes que iniciaram o protocolo, 74 (40,22%) concluíram o tratamento e todas as avaliações, ou seja, houve uma perda de 110 pacientes, que corresponde a 59,78% do número total. Destes, 65% alegaram desistência por motivos diversos e 35% por causas desconhecidas.

Esta taxa de desistência está dentro dos limites da literatura mundial para tratamento prolongado de doenças crônicas com medicamentos (Robiner 2005, Dunbar-Jacob *et al.*, 2000). Segundo Gillissen *et al.*, 2007, cerca de 50% dos pacientes asmáticos avaliados em diversas pesquisas não tomaram a medicação conforme prescrito e taxas semelhantes foram encontradas em outras pesquisas (Kaiser *et al.*, 2007, Weinstein *et al.*, 2011), o que provoca aumento de mortalidade e da morbidade, e, também, elevação dos custos de tratamento, conforme Gillissen *et al.*, 2007.

Comparado às estatísticas mundiais, Jentsch *et al.*, 2008, avaliaram as taxas de adesão de asmáticos ao uso de corticosteroides inalatórios, e verificaram que as taxas de adesão variavam entre 30% e 70%, em artigos publicados em diversos países entre 1992 e 2008. Notaram, também, que o grau de adesão, conforme relatado pelo paciente ou por sua família, era exagerado, não correspondendo à realidade. O uso de medicamento em ambiente doméstico, hipoteticamente, teria maior aderência em relação ao tratamento com a acupuntura.

Neste trabalho, simulou-se um ambiente real, em que não se promoveu interferência de qualquer espécie para motivar ou incentivar a participação contínua dos voluntários, o que seria um viés a mais. Sabemos que todos voluntários, para poderem participar da pesquisa, tiveram que sacrificar um

período de 3 a 6 horas por semana enfrentando trânsito caótico, riscos reais de perda de emprego, além de enfrentar um novo tratamento incerto, não convencional, acrescentando-se a tudo isso, o inconveniente da realização de exames complementares. Por serem pacientes portadores de asma de graus leve e moderada persistentes bem controladas, esta rotina de acompanhamentos semanais e exames penosos não fazia parte de seu cotidiano. Essa situação complexa talvez explique o porquê da taxa de desistência tão alta.

Durante o período de estudo, os pacientes estavam livres para decidir quanto à necessidade de uso de seu medicamento inalatório. Assim, os pacientes poderiam continuar o seu tratamento habitual e com eficácia comprovada, mais o uso de acupuntura. Entretanto, por ser objeto de estudo, a introdução de um novo tratamento à acupuntura seria uma razão de incerteza. Esse fato, por si, poderia gerar uma situação de ansiedade, uma vez que, como observamos, a esperança de cura por parte dos pacientes era um dos motivos da angústia durante as aplicações de acupuntura, que justificaria um outro motivo de desistência, apesar de ter sido exaustivamente explicado que a acupuntura não representava, em momento nenhum, uma opção de tratamento que trouxesse cura, mas estava sendo estudada para se tornar uma indicação que viesse somar a todo o arsenal de tratamento de asma.

Um total de 74 pacientes concluiu o tratamento conforme o protocolo. A distribuição dos dois grupos foi homogênea nos parâmetros de gênero, idade e dados ponderais. No Grupo I, 31 pacientes apresentavam idade média de $32,5 \pm 11,5$ anos e duração de asma de $23,32 \pm 11,05$ anos. Dentre eles, 14 (45,16%) faziam uso de corticoide inalatório, 17 (54,83%) usavam beta-2 agonistas, e 2 voluntários eram ex-tabagistas. Somente 1 trabalhava em ambiente externo.

No Grupo II, 43 pacientes apresentavam idade média de $37,42 \pm 9,9$ anos com duração de doença de $25,67 \pm 12,89$ anos. Dentre eles, 26 (60,46%) faziam uso de corticoide inalatório e 17 (39,53%) usavam beta-2

agonistas, 6 eram ex-tabagistas, e apenas 2 trabalhavam em ambiente externo.

Todos os pacientes deste trabalho faziam o uso diário de beta agonista ou corticoide inalatório, e seus efeitos anti-inflamatórios e broncodilatores poderiam interferir nas ações de acupuntura, prejudicando avaliação dos resultados do agulhamento.

No entanto, estudos mostram que crianças, com idades entre 5 e 12 anos, e com asma reavaliadas posteriormente entre os 18 e 31 anos pelo exame de prova de função pulmonar pós-broncodilatador, revelaram que 47,6% delas tinham componente irreversível de obstrução, e que apenas 25% melhoravam com corticosteroide oral (Rosário Filho NA, 2008). Campos HS, 2004, investigou o efeito do corticoide inalatório usado por 3 a 5 anos em crianças com asma leve e moderada, sugerindo que a intervenção precoce melhorava a sintomatologia, mas tinha pouco ou nenhum efeito sobre a progressão da doença. Apesar de sua efetividade clínica indiscutível, estudos anatomopatológicos em asmáticos que usaram corticoide inalatório por 10 anos não revelaram supressão de atividade inflamatória, e evidenciaram também persistência de áreas de metaplasia e de remodelamento brônquico (RB) (Campos, 2004). Este resultado põe em questionamento o poder anti-inflamatório e preventivo de remodelamento de corticosteroide inalatório, além da aderência dos pacientes ao tratamento a longo prazo com o uso de medicação de manutenção.

Portanto, a dependência do uso crônico destes medicamentos associados ao aspecto emocional, ao grau de inflamação brônquica, à capacidade respiratória e a sua dispneia relacionada ao remodelamento e à hiper-responsividade brônquica poderiam prejudicar na avaliação dos resultados de função pulmonar, NO expirado e outras avaliações correlacionadas nesta pesquisa. Este poderia ser um dos motivos que justificariam a falta de correlação entre resultados obtidos em pesquisas básicas com animais de experimentação e pesquisas clínicas com seres humanos (Tan *et al.*, 2011).

Neste estudo, o tempo de duração de asma do Grupo I é de $23,32 \pm 11,05$ anos, e, no Grupo II, é de $25,67 \pm 12,89$ anos. Consequentemente, nestas condições, há grande possibilidade de que a formação de remodelamento e a hiper-responsividade brônquica tenham interferido na avaliação de função pulmonar, NO expirado e outras avaliações correlacionadas.

5.2 A controvérsia do uso de acupontos reais e Sham

Neste trabalho, a escolha dos acupontos no tronco do corpo foi propositalmente dividida em duas partes separadas pela linha imaginária do diafragma, os acupontos da parte superior do diafragma são usados em tratamento do distúrbio respiratório, e considerados como reais, enquanto os acupontos na parte inferior são indicados no tratamento de outras doenças ou sintomas (Liu *et al.*, 2004), e foram considerados como acupontos Sham. Deste modo, criamos um grupo de acupontos Sham com o objetivo de não interferir no suposto efeito de acupontos reais.

As características e efeitos entre a Acupuntura Real, na qual a inserção de agulha deve estar nos acupontos reais e nas áreas neuroanatômicas correspondentes com técnicas adequadas (Lu GW, 1983, Harris *et al.*, 2009, Feng *et al.*, 2007, Cheng KJ., 2009, Zhou *et al.*, 2010, Zhou *et al.*, 2011, Hui *et al.*, 2007, Hui *et al.*, 2010, Benham *et al.*, 2010, Hsiu *et al.*, 2011), e a Acupuntura Sham, com inserção de agulhas nas áreas ao redor dos acupontos verdadeiros, ou fora das áreas com penetração superficial e sem estímulo (Zhang *et al.*, 2012, Lund *et al.*, 2006, Witzel *et al.*, 2011, Sibuya *et al.*, 1994), geram controvérsias.

Sabe-se que a maioria dos acupontos de acupuntura estão localizados em áreas sobre nervos periféricos relevantes (Zhou *et al.*, 2010). Os pontos de acupuntura usados para tratar pacientes com asma brônquica ficam nos locais anatômicos de gânglios da raiz dorsal (C7-T5) (Cheng KJ, 2009, Feng *et al.*, 2007). Entretanto, a maioria dos grandes ensaios clínicos

randomizados feitos recentemente na Alemanha não demonstrou diferenças entre a Acupuntura Real e a Sham (Campbell A., 2006).

Tanto a Acupuntura Real como a Acupuntura Sham podem causar aspectos agradáveis, o que justifica a melhora em diversos aspectos e sintomas nos questionários de qualidade de vida e do questionário de asma quando se utiliza a Acupuntura Sham (Lundeberg *et al.*, 2007, Lund *et al.*, 2006, Huang *et al.*, 2012). O nosso trabalho confirma essas afirmações, os efeitos de intervenção de Acupuntura Sham foram observados na avaliação de sintomas diários, e nos questionários de qualidade de vida de asma e do SF 36, o que sugere que os efeitos de intervenção Sham existem.

As características de técnicas, manipulação, duração de retenção de agulhamento e efeitos específicos dos acupontos de acupuntura devem ser analisadas em conjunto (Shi *et al.*, 2012, Hui *et al.*, 2010). A escolha dos acupontos diferentes podem ter efeitos diferentes no tratamento de asma (Chen *et al.*, 2009), com diversos trabalhos concordando com os efeitos específicos de acupontos (Choi *et al.*, 2012, Yang *et al.*, 2012, Joos *et al.*, 2000, Huang *et al.*, 2012). Os efeitos do tratamento de Acupuntura Real do nosso trabalho, a qual se executou o procedimento correto e recomendado, foram obtidos a melhora da avaliação da dispneia noturna e saúde mental, de medida de *peak-flow* e o maior número de índices de questionários de qualidade de vida da asma e do SF 36 em relação aos resultados da Acupuntura Sham do Grupo II. No entanto, estes efeitos específicos foram questionados em revisão feita por Zhang *et al.*, 2010.

5.3 Avaliação de citologia de escarro

Não houve diferença de quantidade de células totais no escarro no período de inclusão entre o Grupo I e o Grupo II. Apesar de ser realizada aleatorização, o Grupo II apresentava mais células inflamatórias: eosinófilos, neutrófilos e macrófagos que o Grupo I, e as diferenças foram estatisticamente significantes.

Este fato impede que os resultados de avaliação sejam comparados entre os grupos, pois o Grupo II parte de um patamar em que a inflamação é maior do que o Grupo I, dessa forma, optamos por comparar os resultados obtidos intragrupo, isto é, comparamos os resultados das duas fases de intervenção (Fase II e IV) em relação ao resultado no período de inclusão (Fase I) de cada grupo, respectivamente.

No Grupo I, a análise dos dois resultados da celularidade, com exceção dos macrófagos, que apresentaram aumento estatisticamente significativo no período após aplicação de Acupuntura Sham, associada à análise dos resultados dos sintomas, sugere que não houve diminuição de células inflamatórias, seja após a intervenção com Acupuntura Real seja com Acupuntura Sham, porque não houve a diminuição de dispneia noturna e a melhora de medida de *peak-flow*.

No Grupo II, nos pacientes após a aplicação de Acupuntura Real, houve a diminuição de eosinófilos e neutrófilos, e aumento de macrófagos, comparado com a celularidade do período de inclusão, sugere que houve a diminuição inflamatória brônquica deste grupo após o tratamento com a Acupuntura Real.

De acordo com trabalho de Hassan *et al.*, 1993, foi demonstrado que a indução de inflamação na pata de ratos resulta em um aumento na ligação de betaendorfinas ao tecido lesado, bem como a maior infiltração de células imunológicas, enquanto que, na ausência de inflamação, há pouca ligação de endorfina. Taguchi *et al.*, 2010, demonstraram a presença dos receptores para opioides endógenos subtipos μ , δ e κ nos terminais nervosos periféricos na presença de inflamação da pata traseira de ratos. Em outro trabalho, Pradhan *et al.*, 2013, demonstraram que, em modelos animais de dor crônica, os agonistas para receptores opioides delta seriam mais eficazes quanto ao efeito analgésico.

Baseado nestes trabalhos, a lesão tecidual com o maior grau de células inflamatórias apresentaria mais receptores opioides, que permitiriam a ligação entre peptídeos opioides endógenos e os seus receptores (Mousa *et al.*, 2000). Isto justificaria que os resultados do Grupo II do nosso trabalho,

em que tem a maior quantidade de células inflamatórias, após o tratamento com a intervenção de Acupuntura Real, em que houve a diminuição de dispneia noturna, melhora qualidade de vida e melhora de medida de *peak-flow* em relação ao outro grupo, o qual tem menos células inflamatórias.

A equipe do Harris *et al.*, 2009, mostrou maior potencial de ligação entre opioides endógenos e os receptores mu-opioides (MORs) no grupo de Acupuntura Tradicional (Real) comparando com a Acupuntura Sham, sugerindo que a intervenção com a Acupuntura Real teria um efeito mais intenso. O aumento de receptores opioides pode explicar o porquê da produção aumentada de betaendorfina provocada pela acupuntura trazem efeitos analgésicos e sensação de bem-estar maiores em pacientes mais inflamados. Observa-se que, no nosso trabalho, a Acupuntura Real resultou em melhora mais significativa de qualidade de vida no questionário SF 36 do que a intervenção Sham do Grupo II, e melhora de limitação física nos dois Grupos I e II no questionário de qualidade de vida de asma.

Existem muitas evidências diretas e indiretas que apoiam os efeitos anti-inflamatórios da acupuntura. O estudo feito por Petti *et al.*, 1998, mostrou que os 90 pacientes com vários distúrbios dolorosos foram submetidos à acupuntura, seus níveis plasmáticos de betaendorfina aumentaram consideravelmente, resultando em uma resposta imunológica elevada refletida por marcadores de linfócitos CD3, CD4 e CD8, células Natural Killer e fagocitose por monócitos. No nosso estudo, houve o aumento de macrófagos nos dois Grupos, que colabora com a ideia de que a acupuntura possa melhorar a modulação imunológica.

Ensaio clínico em pacientes com artrite reumatoide tratados com acupuntura mostraram a melhora de produção dos níveis de interleucina-2 e da atividade de células natural-killer por meio de regulação na função imunológica nos grupos intervenção (Xiao *et al.*, 1992, Liu *et al.*, 1993). Bonta IL., 2002, afirmou que as interações entre betaendorfina e citocinas, e uma delas a interleucina -10, podem resultar, portanto, em um efeito anti-inflamatório.

Recentemente, publicou-se estudo com o efeito da acupuntura na regulação de citocinas inflamatórias em asma, no qual os níveis plasmáticos de interferon- gama e IL-2 derivados do T helper (Th 1) e de IL- 4 e IL-6 derivadas de células Th2 foram aumentados, e os níveis plasmáticos de fator de necrose tumoral (TNF –alfa) foram reduzidos (Jeong *et al.*, 2002). O efeito anti-inflamatório da acupuntura também poderia ser em consequência da diminuição de eosinófilos. (Medici *et al.*, 2002). Zijlstra *et al.*, 2003, concluíram que o papel de acupuntura regula o balanço entre a citocina proinflamatória e a anti-inflamatória derivadas das células T helper 1 e T helper 2. Estes dados poderiam justificar a melhora de dispneia noturna causada pela inflamação da via respiratória mal controlada, e a diminuição de eosinófilos e neutrófilos pela intervenção de Acupuntura Real no Grupo II no nosso estudo.

Existe, também, evidência experimental de que a estimulação elétrica do nervo vago inibe a ativação de macrófagos e a produção TNF- α , IL-1beta, IL-6, IL-18, e outras citocinas pró-inflamatórias. O uso de acupuntura como terapia adjuvante para o tratamento para uma série de doenças inflamatórias crônicas e autoimunes parece plausível e deve ser validada. (Kavoussi *et al.*, 2007).

A eletroacupuntura (EA) pode aumentar IL-1 e IFN-gama, e diminuir IL-4, IL-10, NO e leucotrieno B4 (LTB4) no tecido pulmonar e no lavado bronquioalveolar (LBA). A presença de eosinófilos no LBA é negativamente correlacionada com a IL-1 e IFN-gama, e correlaciona-se positivamente com a IL-4 e IL-10. Os resultados deste trabalho mostram que a ação anti-inflamatória de EA na asma está relacionada com o equilíbrio da resposta Th1/Th2, e a redução de LTB4 e NO. Estes achados sugerem que a terapia de eletroacupuntura poderia ser um tratamento complementar importante para a asma (Carneiro *et al.*; Wang *et al.*, 2010).

A eletroacupuntura pode suprimir a atividade de NF-kB (*Nuclear factor-kappa B*) para amenizar a lesão focal inflamatória após isquemia cerebral nos ratos (Qin WY. *et al.*, 2013)

Feng *et al.*, 2007, sugerem que, no tratamento da asma, os acupontos localizados nos gânglios da raiz dorsal da coluna dorsal podem ser estimulados pela acupuntura, e a acupuntura pode inibir a síntese e liberação de substância P (Ma *et al.*, 1992, Lee *et al.*, 2009) resultando em redução de inflamação neurogênica das vias aéreas. Estes mecanismos poderiam justificar a redução estatisticamente significativa de tosse, chiado, falta de ar e a melhora de medida de *Peak-flow* no nosso trabalho.

Nossos resultados mostram que os dois grupos tiveram aumento na quantidade de macrófagos nos exames de escarro. O aumento de macrófagos pode sugerir um aumento de atividade imunológica, uma vez que esta célula é importante na preparação de antígenos para serem apresentados às células T.

Os receptores opioides estão localizados ao longo do trato respiratório, mais abundantes dentro das paredes alveolares, no músculo liso dentro da traqueia e na parte dos brônquios perto do lúmen. E existem receptores opioides mu, delta e kappa, e outros. O uso de morfina nebulizada e outros opioides têm sido relatados benefício em alívio de dispneia (Zebraski *et al.*, 2000). Foi constatada a presença do precursor opioide, proopiomelanocortina (POMC) com sua betaendorfina ativa, e do receptor μ -opioide (MOR) em macrófagos alveolares, nas glândulas submucosas e nas células neuroendócrinas pulmonares dentro do epitélio brônquico. Além disso, foi identificado MOR nas terminações sensoriais nervosas dentro do epitélio brônquico, e o uso de morfina nebulizada também melhora os parâmetros de função pulmonar em câncer de pulmão avançado. Estes resultados fornecem evidência de uma rede local de receptores opioides em estruturas anatômicas do sistema respiratório (Krajnik *et al.*, 2010), que integra os receptores opioides em macrófagos, podendo modular o sintoma de dispneia.

A regulação da função imune pela acupuntura que envolve células imunológicas macrófagos, células T e citocinas (Wang *et al.*, 2010, Gang 2008), e o aumento de β -endorfinas pela acupuntura (Lee *et al.*; Ahsin *et al.*, 2009) que tem ação em receptores localizados nos macrófagos e tecidos

pulmonares (Mousa *et al.*, Zebraski *et al.*, 2000; Krajnik *et al.*, 2010), e na área córtico-límbica do sistema nervoso central, explicando a sensação de alívio de dispnéia experimentada por nossos pacientes que recebem acupuntura no tratamento de asma (Parshall *et al.*, 2012).

Esses mecanismos da acupuntura são importantes em elucidar alívio de sintomas, melhora de medida de *peak-flow* e respostas positivas nas perguntas dos questionários de qualidade de vida de asma e do SF 36 nos dois grupos de acupuntura, entretanto, mais eficazes nos casos tratados pela Acupuntura Real do Grupo II.

5.4 Análises de prova de função pulmonar

Avaliação de Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1), Relação de VEF_1 sobre CVF (Índice de Tiffenau) e Fluxo Expiratório Forçado de 25% a 75% ($FEF_{25-75\%}$) mostrou os seguintes resultados.

A avaliação dos resultados da espirometria feita em duas fases (Fase II e Fase IV) comparada com o resultado da fase I nos dois grupos de acupuntura não revelou melhora das funções pulmonares. Este trabalho demonstra que tanto a intervenção Real como a intervenção Sham não melhoraram a função pulmonar, ou seja, as duas intervenções não ofereceram mudanças significativas detectáveis pela espirometria. Além disso, algumas melhoras sentidas por pacientes em termos de sintoma, como conforto e dispnéia, podem não ser mensuráveis pela espirometria.

Como o estudo é de longa duração, houve atrasos em algumas medidas de prova funcional de pacientes, muitas vezes, distanciando-se as medidas do término das intervenções imediatas, é possível que tenha contribuído para a ausência da diferença em provas funcionais pulmonares.

A acupuntura, como terapia adjuvante à assistência médica convencional (com o paciente dando continuidade ao uso de medicamentos antiasmáticos), tem efeito discutível sobre a melhora da função pulmonar em

pacientes asmáticos, mas mostra um efeito favorável sobre a qualidade de vida em asmáticos adultos (CHOI *et al.*, 2010). Em alguns trabalhos de qualidade duvidosa incluindo o uso de ventosas (Cao *et al.*, 2010), os testes de função pulmonar não apresentam diferenças (Scheewe *et al.*, 2011, Campos, 2004.), também foram demonstrados nos dois grupos no nosso trabalho nos quais houve a melhora da função pulmonar.

Outros fatores de interferência prováveis são a cronicidade dos pacientes, remodelamento brônquico (Rosário, 2008, Campos, 2004) e o uso de medicamentos inalatórios sem restrição.

Uma meta-análise sugere que a acupuntura pode melhorar a função pulmonar, porém, a maioria destes estudos clínicos peca pela falta de rigor. (Yu *et al.*, 2010).

Experiências em animais mostraram que a acupuntura poderia melhorar a função e inflamação pulmonar (Carneiro *et al.*, 2010). Assim, apesar de existirem resultados positivos em estudos animais, existem correlações insuficientes com a clínica (Tan *et al.*, 2011).

5.5 Avaliação de medida de pico de fluxo máximo (*Peak-flow*) matutino

No Grupo I, em relação aos resultados das medidas do *Peak-flow* matutino, não houve melhora nas duas intervenções de Acupuntura Real e Sham. Este resultado mostrou que não houve melhora de fluxo expiratório máximo matutino, um dos reflexos do sintoma de dispneia.

No Grupo II, em relação ao resultado de medida de *Peak-flow* matutino, não houve melhora na Acupuntura Sham. Após a segunda intervenção de Acupuntura Real, houve melhora das medidas de *peak-flow* matutino, o que pode sugerir a ação positiva de Acupuntura Real na melhora dessa medida, resultado semelhante também demonstrado em trabalho de Scheewe *et al.*, 2011. Nossa análise sugere que a melhora de *peak-flow* matutino do nosso trabalho poderia ter relação com a melhora do despertar noturno, por causa

dos efeitos opioides e anti-inflamatórios, e pela ação imunológica sob a intervenção Real neste grupo.

Foram escolhidas as medidas matutinas porque a duração da pesquisa foi de 32 semanas, envolvendo, portanto, 3 estações climáticas diferentes para todos os pacientes. Também, considerando-se diferentes variáveis, como a instabilidade térmica e de umidade, poluição ambiental, estresse emocional diário e outros fatores de uma metrópole, então, as medidas de *Peak-flow* feitas somente no período matutino forneciam as condições ambientais mais homogêneas entre todos os participantes, portanto, seriam mais confiáveis, com a redução de possíveis vieses que interferem nas medições de *Peak-flow*.

Reddel *et al.*, 1999, tiveram a proposta de que a escolha de uma medida simples e de menor volume do pico de fluxo na avaliação da gravidade, e, também, no monitoramento do controle da asma, entre outros critérios na ausência de um "padrão-ouro", e este é um dos motivos que a medida matutina foi escolhida para fazer parte deste trabalho.

5.6 Avaliação quantitativa de NO expirado

Em relação à avaliação de medida de óxido nítrico (NO) expirado que avalia a intensidade de inflamação da via respiratória, esta foi feita nas duas técnicas de intervenções, tanto para o Grupo I como para o Grupo II, e não foram obtidas alterações do NO expiratório.

Trabalhos em ratos, no entanto, obtiveram resultados de melhora de NO expirado (Carneiro *et al.*, 2010). Em ratos, a acupuntura pode também inibir o remodelamento de vias aéreas (Wang *et al.*, 2012) e, apesar de existirem resultados positivos em estudos animais, não existem correlações suficientes com dados clínicos em protocolos com humanos. (Tan *et al.*, 2011)

A medida de NO expirado é um procedimento com diversos estágios e várias etapas, que se inicia desde a expiração prolongada, com apneia

sustentada, a coleta de ar expirado em um coletor termoisolante até a medida em um aparelho localizado no Laboratório de Investigação Médica 20, localizado no 1º andar do Prédio da Faculdade de Medicina, distante cerca de 300m do ambulatório da Clínica Geral do Hospital das Clínicas. Essas etapas da coleta e medição de NO expirado podem representar possibilidades de erros, que podem ter contribuído para a falta de resposta do NO.

5.7 Avaliação do diário de sintomas

Análise dos sintomas: tosse, chiado, falta de ar, despertar noturno e uso de bombinha

No Grupo I, após a Acupuntura Real, houve melhora de 2 dos 5 sintomas avaliados: falta de ar e redução do uso de medicamento de resgate. Após a Acupuntura Sham, depois do período de *washout*, houve melhora em 4 índices: tosse, chiado, falta de ar e redução de uso de medicamento de resgate. Os dois resultados não mostraram melhora quanto ao sintoma de despertar noturno.

Na fase de Acupuntura Sham deste Grupo I, houve melhora da tosse, chiado e falta de ar, o que pode ser resultado de efeitos cumulativos de neuromodulação da intervenção Real e da Sham, uma vez que, na literatura, discute-se o efeito da Acupuntura Sham como efeito de agulhamento superficial (Medici *et al.*, 2002, Linde *et al.*, 2010, Lund, 2009).

No Grupo II, após a primeira Acupuntura Sham, houve melhora de 3 dos 5 sintomas avaliados: tosse, chiado e dispneia. Após a Acupuntura Real, depois do período de *washout*, houve a melhora de 4 índices: tosse, chiado, falta de ar e despertar noturno.

Este grupo apresentou uma celularidade mais inflamatória, com o resultado da intervenção Real mostrando melhora do sintoma de despertar noturno. O sintoma de despertar noturno está relacionado à asma mal controlada, quando a queda do fluxo expiratório é mais pronunciada, indício

de tratamento ineficaz, e pode também resultar na piora de outros sintomas, sibilância, dispneia e tosse. E sintomas noturnos causam fadiga, alteração de humor, sonolência diurna excessiva, e piora de qualidade de vida profissional e das atividades diárias, além de maior risco de morte noturna. (Steier *et al.*, 2011, Durrington *et al.*, 2013, Lopes *et al.*, 2008, Greenberg, 2012 e Teodorescu, 2012). A melhora de despertar noturno pode sugerir a melhora do quadro inflamatório e da hiper-responsividade brônquica da asma mal controlada pelos efeitos anti-inflamatórios e imunológicos da Acupuntura Real.

As duas intervenções de acupuntura foram eficazes na melhora de outros sintomas neste grupo.

Conforme a definição do *American Thoracic Society*, sendo a dispneia "uma sensação subjetiva de desconforto respiratório. (ATS comité *ad hoc*, 1999, Ambrosino *et al.*, 2006), e também um sintoma comum e mais frequente (Lansing *et al.*, 2009), mais de 90% dos episódios de dispneia ocorrem durante a noite e, frequentemente, há crises noturnas graves (Lopes *et al.*, 2008).

A dispneia deve ser analisada sob um modelo multidimensional. Na maioria dos doentes, a dispneia é, provavelmente, causada por uma combinação de vários mecanismos (Lansing *et al.*, 2009, Manning *et al.*, 2001).

Na asma crônica, ocorrem inflamação e alterações em tecidos pulmonares de gravidade variável, podendo desencadear sensações dispneicas diferentes com intensidades variáveis. Muitas vezes, estas sensações apresentam implicações emocionais e cognitivas, como depressão, ansiedade, medo, frustração e raiva. (Manning *et al.*, 2001; Lansing *et al.*, 2009, Smoller *et al.*, 1996 e Ambrosino *et al.*, 2006). A piora de qualidade de vida em pacientes asmáticos está significativamente associada a transtornos depressivos e outros sintomas específicos, tais como despertares noturnos, variações de humor diurno com sintomas piores pela manhã, e, também, ansiedade e depressão, envolvendo mecanismos

cognitivos (Goldney *et al.*, 2003). A Acupuntura Real melhora saúde mental no nosso trabalho.

Baseado nos trabalhos citados anteriormente, no Grupo II, com maior quantidade de células inflamatórias, apresentaria mais receptores opioides no tecido pulmonar, em que foi constatada a presença de receptores opioides nas várias partes do sistema respiratório (Zebraski *et al.*, 2000, Krajnik *et al.*, 2010), que justificaria a melhora de despertar noturno e melhora de medida do *peak-flow* do nosso trabalho.

O estímulo de acupuntura aumenta a liberação de encefalinas, endomorfina, β -endorfinas e dinorfinas, que atuam em μ e δ receptores. (Zhang *et al.*, 2012). A neuromodulação via sistema opioide, tanto endógeno (β -endorfinas) quanto exógeno (morfina), desempenha um papel importante no tratamento paliativo da dispneia (Mahler DA, 2011; Santiago *et al.*, 1985; Bellofiore *et al.*, 1990; Ora *et al.*, 2010; Zebraski *et al.*, 2000; Parshall, 2012; Harris, 2009; Lee *et al.*, 2009; Varkey B, 2010; Mahler *et al.*, 2009, 2010), e no alívio de tosse (Kamei *et al.*, 2003). O alívio destes sintomas também está presente nos dois grupos do nosso trabalho.

A melhora do despertar noturno pela intervenção Real no Grupo II, provavelmente, é devido ao resultado somatório de efeitos de acupuntura. Feng *et al.*, 2007, sugerem que a acupuntura pode inibir a síntese e liberação de substância P (Ma *et al.*, 1992, Lee *et al.*, 2009), resultando em redução de inflamação neurogênica das vias aéreas, da contração dos músculos liso das vias respiratórias, da secreção de fluidos nas mucosas, da liberação de mediadores inflamatórios e do agravamento da hiper-reatividade das vias aéreas (Feng *et al.*, 2007).

A melhora de despertar noturno pode facilitar a reabilitação respiratória com o objetivo de reduzir a intensidade da dispneia (McConnell *et al.*, 2004), tosse e dispneia noturna, associadas à inflamação das vias respiratórias, bem como a limitação do fluxo aéreo e da hiper-responsividade das vias aéreas aos fenômenos broncoconstritores agudos (Steier *et al.*, 2011; Durrington *et al.*, 2013; Lopes *et al.*, 2008), e que justifica a melhora de

limitação física da qualidade de vida de asma e dos questionários de qualidade de vida do SF 36 pelas intervenções de Acupuntura Real.

O despertar noturno associado a distúrbios de sono, tosse, dispneia e má qualidade de vida são indicadores de asma mal controlada (Greenberg *et al.*, 2012, Besedovsky *et al.*, 2012 e Durrington *et al.*, 2013), que podem ser melhorados pelos efeitos anti-inflamatórios da acupuntura (Ma *et al.*, 1992; Feng *et al.*, 2007; Zijlstra *et al.*, 2003; Xiao *et al.*, 1992; Liu *et al.*, 1993; Jeong *et al.*, 2002; Kavoussi, 2007; Carneiro *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2012), e também devido à diminuição de eosinófilos (Medici *et al.*, 2002), além de melhora do sono pela acupuntura (Cao *et al.*, 2009). No Grupo II, depois da intervenção Real, houve a diminuição de despertar noturno, tosse e dipneia e melhora de qualidade de vida de asma e de SF 36, e da medida de *peak-flow*.

A regulação da função imune pela acupuntura (Wang *et al.*, 2010, Gang Peng, 2008), e o aumento de β -endorfinas pela acupuntura (Ahsin *et al.*, Lee *et al.*, 2009; Parshall 2012) tem atuação nos receptores localizados nos macrófagos e tecidos pulmonares (Mousa *et al.*, 2000, Bellofiore *et al.*, 1990, Krajnik *et al.*, 2010, Zebraski *et al.*, 2000), resultando em resposta imunológica (Petti *et al.*, 1998) e anti-inflamatória. (Bonta IL, 2002). O efeito anti-inflamatório do agulhamento poderia ser também devido à diminuição de eosinófilos (Medici *et al.*, 2002). A diminuição de inflamação é observada no nosso trabalho pela diminuição de quantidade de neutrófilos e eosinófilos, e aumento de macrófagos no Grupo II, depois da intervenção de Acupuntura Real.

5.8 Avaliação de qualidade de vida em asma

Avaliação dos itens da qualidade de vida dos asmáticos: limitação física, frequência e gravidade, adesão ao tratamento, e qualidade de vida: socioeconômica, socioprofissional, psicossocial e global.

No Grupo I, os resultados da Acupuntura Real, comparado com o resultado do período de inclusão, houve melhora em 4 dos 7 itens: limitação física, frequência e gravidade, adesão ao tratamento e qualidade de vida global, e, na segunda fase, com a Acupuntura Sham, teve a melhora em apenas 2 itens: frequência e gravidade, e qualidade de vida global. A ação neuromoduladora e anti-inflamatória de acupuntura (Santiago *et al.*, 1985; Bellofiore *et al.*, 1990; Zebraski *et al.*, 2000; Kamei *et al.*, 2003; Feng *et al.*, 2007; Wang *et al.*, 2008; Mahler, Cao *et al.*, Harris *et al.*, Fang *et al.*, Lee *et al.*, Mahler *et al.*, 2009; Hui *et al.*; Ora *et al.*, Varkey, Mahler *et al.*, Sun *et al.*, 2010; Huang *et al.*, Scheewe *et al.*, Yeung *et al.*, 2011; Parshall *et al.*, Takeishi *et al.*, Huang *et al.*, Tan *et al.*, 2012; Acar *et al.*, 2013) possivelmente tenha produzido a melhora dos sintomas sono, depressão, ansiedade, dispneia, tosse, despertar noturno, que estão correlacionados aos parâmetros na qualidade de vida, porém quantitativamente diferente. Destaca-se que, na primeira fase, houve melhora na limitação física pela intervenção de Acupuntura Real, e, na segunda fase, pela Acupuntura Sham, houve a diminuição de itens de melhora.

No Grupo II, comparando o resultado da primeira fase de Acupuntura Sham contra o resultado do período de inclusão, houve a melhora em 3 dos 7 itens avaliados: socioeconômico, psicossocial e qualidade de vida global, e, nos resultados da segunda fase de intervenção Real, houve melhora em 4 dos 7 itens: limitação física, qualidade de vida socioeconômico, socioprofissional e global, e uma tendência de melhora de vida psicossocial. Houve aumento de 3 itens de melhora da primeira fase de intervenção Sham para 4 itens de melhora na fase de Acupuntura Real, além da tendência de melhora de qualidade de vida psicossocial.

Observa-se que, durante a Acupuntura Sham, houve melhora de qualidade de vida, principalmente envolvendo a área psicocognitiva nos 2 Grupos, enquanto que, na fase de tratamento com a intervenção Real nos dois Grupos, houve a melhora de limitação física e aumento quantitativo dos índices de melhora em relação aos índices da fase de Acupuntura Sham.

Estes resultados demonstram que a Acupuntura Sham tem efeitos na qualidade de vida dos asmáticos, porém, a Acupuntura Real é mais eficaz tanto na área psicocognitiva como na área física, o que é fundamental na reabilitação dos asmáticos, resultados dos efeitos anti-inflamatório, neuromodulador e imunológico pela intervenção Real.

A asma é uma doença crônica acompanhada de episódios de crises noturnas, podendo interferir na qualidade do sono. Esta privação de sono poderia induzir a uma deficiência do sistema imunológico, além de ansiedade, depressão, apatia, falta de adesão ao tratamento e, também, piora da qualidade de vida (Goldney *et al.*, 2003). De acordo com o *National Heart, Lung and Blood Institute's Expert Panel on Asthma*, a abordagem da qualidade de vida e das preocupações deve ser parte da rotina de avaliação de pacientes com asma (Mancuso *et al.*, 2000). Os trabalhos de Choi *et al.*, (2010) e de Tan *et al.* (2012) demonstram uma melhora na qualidade de vida em asmáticos tratados com acupuntura, baseado no AQLQ – *Asthma Quality of Life Questionnaire*. No nosso trabalho, também foi observada a melhora nos questionários de qualidade de vida de asma e do SF 36, e a melhora de saúde mental é um dos itens muito importantes pela Acupuntura Real.

As ações de acupuntura no organismo envolvem áreas múltiplas, em conjunto, tais como: ação analgésica e ansiolítica, ações nas dimensões afetivas e cognitivas, bem como na regulação e integração da emoção, ações no processamento da memória, e nas funções endócrina, autônoma, imunológica e sensório-motoras (Fang *et al.*, 2009, Hui *et al.*, Ora *et al.*, 2010; Huang *et al.*, 2012) e ações anti-inflamatórias citadas anteriormente. Após a adição de intervenção Real de Acupuntura ao tratamento convencional de asma no nosso trabalho, no Grupo II, houve melhora da medição do pico de fluxo expiratório, e este resultado está de acordo com trabalho de Scheewee *et al.*, 2011, junto com melhora de despertar noturno, dispneia, saúde mental e qualidade de sono, o que poderia justificar a melhora nas limitações físicas, permitindo a reabilitação respiratória, reduzindo, assim, a intensidade da dispneia (McConnell *et al.*, 2004,

Crisafulli *et al.*, 2007); e, conseqüentemente, na melhora de qualidade de vida nos questionários da asma e do SF 36.

A maioria das regiões corticais ativadas pela dispnéia é límbica e paralímbica, áreas conhecidas por serem importantes na emoção e no comportamento primitivo (Lansing *et al.*, 2009, Ora *et al.*, 2010). O bem-estar resultante dos efeitos neuromoduladores da Acupuntura Real, bem como do "agulhamento placebo" ou Sham (Lundeberg *et al.*, 2007), pode ser explicado pelos efeitos das intervenções nestas áreas. A Acupuntura Sham (Zhang *et al.*, 2010, Mahler DA, 2011, Sibuya *et al.*, 1994) produz efeitos predominantemente associados aos componentes afetivos (Lund *et al.*, 2006), enquanto que, na intervenção pela Acupuntura Real, há melhora de despertar noturno, de limitação física e de medida de *peak-flow* pela diminuição da inflamação das vias aéreas (Feng *et al.*, 2007), diminuição de eosinófilos e eosinófilos, e estimulação de neuromodulação pelo aumento da ligação entre peptídeos opioides e seus receptores MOR (mu-opioide) (Harris *et al.*, 2009) na vigência da doença.

A neuromodulação via sistema opioide endógeno (β -endorfinas) desempenha um papel importante no tratamento paliativo da dispnéia (Santiago *et al.*, 1985; Bellofiore *et al.*, 1990; Mahler *et al.*; Zebraski *et al.*, 2000; Harris *et al.*, Lee *et al.*, Mahler *et al.*, 2009; Ora *et al.*, Varkey *et al.*, 2010; Parshall *et al.*, 2012), que justificam a melhora pela acupuntura em relação à ansiedade e ao estresse (Scheewe *et al.*, 2011; Tan *et al.*, 2012; Acar *et al.*, 2013), depressão (Wang *et al.*, 2008; Sun *et al.*, 2010), e qualidade de sono (Cao *et al.*, 2009; Huang *et al.*, Yeung *et al.*, 2011, Takeishi *et al.*, 2012), conforme observado também nas avaliações de sintomas diários e de medida de *peak-flow*, e nos questionários da qualidade de vida presentes neste trabalho.

5.9 Avaliação da qualidade de vida SF-36

Avaliação de 8 itens: capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental.

No Grupo I, depois de comparar os resultados das duas intervenções de Acupuntura Real e Sham com o resultado do período de inclusão, tanto a intervenção Real como a intervenção Sham mostraram resultados semelhantes em relação às mesmas quantidades e qualidades de índices: capacidade funcional, aspectos físicos, estado geral de saúde e vitalidade. Demonstrou, assim, que a Acupuntura Sham tem efeitos que podem ser confundidos com os resultados da intervenção de Acupuntura Real.

A comparação entre o resultado da segunda intervenção Sham e o resultado da primeira intervenção Real do Grupo I não mostrou diferenças estatisticamente significantes.

No Grupo II, comparando-se o resultado da primeira Acupuntura Sham com o resultado do período de inclusão, foi observada melhora de 4 dos 8 itens: Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Estado Geral de Saúde e Vitalidade. E, no resultado da intervenção Real com o resultado do período de inclusão, foi observada a melhora de 7 dos 8 itens avaliados: Capacidade Funcional, Aspectos Físicos, Dor, Estado Geral de Saúde, Vitalidade, Aspectos Sociais e Saúde Mental, com exceção de Aspectos Emocionais.

No Grupo II, a intervenção Real obteve 7 itens de melhora se comparado com 4 itens da intervenção Sham. Entretanto, na comparação entre o resultado da intervenção Real e o da intervenção Sham deste Grupo II, não foram observadas alterações significantes, sugerindo diferença pequena entre duas fases. Isto sugere que a intervenção Real possui mais efeitos, mas, em função do uso de remédio inalatório, é possível formação de remodelamento brônquico numa população de asma crônica. A diferença de resultados das duas intervenções poderiam não ser detectados pela estatística.

Na asma ocorre inflamação, remodelamento brônquico (Rosário, 2008; Campos, 2004), e, também, hiper-reatividade respiratória, resultando em comorbidades variáveis, tais como aspectos depressivos, ansiosos e distúrbios comportamentais secundários (Ambrosino *et al.*, 2006). (Lansing *et al.*, 2009). A presença de transtornos que envolvem ansiedade e depressão em asma é uma comorbidade muito comum. (Mancuso *et al.*, 2000, Nascimento *et al.*, 2002, Lavoie *et al.*, 2005).

O paciente também pode apresentar distúrbios de sono, alterações diurnas de humor, com piora dos sintomas pela manhã, e, também, dispneia relacionada à ansiedade e agitação. A gravidade da doença tem forte relação com depressão, indicadores de gravidade da doença e qualidade de vida, enquanto a diminuição de função pulmonar de pacientes com asma está relacionada com a piora de ansiedade e depressão. (Goldney *et al.*, 2003, Labor *et al.*, 2002, Lavoie *et al.*, 2005) Esses sintomas podem estar ligados à falta de adesão ao tratamento e piora na qualidade de vida (Lorton *et al.*, 2007), estado de imunodeficiência (Besedovsky *et al.*, 2012, Marshall *et al.*, 2002), e dificuldade em controle da doença, contribuindo para a asma noturna (Greenberg *et al.*, 2012).

As características e os efeitos multidimensionais de acupuntura devem ser analisadas em conjunto (Shi *et al.*, 2012). A acupuntura tem ação analgésica e ansiolítica, bem como na regulação e integração da emoção, no processamento da memória, e nas funções endócrina, autônoma, imunológica e sensório-motoras (Fang *et al.*, 2009, Hui *et al.*, 2010, O-Seok *et al.*, 2011) e no bem-estar (Lundeberg *et al.*, 2007). Recentes estudos de imagem cerebrais mostraram aumento na ativação do sistema límbico em resposta a vários estímulos dispneogênicos e enfatizam a dimensão afetiva desse sintoma. A melhora da saúde mental do Grupo II pela Acupuntura Real é uma das medidas para o sucesso do tratamento, o que explica a melhora em diversos aspectos nos questionários de qualidade de vida e do questionário de asma (Lund *et al.*, 2006).

E, no nosso trabalho, foram observadas a melhora de sintomas diários, e de capacidade funcional, aspectos físicos, dor, estado geral de saúde,

vitalidade, aspectos sociais e saúde mental neste questionário de qualidade de vida SF 36, e limitação física, qualidade de vida socioeconômico, socioprofissional e global, e uma tendência de melhora de vida psicossocial no questionário de qualidade de vida da asma pela intervenção de Acupuntura Real.

A intervenção Real de acupuntura apresentou efeitos na diminuição de células inflamatórias, na melhora do despertar noturno, no aumento do fluxo expiratório pelo *Peak-flow*, na limitação física e, também, em maior número de melhora quanto aos índices na avaliação de sintomas, de qualidade de vida de asma e SF 36 em relação aos resultados obtidos pela intervenção Sham. Estes efeitos podem ser justificados pelos mecanismos de ação de Acupuntura Real em áreas multidimensionais, sugerindo que a Acupuntura Real é uma terapia bastante eficiente e complementar mesmo nestes pacientes com uma fisiopatologia complexa.

Este estudo também demonstrou que a intervenção de Acupuntura Sham pode melhorar alguns sintomas da asma, baseado nos resultados da avaliação dos sintomas, na melhora de alguns dos índices de qualidade de vida de asma e da SF36, estão de acordo com o estudo do Zhang *et al.*, 2010.

A avaliação de qualidade de vida SF 36 enfatiza a qualidade de vida em geral, sendo um questionário inespecífico. Para o Grupo I, não houve diferença nos resultados entre as duas intervenções, o que poderia ser explicado pelas características de baixa quantidade de células inflamatórias, pelo remodelamento brônquico, e pela cronicidade de doença, além do uso de remédio, em que os efeitos de Acupuntura Sham e real não apresentavam diferenças entre si.

Alguns clínicos consideram que a avaliação da qualidade de vida é um componente essencial para a avaliação dos pacientes. A asma é uma doença em que o controle clínico dos sintomas assegura o bem-estar do paciente. Assim, tanto o controle clínico quanto a avaliação da qualidade de vida devem ser empregados para avaliação global do paciente (Fernandes *et al.*, 1997).

Há tendência de se avaliar o estado de saúde sob um ponto de vista global, tal como: o controle de sintomas de asma, a melhora de transtornos emocionais e cognitivos, impacto das doenças sobre a possibilidade de exercício físico e de recursos financeiros, ambientais e educacionais, que são componentes na avaliação da qualidade de vida (La Scala *et al.*, 2004). Conforme os resultados entre a Acupuntura Real e a Acupuntura Sham em ambos os grupos nos questionários de qualidade de vida da asma e do SF 36 do nosso trabalho, justifica-se a importância de qualidade de procedimento da acupuntura, e também a escolha dos acupontos específicos, resultando em uma melhora mais significativa nos critérios de avaliação deste trabalho em relação aos acupontos não específicos (Joos *et al.*, 2000). A escolha de acupontos diferentes pode ter efeitos diferentes no tratamento de asma (Chen *et al.*, 2009). Diversos trabalhos concordam com os efeitos específicos de acupontos (Joos *et al.*, 2000, Huang *et al.*, 2012, Choi *et al.*, 2012, Yang *et al.*, 2012).

Assim, tendo em vista os dados do nosso trabalho, a Acupuntura Sham não deve ser vista como um controle inerte (Lundeberg *et al.*, 2007), devendo-se considerar que seus efeitos podem interferir na interpretação dos resultados. Esta afirmação está de acordo com o resultado da meta-análise de 37 trabalhos com intervenções Acupuntura Sham (Medici *et al.*, 2002, Linde *et al.*, 2010, Lund *et al.*, 2009). Dincer *et al.*, 2003, concluíram que utilizar diferentes variedades de intervenções falsas como se fossem controles “placebo” simples em pesquisas randomizadas parece ser enganoso e cientificamente inaceitável.

Baseado neste trabalho, a Acupuntura Real deve ser considerada como uma terapia importante, e não apenas complementar ou adjuvante. Há a necessidade de se ampliar estes resultados em um projeto com maior número de pacientes, e fazer também o acompanhamento de sua evolução a longo prazo e uso racional de remédio (Medici TC, 1994). Além disso, a pesquisa com biomarcadores é um fator de avaliação objetiva, que deve ser valorizada (Kavoussi *et al.*, 2007; Ahsin *et al.*, 2009).

No planejamento do trabalho futuro, é necessário convocar mais pacientes jovens que não usassem subjetivamente algum tipo de broncodilator e anti-inflamatório, assim se evitariam interferências indesejáveis nos efeitos de acupuntura, o que, conseqüentemente, prejudica (reais resultados da avaliação).

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Este estudo de pacientes com asma persistente leve/moderada demonstrou que o uso de Acupuntura Real num grupo de pacientes com a celularidade mais inflamatória resultou em melhoras de sintomas diários: tosse, chiado, falta de ar e despertar noturno, de medida de volume de *Peak-flow* matutina, de avaliação de qualidade de vida em asma e de SF36.

Há diminuição quantitativa de neutrófilos e de eosinófilos, com aumento de macrófagos que justificam os efeitos anti-inflamatórios e imunitários de acupuntura.

Entretanto, não houve alteração de avaliação de espirometria e de óxido nítrico expiratório, prejudicado pela possível falha técnica e uso crônico de remédios asmáticos, associado ao estado crônico dos pacientes asmáticos.

A acupuntura é uma terapia segura, não havendo nenhum efeito colateral observado neste projeto que possa interferir na vida cotidiana dos pacientes.

7 ANEXOS

ANEXO A - Entrevista pelo telefone.

ENTREVISTA POR TELEFONE
**Protocolo "ESTUDO DOS EFEITOS DA ACUPUNTURA CLÁSSICA CHINESA
SOBRE A ASMA"**

Nome _____

Idade _____ Data de nasc. ___/___/___ Telefones _____

Endereço _____

Você tem asma há quanto tempo? _____

Fuma? Sim () Não ()

Já fumou alguma vez? Sim () Não ()

Durante quanto tempo? Quantos cigarros por dia? _____

Quando o senhor sente falta de ar, tem tosse seca de razão clima/ temperatura? _____

Toma algum medicamento para a asma por boca? Qual? _____

Participa ou já participou de outro estudo? _____

Foi selecionado para protocolo? Sim () Não ()

ANEXO C - Questionário para paciente do protocolo.**QUESTIONÁRIO PARA PACIENTES DO PROTOCOLO****“Efeitos da Acupuntura Clássica Chinesa sobre a Asma”**

Nome:

Idade:

Endereço:

Fone:

Obs: Homens que tem pelos no peito deverão fazer uma depilação para participar da pesquisa.

1 – Quanto tempo o senhor tem asma; sua asma só piora nos dias frios ou independente?

2- Quantas vezes o senhor tem crises de falta de ar, tosse seca, chiadeira no peito?

Max. 2x() Min. 5x ()

3- Quantas vezes no ultimo mês o senhor acordou à noite com falta de ar, chiadeira no peito ou por causa da tosse?

4- Usa alguma medicação para asma?

5- Fora as medicações para asma, que outras medicações está usando?

6-É fumante? A quanto tempo deixou de fumar?

7- Possui outras doenças no coração ou pulmão? Quais?

8 – Está participando de outros estudos ou protocolos?

9 – Possui alguma doença que o faça sangrar bastante ou esta tomando remédio para o sangue não coagular?

10 – Nas últimas 6 (seis) semanas teve alguma crise de asma, gripe ou pneumonia grave?

11 – Está fazendo algum tratamento para depressão ou insônia? E quais os remédios que está usando?

12 - Está fazendo algum tratamento para outra doença, e vai haver alguma troca de medicamentos nos próximos 6 (seis) meses?

13 – Está grávida?

14 – Faz uso de alguma bebida alcoólica? E com qual frequência ?

15 – Faz uso de alguma droga ilícita?

16 - Está fazendo algum tratamento para alergia?

17 – Qual a sua expectativa sobre o tratamento com acupuntura?

ANEXO D - Questionário QQV.

qqv

Questionário de qualidade de vida em asma

- 1) QUAIS ATIVIDADES ABAIXO FIZERAM O SR.(A) SENTIR CANSAÇO (DISPNEIA) NAS 2 ÚLTIMAS SEMANAS: SELECIONADOS (GRAU)

ESCOLHER 5 ITENS

QUANTIFICAR DE ACORDO COM ESCALA:

ausente

3-grave

2-moderada

1-leve

0-

- () Sentir-raiva ou emoção
 () Carregando compras
 () Mexer com produtos de limpeza
 () Esfregando o chão
 () Lavando roupa
 () Varrendo o chão
 () Preparando comida
 () Brincando com crianças
 () Realizando esportes ex. futebol, vôlei
 () Correndo para pegar ônibus
 () Andar em ônibus lotado
 () Andando em sua própria casa
 () Subindo lajeira (rampa)
 () Subindo escada
 () Andando o plano pelo menos 2 quarteirões
 () Dorme mal devido a asma
 () Exposição ao pó
 () Exposição à fumaça de cigarro...

Outras _____

- 2) CITE 5 ATIVIDADES DE QUE VOCÊ GOSTA DE FAZER. QUANTIFICAR LIMITAÇÕES DESTAS ATIVIDADES PELA ASMA, DE ACORDO COM ESCALA:

3-intensamente 2-moderadamente 1-levemente 0-sem limitação

1. _____ ()
 2. _____ ()
 3. _____ ()
 4. _____ ()
 5. _____ ()

- 3) O SR.(A) TRABALHA? ESTUDA? FAZ ATIVIDADES REGULARES?

() SIM

() NÃO

Especifique _____

3-Não faz porque tem asma

2-Falta ou interrompe ao menos 1x por semana

1-Falta ou interrompe ao menos 1x por mês

0,5-Falta ou interrompe ao menos 1x a cada 3 ou 6 meses

4) O SR.(A) TEM SINTOMAS DE ASMA?

	FREQUÊNCIA	INTENSIDADE
CHIADO NO PEITO		
DISPNEIA		
TOSSE		
PRODUÇÃO DE ESCARRO		
DESPERTAR NOTURNO		
OPRESSÃO MATUTINA		

Frequência de sintomas:

- 3-Sintomas de asma diariamente
- 2-Sintomas mais que 2x por semana
- 1-Sintomas menos que 2x por semana
- 0,5-Sintomas só quando _____

Intensidade dos sintomas:

- 3-Impede atividade por mais de 24h
- 2-Impede atividade, mas retorna após uso de medicação
- 1-Tem sintomas, mas continua atividade
- 0,5-Os sintomas desaparecem espontaneamente

5) RESPONDA

	Sim	Não	As vezes
Quando está sem sintomas, suspende as medicações prescritas pelo médico?			
Reduz as doses ou aumenta o intervalo por conta própria?			
Quando está com chiado utiliza medicamentos por conta própria?			
Você acha a bombinha prejudicial?			
Quando está com chiado evita ao máximo usar medicação de socorro?			
Utiliza corticóide (celestone, dipropan etc) sem ir ao médico?			
Algumas vezes você tem que voltar para casa mais cedo do que outras pessoas devido à asma?			
Você trabalha mal quando a asma ataca?			
Há alguns lugares a que você gostaria de ir mas não vai devido à asma?			
Você participa de grupos esportivos?			
Não participa devido à asma?			
Você não sai de casa no frio porque tem medo de que a asma piore?			
Você evita lugares (restaurante, bares, casa de amigos) que têm fumantes?			
Asma atrapalha sua vida?			
Você acha que sua asma afeta a vida de seus familiares?			
Aqueles que vivem com você se preocupam porque você tem asma?			
Você tem emprego?			
Tem dificuldade de arrumar emprego devido à asma?			
Você já foi dispensado do emprego devido à asma?			
Você fica nervoso porque tem que usar a medicação para asma?			
Você tem vergonha de usar a medicação em público?			
Fica preocupado se não tiver a medicação para usar?			
Você fica ansioso por não saber quando vai ter a próxima crise?			
Você tem relação sexual?			

	Sim	Não	As Vezes
Algumas vezes fica sexualmente frustrado devido à asma?			
A asma atrapalha sua vida sexual?			
Você fica frequentemente deprimido porque tem asma?			

ANEXO E - Questionário SF 36.

QUESTIONÁRIO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

SF-36 PESQUISA EM SAÚDE

Instruções: Esta pesquisa questiona você sobre sua saúde. Estas informações nos manterão informados de como você se sente e quão bem você é capaz de fazer suas atividades de vida diária. Responda cada questão marcando a resposta como indicado. Caso você esteja inseguro em como responder, por favor tente responder o melhor que puder.

1. Em geral, você diria que sua saúde é: (circule uma)

excelente	5
muito boa	4
boa	3
ruim	2
muito ruim	1

2. Comparada a um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora: (circule uma)

muito melhor agora do que a um ano atrás	5
um pouco melhor agora do que a um ano atrás	4
quase a mesma de que a um ano atrás	3
um pouco pior agora do que a um ano atrás	2
muito pior agora do que a um ano atrás	1

3. Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido a sua saúde, você tem dificuldade para fazer essas atividades? Nesse caso, quanto? (circule um número em cada linha)

Atividades	Sim, dificuldade muito	Sim, dificuldade um pouco	Não, não dificuldade de modo algum
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais com mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4. Durante as últimas 4 semanas, você teve alguns dos seguintes problemas com o seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como consequência de sua saúde física? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a) você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades	1	2
b) realizou menos tarefas do que você gostaria	1	2
c) esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades	1	2
d) teve dificuldade de fazer o seu trabalho ou outras atividades (por exemplo: necessitou de um esforço extra)	1	2

5. Durante as últimas 4 semanas, você teve alguns dos seguintes problemas com o seu trabalho ou outra atividade diária regular, como consequência de algum problema emocional (como sentir-se deprimido ou ansioso)? (circule uma em cada linha)

	Sim	Não
a) você diminuiu a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado com o geralmente faz?	1	2

6. Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo? (circule uma)

De forma nenhuma	5
Ligeiramente	4
Moderadamente	3
Bastante	2
Extremamente	1

7. Quanta dor no corpo você teve nas últimas 4 semanas? (circule uma)

Nenhuma	6
Muito leve	5
Leve	4
Moderada	3
Grave	2
Muito grave	1

8. Durante as últimas 4 semanas, quanta dor interferiu com o seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa quanto o de dentro de casa)? (circule uma)

De maneira alguma	5
Um pouco	4
Moderadamente	3
Bastante	2
Extremamente	1

9. Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime da maneira como você se sente em relação as últimas 4 semanas. (circule um número para cada linha)

	Todo tempo.	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo.	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) quanto tempo você tem se sentido cheio de vigor, cheio de vontade e cheio de força?	6	5	4	3	2	1
b) quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	6
d) quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	6	5	4	3	2	1
e) quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	6	5	4	3	2	1
f) quanto tempo você tem se sentido desanimado e abatido?	1	2	3	4	5	6
g) quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	6	5	4	3	2	1
i) quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante as últimas 4 semanas, quanto do seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc.) ? (circule uma)

- Todo o tempo 1
 A maior parte do tempo 2
 Alguma parte do tempo 3
 Uma pequena parte do tempo 4
 Nenhuma parte do tempo 5

11. O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

(circule um número em cada linha)

	Definitivamente verdadeira	A maioria das vezes verdadeira	Não sei	A maioria das vezes falsa	Definitivamente falsa
a) eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) eu sou tão saudável quanto qualquer outra pessoa que eu conheço	5	4	3	2	1
c) eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) minha saúde é excelente	5	4	3	2	1

Pontuação do SF-36

	questão	cálculo	Pontuação
--	---------	---------	-----------

Capacidade funcional	3	$\frac{-10 \times 100}{20}$	
Aspectos físicos	4	$\frac{-4 \times 100}{4}$	
Dor	7 + 8	$\frac{-1 \times 100}{10}$	
Estado geral de saúde	1 + 11	$\frac{-5 \times 100}{20}$	
Vitalidade	9 (a+e+g+i)	$\frac{-4 \times 100}{20}$	
Aspectos sociais	6 + 10	$\frac{-2 \times 100}{8}$	
Aspectos emocionais	5	$\frac{-3 \times 100}{3}$	
Saúde mental	9 (b+c+d+f+h)	$\frac{-5 \times 100}{25}$	

0 ↔ 100
 pior melhor

Xerox
 nos

Luca
 Monitor de saúde

so so so

CF

ANEXO F – Protocolo de Estudo de Efeitos Terapêuticos.

**Protocolo:
Estudo dos Efeitos Terapêuticos de Acupuntura
Clássica Chinesa sobre a Asma**

Data ____/____/____

Núm Rand: _____

Exame (01) (02) (03) (04)

Paciente: _____

Como se sente? _____

Peak Flow Basal: ____/____/____

Peak Flow “Pós Espirometria”: ____/____/____

Após salina 1 (3%): ____/____/____

Após salina 2 (3%): ____/____/____

Após salina 3 (3%): ____/____/____

Como se sente? _____

Número do Balão de “N.O”: ____/____/____

ANEXO G – CRF.

CRF – Efeitos dos Estudos Terapêuticos de Acupuntura sobre Asma

Nome _____ RG HC: _____ Baseline _____
Idade _____ Sexo F M Tel: _____ Data Nasc: ____/____/____ Data: ____/____/____

1 - Histórico

Tempo de Asma _____ anos

Ex-tabagista há _____ anos Tempo de tabagismo _____ anos _____ cig/dia

2 - Sintomas

diário 3 a 4 vezes/semana 1 a 2 vezes/semana

3 - Despertar Noturno

até 2 vezes/mês de 3 a 4 vezes/mês 5 vezes ou mais

4 - Exame Físico

Sibilos: presente ausente

Outros: _____

Medicação atual: _____

Prova de Função Pulmonar

data do exame : _____

	FVC	FEV ₁	FEV ₁ /FVC	FEF _{25-75%}	...
pré					
pós					
variação					

Escarro

celulas %	eosinófilos	neutrófilos	linfócitos	macrófagos	ciliadas	caliciforme	plana	total

NO data da coleta:*

Balão 1		
Balão 2		
Balão 3		
Média		
NO ambiente		

ANEXO H – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE-ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO : Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE : Estudo dos efeitos terapêuticos de acupuntura sobre a asma

2. PESQUISADOR: Chin An Lin

CARGO/FUNÇÃO: ...médico assistente e professor colaborador médico... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 62041

UNIDADE DO HCFMUSP: Clínica Geral e Propedêutica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA

26 semanas

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que serão experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1- Justificativa e os objetivos da pesquisa:

A acupuntura é um tratamento que é usado há milênios em países como a China, Japão e Coreia. Recentemente, ela também tem sido empregada em países como Brasil e Estados Unidos. Como a acupuntura não é um tratamento cuja eficácia está bem comprovada, há a necessidade de estudos como este que está sendo proposto para o(a) senhor(a) para melhor estudar se a acupuntura de fato funciona como tratamento para asma. Por outro lado, no tratamento convencional da asma, existem diversas opções em medicamentos de uso prolongado e esta pesquisa pode nos dizer se é possível melhorar a eficácia dos medicamentos convencionais em combinação com a acupuntura.

2- Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que serão experimentais:

a) O estudo será dividido em algumas etapas. Na primeira etapa, com a duração de 4 semanas, o senhor(a) será observado, receberá instruções de como preencher escalas de sintomas diários, relatando se está passando bem ou não, e em caso de não estar bem, qual a gravidade. A seguir, o(a) senhor(a) entrará na etapa onde pode receber o tratamento com acupuntura de pontos específicos para asma, em que se crê que realmente funciona, bem como aplicação de ventosas (que consiste num copo plástico com vácuo exercendo efeito de relaxamento da musculatura sobre os pontos de acupuntura) na região torácica, ou dependendo do sorteio, o senhor(a) pode receber um tratamento com acupuntura e ventosas em que os pontos usados não tem tanta eficácia ou não funcionem, é o chamado placebo. Esta etapa terá a duração de 10 semanas. Após o tratamento, esperaremos por um intervalo de 2 semanas em que acreditamos que os efeitos da acupuntura cessem. Depois dessas duas semanas, o grupo de pacientes que recebeu a acupuntura com pontos efetivos para asma passará a receber acupuntura com pontos não efetivos e vice-versa. Quem inicia com acupuntura efetiva e quem inicia com a acupuntura supostamente não efetiva é decidido por sorteio.

Durante a pesquisa o senhor(a) fará alguns exames para saber se está bem:

b) medição periódica (uma no início, duas durante e uma no final do tratamento) de NO (óxido nítrico - ar produzido no pulmão) no ar expirado; neste exame o sr(a) vai soprar ar através de um tubo. O ar que sair será guardado num balão e analisado para saber se a inflamação provocada pela asma foi atenuada pela acupuntura.

c) escala analógica diária de sintomas; onde o(a) senhor(a) anotará diariamente se está passando bem, e se não estiver, qual a gravidade. Esta escala serve para sabermos se a acupuntura está fazendo bem ao senhor(a).

d) "peak-flow" diário; este exame, que vai ser ensinado ao senhor(a), é para saber se o ar expirado está com um fluxo (quantidade de ar que sai em certo intervalo de tempo) máximo adequado.

e) prova de função pulmonar periódica; este exame também o(a) senhor(a) vai realizar expirando um ar para sabermos se o volume e fluxo do ar que sai do pulmão está melhorando por causa da acupuntura.

f) coleta de escarro induzido; este exame vai colher o escarro do senhor(a) para se saber se a inflamação provocada pela asma no pulmão está melhorando com a acupuntura.

g) frequência de uso de medicação de demanda; se o senhor usa mais remédio para controlar a asma, significa que a asma está pior e isso precisa ficar anotado para a nossa avaliação.

h) questionário de qualidade de vida. O questionário serve para saber se a sua vida está melhorando ou não com a acupuntura.

Todos os exames citados acima serão realizados no ambulatório da Clínica Gerai, sem custo adicional para os pacientes.

3- Desconfortos e riscos esperados:

Durante o estudo o(a) senhor(a) poderá ter algum tipo de desconforto como por exemplo, dor com a introdução das agulhas de acupuntura, e o desconforto normalmente sentido pelos pacientes com asma, quando não estão bem.

Há também alguns riscos de ocorrência raríssima: possibilidades praticamente nulas de atingir vasos e pleura (uma membrana que envolve os pulmões), podendo dar hemorragias e pneumotórax, que é ar na membrana que envolve os pulmões, levando em conta que a introdução de agulhas será feita por pessoas habilitadas e orientadas pelo médico investigador principal da pesquisa e que atingirá uma profundidade de, no máximo 2 a 3 centímetros a partir da pele.

4- Benefícios que poderão ser obtidos:

Durante ou após o estudo, o (a) senhor (a) poderá sentir uma diminuição de sintomas (gravidade e frequência) e do uso de medicamentos, com possibilidade de melhoria de sintomas objetivos (falta de ar, chiado, cansaço e outros) ou não, levando a conseqüente melhoria de sua qualidade de vida.

- 5- Procedimentos alternativos que podem ser vantajosos para o indivíduo:
Não há.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Em qualquer momento o(a) senhor(a) poderá ter acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer eventuais dúvidas.
2. O(a) senhor(a) poderá a qualquer momento abandonar a participação na pesquisa sem que haja por parte dos profissionais médicos abandono de seu tratamento.
3. Será mantida total privacidade quanto a todas as informações relacionadas ao senhor(a) e a suas consultas.
4. O(a) senhor(a) terá total disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. O(a) senhor(a) será indenizado por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Chin An Lin. Av. Paulista, 726, cj 204-205 Cerqueira Cesar TEL: 251-1379 cel 9988-8418
 Ana Paula Faria Moraes. Rua Teodoro Sampaio, 281, apto 11 Pinheiros TEL: 3081-0490 ou 4698-1471
 Christina Shiang Rua Cincinato Braga 511 apto 43 Bela Vista TEL: 283-1172 ou 9219-9984
 Estore de Andrade Ribeiro Pegneau Rua Oscar Freire 1438 apto 11 Pinheiros TEL: 3061-9152

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO LIVRE-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de

 assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

 assinatura do pesquisador
 (carimbo ou nome Legível)

ANEXO I – STRICTA.

Downloaded from aim.bmj.com on November 5, 2013 - Published by group.bmj.com



Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: the STRICTA recommendations

Hugh MacPherson, Adrian White, Mike Cummings, et al.

Acupunct Med 2002 20: 22-25
doi: 10.1136/aim.20.1.22

Updated information and services can be found at:
<http://aim.bmj.com/content/20/1/22>

References

These include:

Article cited in:

<http://aim.bmj.com/content/20/1/22#related-urls>

Email alerting service

Receive free email alerts when new articles cite this article. Sign up in the box at the top right corner of the online article.

Notes

To request permissions go to:

<http://group.bmj.com/group/rights-licensing/permissions>

To order reprints go to:

<http://journals.bmj.com/cgi/reprintform>

To subscribe to BMJ go to:

<http://group.bmj.com/subscribe/>

Papers

Standards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture: The STRICTA Recommendations

Hugh MacPherson, Adrian White, Mike Cummings, Kim Jobst, Ken Rose, Richard Niemtzow, for the STRICTA Group. Members of the STRICTA group are listed at the end of this paper

Hugh MacPherson
co-ordinator for the
STRICTA Group

Adrian White
editor
Complementary
Therapies in Medicine

Mike Cummings
editor
Acupuncture in Medicine

Kim Jobst
editor
Journal of Alternative
and Complementary
Medicine

Ken Rose
editor
Clinical Acupuncture
and Oriental Medicine

Richard Niemtzow,
editor
Medical Acupuncture

Correspondence:
Hugh MacPherson
hugh@fcm.org.uk

Summary

Acupuncture treatment and control group interventions in parallel-group randomised trials of acupuncture are not always precisely reported. In an attempt to improve standards, an international group of experienced acupuncturists and researchers devised a set of recommendations, designating them STRICTA: **S**Tandards for **R**eporting **I**nterventions in **C**ontrolled **T**rials of **A**cupuncture. In a further consensus-building round, the editors of several journals helped redraft the recommendations. These follow the Consolidated Standards for Reporting Trials (CONSORT) format, acting as an extension of the CONSORT guidelines for the specific requirements of acupuncture studies. Participating journal editors are publishing the STRICTA recommendations and requesting prospective authors to adhere to them when preparing reports for publication. Other journals are invited to adopt these recommendations. The intended outcome is that interventions in controlled trials of acupuncture will be more adequately reported, thereby facilitating an improvement in critical appraisal, analysis and replication of trials.

Keywords

Acupuncture, controlled trials, reporting of interventions.

Introduction

The need for more precise standards of reporting of interventions in controlled trials of acupuncture is evident from the difficulties associated with their interpretation and analysis.¹ Many of the more general problems have been addressed by the recently revised Consolidated Standards for Reporting Trials (CONSORT) statement.^{2,3} Within acupuncture research, however, there remain specific aspects of controlled trials that are poorly documented, in particular those aspects that relate to interventions, for both the treatment and control groups. These are not sufficiently covered by CONSORT.

An international group of acupuncture researchers met at Exeter University, England, UK, from 2nd to 4th July 2001 to discuss the design of clinical trials of acupuncture. The group also drafted a set of recommendations for improved reporting of the interventions in parallel-group trials of acupuncture. These recommendations were designated **S**Tandards for **R**eporting **I**nterventions in **C**ontrolled **T**rials of **A**cupuncture or STRICTA. They are intended

for use in conjunction with CONSORT, as an extension to the CONSORT checklist item on intervention.

The editors of several key journals that publish clinical trials of acupuncture were invited to participate in re-drafting the recommendations. The overall aim was to achieve a broad set of recommendations that would cover the most common approaches to acupuncture and research design. The recommendations had to be appropriate for a range of styles, from western trigger point treatment to traditional Chinese acupuncture, and from electroacupuncture to auricular acupuncture. They also had to cover the spectrum of randomized controlled trial designs, from explanatory trials evaluating the specific effects of needling, to pragmatic trials evaluating the broader effects of acupuncture in routine practice.

The recommendations are being published by the editors of *Acupuncture in Medicine*, *Clinical Acupuncture and Oriental Medicine*, *Complementary Therapies in Medicine*, *Journal of Alternative and Complementary Medicine* and

Medical Acupuncture as part of their Instructions to Authors. It is intended that implementation of the STRICTA recommendations will reduce inadequate reporting of acupuncture trials, facilitating an improvement in their critical appraisal and interpretation.⁴ It may also help with some specific challenges, such as developing criteria for assessing the adequacy of acupuncture treatment in earlier studies.⁵ It is hoped that, over time, use of the STRICTA recommendations will lead to more rigorous trial design, more robust conclusions and better data to determine future policy and practice.

The STRICTA recommendations (see table 1)

Acupuncture rationale

The acupuncture rationale, the first item on the STRICTA checklist, should include a statement about the style of acupuncture used, whether for example traditional Chinese medicine or a western medical approach. It should also include an explicit rationale for the chosen treatment,

including diagnosis, point selection and treatment procedures.

Where a trial protocol includes individualisation of treatment, the rationale for the treatments should be documented. Whatever the active intervention, the sources that justify the underlying rationale must be explicit, whether these are from the literature, expert clinical and research panels, practitioner surveys or a combination of sources.

Needling details

The specific point locations, and whether unilateral or bilateral, should be described in terms of a standard nomenclature or in terms of anatomical location. The number of needle insertions should be reported as either a simple total where a formula of points is used, or as the mean and range where the number of needles varies between patients. The depth of insertion, and whether standardised or individualised, should be expressed using the Chinese

Table 1 Standards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture (STRICTA) - items to include when reporting on the interventions in a randomised controlled trial of acupuncture.			
Intervention	Item	Description	Reported on page #
Acupuncture rationale	1	Style of acupuncture Rationale for treatment (e.g. syndrome patterns, segmental levels, trigger points) and individualisation if used Literature sources to justify rationale	
Needling details	2	Points used (uni/bilateral) Numbers of needles inserted Depths of insertion (e.g. tissue level, mm or cun) Responses elicited (e.g. de qi or twitch response) Needle stimulation (e.g. manual or electrical) Needle retention time Needle type (gauge, length, and manufacturer or material)	
Treatment regimen	3	Number of treatment sessions Frequency of treatment	
Co-interventions	4	Other interventions (e.g. moxibustion, cupping, herbs, exercises, life-style advice)	
Practitioner background	5	Duration of relevant training Length of clinical experience Expertise in specific condition	
Control intervention(s)	6	Intended effect of control intervention and its appropriateness to research question and, if appropriate, blinding of participants (e.g. active comparison, minimally active penetrating or non-penetrating sham, inert) Explanations given to patients of treatment and control interventions Details of control intervention (precise description, as for Item 2 above, and other items if different) Sources that justify choice of control	

measurement of the *cun*; in terms of anatomical depth, for example subcutaneous tissue, fascia, muscle or periosteum; or in millimetres. If the study protocol requires that specific responses to needling be elicited, for example the *de qi* sensation in traditional Chinese acupuncture, the muscle twitch in trigger point treatment or muscle contraction in electroacupuncture, these responses should be documented. Needle stimulation techniques, where used, should be clearly described. For manual stimulation such techniques include lifting, thrusting or rotating the needle to manipulate the *de qi* sensation. For electrical stimulation the current, amplitude and frequency settings should be recorded. Needle retention times should be reported, as either a standard or a mean and range. Details should be given of the types of needles used, including the gauge and length as well as the manufacturer and/or the material.

Treatment regimen

The treatment regimen, which is the number of sessions and frequency of treatment, should be clearly documented. If there is variation in the regimen between patients, then the mean and range should be reported.

Co-interventions

Co-interventions refer to the auxiliary techniques and prescribed self-treatment and lifestyle advice carried out by the patient as an adjunct to the acupuncture needling itself. All co-interventions should be clearly reported. Examples of auxiliary techniques include moxibustion, cupping, plum-blossom needling and Chinese herbs. If the protocol specifies the option of prescribed self-help treatments such as Qigong or muscle stretching exercises, and lifestyle advice such as dietary changes based on diagnostic criteria, then these too must be reported.

Practitioner background

The background of acupuncture practitioners will influence the nature of the acupuncture treatment given and is therefore a variable that may significantly affect the outcome. For this reason reporting should include the duration of relevant training, length of clinical experience, and details

of expertise in treating the specific condition being evaluated, as well as any other experience that may be relevant to the trial.

Control intervention(s)

The choice of control and its intended effect should be presented and justified in relation to the research question and the methodology. Sources that led to the choice of control, such as literature, should be provided. In particular, where the control is intended to mimic acupuncture in all but the specific needle puncture effect, care must be taken to describe precisely what the sham acupuncture is intended to control for, e.g. for point specificity or for the type and duration of stimulation. Control procedures may involve an active comparator, such as physiotherapy, for which the intended action is therapeutic. However control procedures involving invasive or non-invasive sham needling techniques may be minimally active, evoking a neurophysiological and/or neurochemical response. Other control procedures can be assumed to be inert, such as an inactivated TENS machine, however these procedures may not have the same total psychological impact as acupuncture, thereby compromising outcome. The information that the patient receives regarding the treatment and control intervention should be provided, including relevant wording on the information leaflet. Describing a sham acupuncture control as "a type of acupuncture" may affect outcome differently from saying it is "not acupuncture, but will involve a similar experience to acupuncture". The credibility of the control, which often depends on the inclusion of acupuncture-naïve patients, needs to be tested and reported. Finally, a precise description of the control intervention itself should be presented, including needling details, and regimen if different from that used in the acupuncture group.

Discussion

The CONSORT statement was first published in 1996,⁶ and subsequent evidence has shown it to be associated with a positive influence on the quality of trial reporting.⁷ It is intended that these STRICTA recommendations will have a similarly positive influence on the reporting of acupuncture

trials and thus help critical appraisal, analysis and interpretation of future controlled trials.

The STRICTA recommendations have been adopted by several participating journals that regularly publish in the field of acupuncture research. They have all agreed to recommend the STRICTA guidelines in their Instructions for Authors. Journals that have not yet adopted STRICTA may do so by registering with the lead author who is the co-ordinator of the STRICTA group. A full list of journals that have adopted STRICTA is available at <http://www.ftcm.org.uk/stricta.htm>.

Like CONSORT, the STRICTA recommendations are a work-in-progress that will be updated. As with the CONSORT checklist, *ad hoc* modifications to the STRICTA criteria are not encouraged because the process of generating consensus may differ from that used by the STRICTA participants. To help improve these guidelines, readers are invited to comment on the STRICTA checklist directly to the STRICTA group co-ordinator, identifying gaps or areas of ambiguity and suggesting improvements and additions. These contributions will be fed into the next round of re-drafting.

Acknowledgements

The authors would like to thank Professor JW Thompson for his useful comments on the STRICTA checklist and Dr Jaqueline Filshie for her contribution to the article.

Reference list

1. Ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. Acupuncture and chronic pain: a criteria-based meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1990;43(11):1191-9.
2. Moher D, Schulz KF, Altman DG, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials *Lancet* 2001;357(9263):1191-4.
3. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D *et al*. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134(8):663-94.
4. Jobst KA and Eskinazi D (Eds). United States National Institutes of Health Report for the FDA on the status of Acupuncture in the USA. *J Altern Complement Med* 1996;2(1):1-353
5. White AR, Ernst E. A trial method for assessing the adequacy of acupuncture treatments. *Altern Ther Health Med* 1998;4(6):66-71.
6. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I *et al*. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 1996;276(8):637-9.
7. Moher D, Jones A, Lepage L. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials: a comparative before-and-after evaluation. *JAMA* 2001;285(15):1992-5.

Members of the STRICTA Group

An international group of experienced acupuncturists and researchers met July 2nd to 4th 2001 at Exeter University, Exeter, England, UK. This group first drafted these recommendations, designating them STRICTA, and initiated the plan to encourage journals in the field to adopt them. Participating in this group were Steve Birch, Stichting for Traditional East Asian Medicine, Amsterdam, Holland; Mark Bovey, University of Exeter, UK; Sarah Budd, University of Exeter, UK; Richard Hammerschlag, Oregon College of Oriental Medicine, Portland, USA; Val Hopwood, Acupuncture Association of Chartered Physiotherapists, Coventry, UK; Kenji Kawakita, Meiji University of Oriental Medicine, Japan; Lixing Lao, University of Maryland, USA; George Lewith, University of Southampton, UK; Hugh MacPherson, Foundation for Traditional Chinese Medicine, York, UK; Simon Mills, University of Exeter, UK; Marco Romoli, Federazione Italiana Società di Agopuntura, Prato, Italy; Karen Sherman, Centre for Health Studies, Seattle, USA; Sonya Pancucci, KST Health Services, Hamilton, Canada; Kien Trinh, McMaster University, Canada; Adrian White, University of Exeter, UK; and Chris Zaslowski, University of Technology, Sydney, Australia.

ANEXO J – Pontos Escolhidos.

PONTOS ESCOLHIDOS

1-Ren Mai 17 (RM 17 ou *Dan Zhong*, ponto único)

[Local] No tórax, na linha mediana anterior, no nível do quarto espaço intercostal, no ponto médio da linha intermamilar.

[Indicações]

1. Sistema Respiratório: Tosse, asma e dispneia.
2. Sistema Digestório: Disfagia, distensão abdominal e vômito.
3. Sistema Circulatório: Obstrução do *Qi* no tórax, dor torácica, precordialgia e palpitação.
4. Estimular a lactação no pós-parto, sintomas de bócio, câimbra na cólera, síncope e irritabilidade.

2-Ren Mai 21 (RM 21 ou *Xuan Ji*, ponto único)

[Local] No tórax, na linha mediana anterior, localizar o ponto (na área central do manúbrio), 1 costela acima de *Hu Gai* (RM 20), ou 1 *cun* abaixo de *Tian Tu* (RM 22).

[Indicações]

1. Sistema Respiratório: Tosse, asma, dor torácica, hiperemia, inchaço da garganta e respiração ruidosa em crianças.
2. Sistema Digestório: dispepsia e odinofagia.

3-RM 22 (RM 22 ou *Tian Tu*, ponto único)

[Local] No pescoço, na linha mediana anterior, no centro da fossa supraesternal.

[Indicações]

1. Sistema Respiratório: Tosse, asma, tosse com expectoração muco-sanguinolento, abscesso pulmonar, inchaço da garganta e disfonia.
2. Sistema Digestório: Disfagia, vômito, “sensação de gás ascendendo” e odinofagia.
3. Sistema Circulatório: Precordialgia.
4. Sintomas de bócio, globo hístico, edema na nuca e dor nos ombros.

4- P 1 (LU 1 ou *Zhong fu*, bilateral)

[Local] Nas faces anterior e superolateral do tórax, 1 *cun* abaixo do *Yun Men* (P 2), no nível do primeiro espaço intercostal, 6 *cun* lateral a linha mediana anterior.

[Indicações]

1. Distúrbios da Cabeça e Órgãos dos Sentidos: Obstrução nasal, rinite, sinusite, hiperosmia e irritação na garganta.
 1. Sistema Respiratório: Tosse, asma, dispneia, sensação de opressão e dor torácica e hemoptise.
 2. Sistema Digestório: Vômito, anorexia, distensão abdominal e edema nos quatro membros.
 3. Dor no ombro, sintomas de bócio, dor abdominal irradiada para a região lombar e vice versa.

5- P 6 (LU6 ou *Kong Zui*, bilateral)

[Local] No bordo radial da face anterior do antebraço, na linha que liga o *Chi Ze* (P 5) e o *Tai Yuan* (P 9), 7 *cun* acima da prega do punho. (Fig. 8.3)

[Indicações]

1. Distúrbios ao longo do Meridiano: Dor no ombro, dor no cotovelo, antebraço e hemiplegia.
2. Distúrbios da Cabeça e Órgãos dos Sentidos: Dor, inflamação na garganta e afasia motora.
3. Sistema Respiratório: Hemoptise, tosse, asma e febre.

6- E36 (ST36 ou *Zu San Li*, bilateral)

[Local] Na face anterolateral da perna, 3 *cun* abaixo de *Du Bi* (E 35), 1 *cun* lateral da crista anterior da tíbia.

[Indicações]

1. Distúrbios ao Longo do Trajeto do Meridiano: Paraplegia, flacidez, dor e edema no pé e joelho.

2. Distúrbios da Cabeça e Órgãos dos Sentidos: Visão turva, ressecamento e obstrução nasal, surdez, *tinnitus*, paralisia facial, dor de garganta.
3. Sistema Digestório: Epigastralgia, plenitude abdominal, vômito, soluço, borborigmo, diarreia, dor abdominal, disenteria, dispepsia, indigestão infantil com retenção de alimentos, obstipação.
4. Sistema Circulatório: Palpitação, sensação de opressão torácica com respiração curta, precordialgia súbita e estagnação de *Xue* no tórax.
5. Sistema Respiratório: Tosse, asma, expectoração abundante, tuberculose.
6. Sistema Geniturinário: Vertigem pós-parto, dor abdominal pós-parto, leucorreia, indisposição matinal da gestação, enurese, micção difícil, edema.
7. Distúrbios Neuropsiquiátricos: Transtorno bipolar, histeria, sequelas de AVC.
8. Dermatoses: Furúnculo, urticária, mastites.
9. Emagrecimento excessivo, fraqueza, sintomas de insolação, febre contínua, febris exógenas, sensação de plenitude e rigidez no baixo ventre, febre alta e opistótono, icterícia, sintomas de hérnia, sintomas de beribéri, dor e edema no baixo ventre, dor em distensão no hipocôndrio, hipertensão arterial.

7- BP9 (SP9 ou *Yin Ling Quan*, bilateral)

[Local] Na face medial da perna, na depressão pósterio-inferior do côndilo medial da tíbia.

[Indicações]

1. Distúrbios ao Longo do Trajeto do Meridiano: Lombalgia, hemiplegia, dor e edema nas pernas e joelhos.
2. Sistema Digestório: Distensão abdominal, dor abdome, anorexia, vômito, diarreia, icterícia.
3. Sistema Geniturinário: Espermatorreia, dor no pênis, leucorreia, “prolapso uterino”, disúria, incontinência urinária, estangúria.
4. Doenças consumptivas, cefaleia.

8- B12 (BL12 ou *Feng Men*, bilateral)

[Local] No dorso, abaixo do processo espinhoso da segunda vértebra torácica, 1,5 *cun* lateral à linha mediana posterior. (Fig. 11.30)

[Indicações]

1. Sistema Respiratório: Tosse causada por agressão de vento frio, asma, obstrução nasal, coriza profusa, febre, cefaleia, rigidez do pescoço.
2. Distúrbios Neuropsiquiátricos: Inconsciência, epilepsia, convulsão, sequelas de AVC.
3. Síndrome *Bi* (artralgia), carbúnculo, celulite, urticária, tontura.

9- B13 (BL13 ou *Fei Shu*, bilateral)

[Local] No dorso, abaixo do processo espinhoso da terceira vértebra torácica, 1,5 *cun* lateral à linha mediana posterior. (Fig. 11.30)

[Indicações]

1. Sistema Respiratório: Tosse, expectoração abundante, plenitude no tórax, asma, tuberculose pulmonar, febre alta, sudorese, faringite.
2. Sistema Digestório: Epigastralgia, vômitos, diarreia, soluço, anorexia, sialorreia, disenteria e desnutrição infantil.
3. Distúrbios Neuropsiquiátricos: Transtorno bipolar, epilepsia e convulsões crônicas.
4. Prurido cutâneo, urticária, déficit auditivo, sintomas de diabetes, icterícia, bócio, dorsolombalgia, cifose em crianças com rigidez muscular.

10- EX-DL 1 (EXT-1 ou *Ding Chuan*, ponto único)

[Local] Na região dorsal, abaixo do processo unciforme da sétima vértebra cervical, 0,5 *cun* lateral à linha mediana posterior. (fig. 12.9)

[Indicações]

Asma, tosse, urticária, rigidez do pescoço e ombro, dor nas costas e nos membros superiores.

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS

1. Acar HV, Cuvaş Ö, Ceyhan A, Dikmen B. Acupuncture on Yintang point decreases preoperative anxiety. *J Altern Complement Med.* 2013;19(5):420-4.
2. Ahsin S, Saleem S, Bhatti AM, Iles RK, Aslam M. Clinical and endocrinological changes after electro-acupuncture treatment in patients with osteoarthritis of the knee. *Pain.* 2009;147(1-3):60-6.
3. Akbari O, Faul JL, Hoyte EG, Berry GJ, Wahlström J, Kronenberg M, DeKruyff RH, Umetsu DT. CD4+ invariant T-cell-receptor + natural killer T cells in bronchial asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1117-29.
4. Ambrosino N, Serradori M. Determining the cause of dyspnoea: linguistic and biological descriptors. *Chron Respir Dis.* 2006;3(3):117-22.
5. American Thoracic Society. Standardization of spirometry. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1107–36.
6. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy.* 2008;63(1):5-34.
7. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J.* 2008;31(1):143-78.
8. Bellofiore S, Di Maria GU, Privitera S, Sapienza S, Milic-Emili J, Mistretta A. Endogenous opioids modulate the increase in ventilatory output and dyspnea during severe acute bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(4):812-6.
9. Benham A, Phillips G, Johnson MI. An experimental study on the self-report of acupuncture needle sensation during deep needling with bi-directional rotation. *Acupunct Med.* 2010;28(1):16-20.
10. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, Bradding P, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. Evidence of a role of tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med.* 2006;354(7):697-708.
11. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch.* 2012;463(1):121-37.
12. Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(2):187-97.

13. Bonta IL. Acupuncture beyond the endorphin concept? *Med Hypoth.* 2002;58(3):221-4.
14. Brain SD, Williams TJ. Substance P regulates the vasodilator activity of calcitonin gene-related peptide. *Nature.* 1988;335(6185):73-5.
15. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med.* 2002;346(22):1699-705.
16. Campbell A. Point specificity of acupuncture in the light of recent clinical and imaging studies. *Acupunct Med.* 2006;24(3):118-22.
17. e e o remodelamento na asma. *Bol Pneumol Sanit.* 2004;12(3):163-70.
18. Cao H, Han M, Li X, Dong S, Shang Y, Wang Q, Liu J. Clinical research evidence of cupping therapy in China: a systematic literature review. *BMC Complement Altern Med.* 2010;10:70.
19. Cao H, Pan X, Li H, Liu J. Acupuncture for treatment of insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med.* 2009;15(11):1171-86.
20. Carneiro ER, Xavier RAN, Castro MA, Nascimento CM, Silveira VLF. Electroacupuncture promotes a decrease in inflammatory response associated with Th1/Th2 cytokines, nitric oxide and leukotriene B4 modulation in experimental asthma. *Cytokine.* 2010;50(3):335-40.
21. Castro-Rodríguez JA. Assessing the risk of asthma in infants and pre-school children. *Arch Bronconeumol.* 2006;42(9):453-6.
22. Chen WH, Xin K, Cai CA, Hao F, Cao Y. [Observation on therapeutic effect of acupoint application of Chinese medicine on bronchial asthma]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2009;29(4):272-4.
23. Cheng KJ. Neuroanatomical basis of acupuncture treatment for some common illnesses. *Acupunct Med.* 2009;27(2):61-4.
24. Choi EM, Jiang F, Longhurst JC. Point specificity in acupuncture. *Chin Med.* 2012;7:4.
25. Choi JY, Jung HJ, Kim JI, Lee MS, Kang KW, Roh YL, Jung SK. A randomized pilot study of acupuncture as an adjunct therapy in adult asthmatic patients. *J Asthma.* 2010;47(7):774-80.
26. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;138(2Suppl):18S-24S.
27. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, Wilson LA, Liu AH, Weiss S. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):359-66.

28. Crisafulli E, Costi S, Fabbri LM, Clini EM. Respiratory muscles training in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2007;2(1):19-25.
29. Cui J, Chen PB, Yang XF, Huang H. Effect of the simple acupoint catgut embedding on the expression of ICAM-1, NF-kappaB and airway inflammation in rats with asthma. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2010;30(2):141-5.
30. Cui KM, Li WM, Gao X, Chung K, Chung JM, Wu GC. Electro-acupuncture relieves chronic visceral hyperalgesia in rats. *Neuroscience*. 2005;376(1):20-3.
31. Dincer F, Linde K. Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture - a review. *Complement Ther Med*. 2003;11(4):235-42.
32. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo de Asma. *J Bras Pneumol*. 2012;38(1):S1-S46.
33. Dunbar-Jacob J, Erlen JA, Schlenk EA, Ryan CM, Sereika SM, Doswell WM. Adherence in chronic disease. *Annu Rev Nurs Res*. 2000;18:48-90.
34. Durrington HJ, Farrow SN, Loudon AS, Ray DW. Basic science for the chest physician: The circadian clock and asthma. *Thorax*. 2013;20:34-82.
35. Fahy JV, Boushey HA, Lazarus SC, Mauger EA, Cherniak RM, Cinchilli VM, et al. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1470-5.
36. Fahy JV, Fleming HE, Wong HH, Liu JT, Su JQ, Reimann J, Fick RB Jr, Boushey HA. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1828.
37. Fang J, Jin Z, Wang Y, Li K, Kong J, Nixon EE, Zeng Y, Ren Y, Tong H, Wang Y, Wang P, Hui KK. The salient characteristics of the central effects of acupuncture needling: limbic-paralimbic-neocortical network modulation. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30(4):1196-206.
38. Feng JT, Hu CP, Li XZ. Dorsal root ganglion: the target of acupuncture in the treatment of asthma. *Adv Ther*. 2007;24(3):598-602.
39. Fernandes ALG, Oliveira MA. Avaliação da qualidade de vida na asma. *J Bras Pneumol*. 1997;23(3):148-52.
40. Gang P. Acupuncture and Innate Immunity. *Acupuncture Research*. 2008;1:13.
41. Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Mattoli S, Kay JM, Dolovich J, Denburg J, Hargreave FE. Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. *Thorax*. 1989;44:693-9.

42. Gillisen A. Patient's adherence in asthma. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58(Suppl 5 Pt 1):205-22.
43. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. Updated 2003.
44. Global Initiative for Asthma, a Pocket Guide for Physician and Nurse. Updated 2012.
45. Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ, Wilson DH. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *Med J Aust*. 2003;178(9):437-41.
46. Greenberg H, Cohen RI. Nocturnal asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(1):57-62.
47. Gyles SL, Xue L, Townsend ER, Wetthey F, Pettipher R. A dominant role for chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on T helper type 2 (Th2) cells (CRTH2) in mediating chemotaxis of CRTH2+ CD4+ Th2 lymphocytes in response to mast cell supernatants. *Immunology*. 2006;119(3):362-8.
48. Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (Sham) acupuncture are differentiated by their effects on μ -opioid receptors (MORs). *Neuroimage*. 2009;47(3):1077-85.
49. Hassan AH, Ableitner A, Stein C, Herz A. Inflammation of the rat paw enhances axonal transport of opioid receptors in the sciatic nerve and increases their density in the inflamed tissue. *Neuroscience*. 1993;55(1):185-95.
50. He D, Høstmark AT, Veiersted KB, Medbø JI. Effect of intensive acupuncture on pain-related social and psychological variables for women with chronic neck and shoulder pain-an RCT with six month and three year follow up. *Acupunct Med*. 2005;23(2):52-61.
51. Holgate ST. The epithelium takes centre stage in asthma and atopic dermatitis. *Trends Immunol*. 2007;28(6):248-51.
52. Howarth PH, Babu KS, Arshad HS, Lau L, Buckley M, McConnell W, Beckett P, Al Ali M, Chauhan A, Wilson SJ, Reynolds A, Davies DE, Holgate ST. Tumour necrosis factor (TNF α) as a novel therapeutic target in symptomatic corticosteroid dependent asthma. *Thorax*. 2005;60(12):1012-8.
53. Hsiu H, Hsu WC, Hsu CL, Huang SM. Assessing the effects of acupuncture by comparing needling the hegu acupoint and needling nearby nonacupoints by spectral analysis of microcirculatory laser doppler signals. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:435928.

54. Huang W, Kutner N, Bliwise DL. Autonomic activation in insomnia: the case for acupuncture. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(1):95-102.
55. Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J, Maeda Y, Nierhaus T, Liang F, Witt CM. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI - a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One*. 2012;7(4):e32960.
56. Hui KK, Marina O, Liu J, Rosen BR, Kwong KK. Acupuncture, the limbic system, and the anticorrelated networks of the brain. *Auton Neurosci*. 2010;157(1-2):81-90.
57. Hui KK, Nixon EE, Vangel MG, Liu J, Marina O, Napadow V, Hodge SM, Rosen BR, Makris N, Kennedy DN. Characterization of the "deqi" response in acupuncture. *BMC Complement Altern Med*. 2007;7:33.
58. Jentsch NS, Camargos PA. Methods of assessing adherence to inhaled corticosteroid therapy in children and adolescents: adherence rates and their implications for clinical practice. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):614-21.
59. Jeong HJ, Kim BS, Kim KS, Kim HM. Regulatory effect of cytokine production in asthma patients by SOOJI CHIM (Koryo hand acupuncture therapy). *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2002;24:265-74.
60. Jindal V, Ge A, Mansky PJ. Safety and efficacy of acupuncture in children a review of the evidence. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2008;30(6):431-42.
61. Jobst K, Chen JH, Mcpherson K. Controlled trial of acupuncture for disabling breathlessness. *Lancet*. 1986;2:1416-9.
62. Joos S, Schott C, Zou H, Daniel V, Martin E. Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med*. 2000;6(6):519-25.
63. Kaiser HB. Compliance and noncompliance in asthma. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28(5):514-6.
64. Kamei J, Morita K, Saitoh A, Nagase H. The antitussive effects of endomorphin-1 and endomorphin-2 in mice. *Eur J Pharmacol*. 2003;467(1-3):219-22.
65. Kang OS, Chang DS, Lee MH, Lee HJ, Park HJ. Autonomic and subjective responses to real and sham acupuncture stimulation. *Auton Neurosci*. 2011;159(1-2):127-30.
66. Kavoussi B, Ross BE. The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integr Cancer Ther*. 2007;6(3):251-7.
67. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur Respir J*. 1997;10:1683-93.

68. Krajnik M, Schäfer M, Sobański P, Kowalewski J, Bloch-Bogusławska E, Zylicz S, Mousa SA. Local pulmonary opioid network in patients with lung cancer: a putative modulator of respiratory function. *Pharmacol Rep.* 2010;62(1):139-49.
69. Kwon YJ, Sohn SH, Lee GY, Kim YG, Lee HJ, Shin MK, Bae HS. Electroacupuncture attenuates ovalbumin-induced allergic asthma via modulating CD4+CD25+ regulatory T cells. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:647308.
70. La Scala CSK, Naspitz CK, Solé D. Qualidade de vida na asma: como avaliá-la? *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2004; 27(6):217-30.
71. Labor S, Labor M, Jurić I, Vukšić Ž. The prevalence and pulmonary consequences of anxiety and depressive disorders in patients with asthma. *Coll Antropol.* 2002;36(2):473-81.
72. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. International study of asthma and allergies in childhood phase three study group. global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax.* 2009;64(6):476-83.
73. Lansing RW, Gracelu RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;167(1):53-60.
74. Lavoie KL, Cartier A, Labrecque M, Bacon SL, Lemièrre C, Malo, JL, Ditto B. Are psychiatric disorders associated with worse asthma control and quality of life in asthma patients? *Respiratory Medicine.* 2005;99(10):1249-57.
75. Lee HJ, Lee JH, Lee EO, Lee HJ, Kim KH, Kim SH, Lee KS, Jung HJ, Kim SH. Substance P and beta-endorphin mediate electro-acupuncture induced analgesia in mouse cancer pain model. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28:137.
76. Leme AS, Kasahara DI, Nunes MP, Martins MA, Vieira JE. Exhaled nitric oxide collected with two different mouthpieces: a study in asthmatic patients. *Braz J Med Biol Res.* 2002;35(10):1133-7.
77. Linde K, Jobst K, Panton J. *Acupuncture for chronic asthma.* The Cochrane Library. 2001.
78. Linde K, Niemann K, Schneider A, Meissner K. How large are the nonspecific effects of acupuncture? A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med.* 2010;8:75.
79. Liu GW. *Pontos e Meridianos do Tratado Contemporâneo de Acupuntura e Moxibustão.* São Paulo: Roca, 2004.

80. Liu MC, Hubbard WC, Proud D, Stealey BA, Galli SJ, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, Lichtenstein LM. Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. Cellular, mediator, and permeability changes. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(1):51-8.
81. Liu X, Sun L, Xiao J, et al. Effect of acupuncture and point-injection treatment on immunologic function in rheumatoid arthritis. *J Trad Chin Med.* 1993;13:174-8.
82. Lopes AJ, Telles PA, Jansen JM. Asma noturna. *Pulmão RJ.* 2008;Supl 1:S25-7.
83. Lorton D, Lubahn CL, Estus C, Millar BA, Carter JL, Wood CA, Bellinger DL. Bidirectional communication between the brain and the immune system: implications for physiological sleep and disorders with disrupted sleep. *Neuroimmunomodulation.* 2007;13(5-6):357-74.
84. Lu GW. Characteristics of afferent fiber innervation on acupuncture points zusanli. *Am J Physiol.* 1983;245(4):R606-12.
85. Lund I, Lundeberg T. Are minimal, superficial or Sham acupuncture procedures acceptable as inert placebo controls? *Acupunct Med.* 2006;24(1):13-5.
86. Lund I, Näslund J, Lundeberg T. Minimal acupuncture is not a valid placebo control in randomised controlled trials of acupuncture: a physiologist's perspective. *Chin Med.* 2009;4:1.
87. Lundeberg T, Lund I, Näslund J. Acupuncture - self-appraisal and the reward system. *Acupunct Med.* 2007;25(3):87-99.
88. Luo F. A study on the cumulative effect of repeated electroacupuncture on chronic pain. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* 1996;27(3):241-4.
89. Ma H, Jiang E, Zhao X. The effect of acupuncture on the content of substance P in serum of gravida during delivery. *Zhen Ci Yan Jiu.* 1992; 17:65-6.
90. MacPherson H, Altman DG, Hammerschlag R, Youping L, Taixiang W, White A, Moher D. Revised STAndards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *PLoS Med.* 2010;7(6):e1000261.
91. Mahler DA, Murray JA, Waterman LA, Ward J, Kraemer WJ, Zhang X, Baird JC. Endogenous opioids modify dyspnoea during treadmill exercise in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(4):771-7.
92. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. *Chest.* 2010;137:674-91.

93. Mahler DA. Understanding mechanisms and documenting plausibility of palliative interventions for dyspnea. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2011;5(2):71-6.
94. Mancuso, CA, Peterson MG, Charlson ME. Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *J Gen Intern Med*. 2000;15(5):301-10.
95. Manning HL, Mahler DA. Pathophysiology of dyspnea. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2001;56(4):325-30.
96. Markham AW, Wilkinson JM. Complementary and alternative medicines (CAM) in the management of asthma: an examination of the evidence. *J Asthma*. 2004;41(2):131-9.
97. Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N England J Med*. 1981;305:1551-9.
98. Marshall L, Born J. Brain-immune interactions in sleep. *Int Rev Neurobiol*. 2002;52:93-131.
99. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R, Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy*. 2004;59(5):469.
100. McConnell AK, Weiner P, Romer LM. Inspiratory muscle training as a tool for the management of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2004;24(3):510-1; author reply 511.
101. Medici TC, Grebski E, Wu J, Hinz G, Wüthrich B. Acupuncture and bronchial asthma: a long-term randomized study of the effects of real versus Sham acupuncture compared to controls in patients with bronchial asthma. *J Altern Complement Med*. 2002;8(6):737-50.
102. Medici TC. Acupuncture and bronchial asthma. *Schweiz Med Wochenschr*. 1994;62:39.
103. Mikhak Z, Fukui M, Farsidjani A, Medoff BD, Tager AM, Luster AD. Contribution of CCR4 and CCR8 to antigen-specific T(H)2 cell trafficking in allergic pulmonary inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(1):67-73.
104. Ministério da Saúde do Brasil. Departamento de Informática do SUS [homepage on the Internet]. Brasília: DATASUS. Morbidade hospitalar do SUS – por local de internação – Brasil. <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/miuf.def>
105. Moon SK, Whang YK, Park SU, Ko CN, Kim YS, Bae HS, Cho KH. Antispastic effect of electroacupuncture and moxibustion in stroke patients. *Am J Chin Med*. 2003;31,467-74.
106. Mousa SA, Machelska H, Schäfer M, Stein C. Co-expression of beta-endorphin with adhesion molecules in a model of inflammatory pain. *J Neuroimmunol*. 2000;108(1-2):160-70.

107. Nakae S, Ho LH, Yu M, Monteforte R, Iikura M, Suto H, Galli SJ. Mast cell-derived TNF contributes to airway hyperreactivity, inflammation, and TH2 cytokine production in an asthma model in mice. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(1):48.
108. Nascimento I, Nardi AE, Valença AM, Lopes FL, Mezzasalma MA, Nascentes R, Zin WA. Psychiatric disorders in asthmatic outpatients. *Psychiatry Res.* 2002;110(1):73-80.
109. National Asthma Education and Prevention Program: Expert panel report II: *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma.* National Heart, Lung, and Blood Institute (NIH publication no. 97-4051), Bethesda, MD 1997.
110. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation. The role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148:1351-7.
111. Olivia KW, Chow SY, So WK, Lam DYC, Yeung CY. Effect of acupuncture on exercise-induced asthma. *Lung.* 1983;161:321-6.
112. Ora J, Jensen D, O'Donnell DE. Exertional dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: mechanisms and treatment approaches. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(2):144-9.
113. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(4):435-52.
114. Passalacqua G, Bousquet PJ, Carlsen KH, Kemp J, Lockey RF, Niggemann B, Pawankar R. Update review ARIA update: I-Systematic review of complementary and alternative medicine for rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1054-62.
115. Peebles RS Jr, Permutt S, Togias A. Rapid reversibility of the allergen-induced pulmonary late-phase reaction by an intravenous beta2-agonist. *J Appl Physiol.* 1998;84(5):1500-5.
116. Petti F, Bangrazi A, Liguori A, Reale G, Ippoliti F. Effects of acupuncture on immune response related to opioid like peptides. *J Trad Chin Med.* 1998;18(1):55-63.
117. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax.* 1992;47(1):25-9.
118. Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Hargreave FE, Dolovich J. Measurement of inflammatory indices sputum: effects of selection of sputum to minimize salivary contamination. *Eur Respir J.* 1996;9(6):1174-80.

119. Popov TA, Pizzichini MMM, Pizzichini E, Kolendowicz R, Punthakee Z, Dolovich J, Hargreave FE. Some technical factors influencing the induction of sputum for cell analysis. *Eur Respir J*. 1995;8(4):559-65.
120. Pradhan A, Smith M, McGuire B, Evans C, Walwyn W. Chronic inflammatory injury results in increased coupling of delta opioid receptors to voltage-gated Ca²⁺ channels. *Mol Pain*. 2013;9:8.
121. Qin WY, Luo Y, Chen L, Tao T, Li Y, Cai YL, Li YH. Electroacupuncture could regulate the NF-KB signaling pathway to ameliorate the inflammatory injury in focal cerebral ischemia/reperfusion model rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:924541.
122. Ramsay DJ, Greenman PE. The NIH Consensus Development Panel on Acupuncture. Acupuncture – NIH Consensus Conference. *JAMA*. 1998;280(17):1518-24.
122. Raud J, Lundeberg T, Brodda-Jansen G, Theodorsson E, Hedqvist P. Potent anti-inflammatory action of calcitonin gene-related peptide. *Biochem Biophys Res Commun*. 1991;180(3):1429-35.
123. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):2104-17.
124. Reddel H, Jenkins C, Woolcock A. Diurnal variability - time to change asthma guidelines? *BMJ*. 1999;319(7201):45-7.
125. Redrup AC, Howard BP, MacGlashan DW Jr, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Schroeder JT. Differential regulation of IL-4 and IL-13 secretion by human basophils: their relationship to histamine release in mixed leukocyte cultures. *J Immunol*. 1998;160(4):1957-64.
126. Riccio MM, Proud D. Evidence that enhanced nasal reactivity to bradykinin in patients with symptomatic allergy is mediated by neural reflexes. *Allergy Clin Immunol*. 1996;97(6):1252-63.
127. Robiner WN. Enhancing adherence in clinical research. *Contemp Clin Trials*. 2005;26(1):59-77.
128. Robinson DS. The role of the T cell in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(6):1081-91.
129. Roquet A, Dahlén B, Kumlin M, Ihre E, Anstrén G, Binks S, Dahlén SE. Combined antagonism of leukotrienes and histamine produces predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1856-63.
130. Rosário NAF. Cartas ao editor. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2008. 08/31-03/123.

131. Santiago TV, Edelman NH. Opioids and breathing. *J Appl Physiol.* 1985;59(6):1675-85.
132. Santos LA, Oliveira MA, Faresin SM, Santoro IL, Fernandes AL. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:943-8.
133. Saraiva-Romanholo BM, Barnabe V, Carvalho AL, Martins MA, Saldiva PH, Nunes M do P. Comparison of three methods for differential cell count in induced sputum. *Chest.* 2003;124:1060-6.
134. Saraiva-Romanholo BM, Machado FS, Almeida FM, Nunes M do P, Martins MA, Vieira JE. Non-asthmatic patients show increased exhaled nitric oxide concentrations. *Clinics.* 2009;64(1):5-10.
135. Scheewe S, Vogt L, Minakawa S, Eichmann D, Welle S, Stachow R, Banzer W. Acupuncture in children and adolescents with bronchial asthma: a randomised controlled study. *Complement Ther Med.* 2011;19(5):239-46.
136. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med,* 2003;349(14):14-22.
137. Shi G, Yang X, Liu C, Wang L. Factors contributing to therapeutic effects evaluated in acupuncture clinical trials. *Trials.* 2012;13:42.
138. Sibuya M, Yamada M, Kanamaru A, Tanaka K, Suzuki H, Noguchi E, Altose MD, Homma I. Effect of chest wall vibration on dyspnea in patients with chronic respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1235-40.
139. Slader CA, Reddel HK, Jenkins CR, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Complementary and alternative medicine use in asthma: who is using what? *Respirology.* 2006;11(4):373-87.
140. Smoller JW, Pollack MH, Otto MW, Rosenbaum JF, Kradin RL. Panic anxiety, dyspnea, and respiratory disease. Theoretical and clinical considerations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:6-17.
141. Steier J, Jolley CJ, Polkey MI, Moxham J. Nocturnal asthma monitoring by chest wall electromyography. *Thorax.* 2011;66(7):609-14.
142. Machelska H, Stein C. Pain Control by Immune-Derived Opioids. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000;27(7):533-6.
143. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5(2):155-61.
144. Sun H, Zhao H, Zhang J, Bao F, Wei J, Wang DH, Zhang YX. Effect of acupuncture at Baihui (GV 20) and Zusanli (ST 36) on the level of serum inflammatory cytokines in patients with depression. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2010;30(3):195-9.

145. Taguchi R, Taguchi T, Kitakoji H. Involvement of peripheral opioid receptors in electroacupuncture analgesia for carrageenan-induced hyperalgesia. *Brain Res.* 2010;1355:97-103.
146. Takeishi KI, Horiuchi M, Kawaguchi H, Deguchi Y, Izumi H, Arimura E, Takeuchi T. Acupuncture improves sleep conditions of minipigs representing diurnal animals through an anatomically similar point to the acupoint (GV20) effective for humans. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:1-6.
147. Tan C, Zhang C, Gao D, Bai P, Wang J, Wang P, Wang YP. Impacts on the life quality of patients with bronchial asthma treated with acupuncture in terms of the lung and large intestine theory. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2012;32(8):673-7.
148. Tan C, Zhao JP, Zhang C. Survey of clinical and experimental researches on mechanisms of acupuncture treatment of bronchial asthma. *Acupuncture Res.* 2011;36(4):302-6.
149. Tandon MK, Soh PFT, Wood AT. Acupuncture for bronchial asthma? A double-blind crossover study. *Med J Aust.* 1991;154(8):409-12.
150. Tandon MK, Soh PFT. Comparison of real and placebo acupuncture in histamine-induced asthma. A double-blind crossover study. *Chest.* 1989;96(1):102-5.
151. Tashkin DP, Kroening RJ, Bresler DE, Simmons M, Coulson AH, Kerschner H. A controlled trial of real and simulated acupuncture in the management of chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76(6):855-64.
152. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, Ronald E, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, Chervin RD, Jarjour NN. Association of obstructive sleep apnea risk on diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma.* 2012;49(6):620-8.
153. Tokem Y. The use of complementary and alternative treatment in patients with asthma. *Tuberk Toraks.* 2006;54(2):189-96.
154. Van Rijt LS, Jung S, Kleinjan A, Vos N, Willart M, Duez C, Hoogsteden HC, Lambrecht BN. In vivo depletion of lung CD11c+ dendritic cells during allergen challenge abrogates the characteristic features of asthma. *J Exp Med.* 2005;201(6):981-91.
155. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J.* 1996;9(4):687.
156. Varkey B. Opioids for palliation of refractory dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(2):150-4.

157. Wang H, Qi H, Wang BS, Cui YY, Zhu L, Rong ZX, Chen HZ. Is acupuncture beneficial in depression: A meta-analysis of 8 randomized controlled trials? *J Affect Disord.* 2008;111(2-3):125-34.
158. Wang J, Zhao H, Cao X. Neuroimmuno-effect of acupuncture on immune-mediated disorders. In. *Acupuncture therapy for neurological diseases: a neurobiological view.* Beijing, China: Tsinghua University Press; 2010. p. 365-88.
159. Wang Y, Sun J, Jin R, Liang Y, Liu YY, Yin LM, Xu YD [Influence of acupuncture on expression of T-type calcium channel protein in airway smooth muscle cell in airway remodeling rats with asthma]. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2012;32(6):534-40.
160. Weinstein AG. The potential of asthma adherence management to enhance asthma guidelines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(4):283-91.
161. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med.* 1992;326(13):862-6.
162. Weiss KB, Sullivan SD. The economic costs of asthma: a review and conceptual model. *Pharmacoeconomics.* 1993;4(1):14-30.
163. Wenzel SE, Schwartz LB, Langmack EL, Halliday JL, Trudeau JB, Gibbs RL, Chu HW. Evidence that severe asthma can be divided pathologically into two inflammatory subtypes with distinct physiologic and clinical characteristics. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(3):1001-8.
164. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, Crane J, Beasley R. International trends in asthma mortality rates in the 5- to 34-year age group: a call for closer surveillance. *Chest.* 2009;135(4):1045-9.
165. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, Vollmer WM. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(6):566-77.
166. Witzel T, Napadow V, Kettner NW, Vangel MG, Hämäläinen MS, Dhond RP. Differences in cortical response to acupressure and electroacupuncture stimuli. *BMC Neurosci.* 2011;12:73.
167. Wu ZL, Li CR, Liu ZL, Zhang QR. Effects of acupuncture at "Zusanli" (ST 36) on eosinophil apoptosis and related gene expression in rats with asthma. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2012;32(8):721-5.
168. Xiang XX, Zhang JY, Si YM, Liu CY, Lu YF, Liu XY, Feng HG. Study on the mechanism of acupoint sticking therapy with Chuan fuling for treatment of asthma model rats. *Zhongguo Zhen Jiu.* 2009;29(9):739-43.

169. Xiao J, Liu X, Sun L, et al. Experimental study on the influence of acupuncture and moxibustion on interleukin-2 in patients with rheumatoid arthritis. *Zhen Ci Yan Jiu*. 1992;17:126-28.
170. Xue L, Gyles SL, Wetley FR, Gazi L, Townsend E, Hunter MG, Pettipher R. Prostaglandin D2 causes preferential induction of proinflammatory Th2 cytokine production through an action on chemoattractant receptor-like molecule expressed on Th2 cells. *J Immunol*. 2005;175(10):6531-6.
171. Yan XK, Zhang Y, Lin PY, Yu L, Chen C, Cui HF, Hong J. Effect of acupuncture on SP-A expression in bronchoalveolar lavage fluid of asthmatic rats. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2010;30(8):665-8.
172. Yang J, Zeng F, Feng Y, Fang L, Qin W, Liu X, Song W, Xie H, Chen J, Liang F. A PET-CT study on specificity of acupoints through acupuncture treatment on migraine patients. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:123.
173. Yeung WF, Chung KF, Tso KC, Zhang SP, Zhang ZJ, Ho LM. Electroacupuncture for residual insomnia associated with major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2011;34(6):807-15.
174. Yu L, Zhang Y, Chen C, Cui HF, Yan XK. Meta-analysis on randomized controlled clinical trials of acupuncture for asthma. *Zhen Ci Yan Jiu*. 2010;30(9):787-92.
175. Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sci*. 2000;66(23):2221-31.
176. Zhang H, Bian Z, Lin Z. Are acupoints specific for diseases? A systematic review of the randomized controlled trials with Sham acupuncture controls. *Chin Med*. 2010;5:1.
177. Zhang ZJ, Wang XM, McAlonan GM. Neural acupuncture unit: a new concept for interpreting effects and mechanisms of acupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:429412.
178. Zhou F, Huang D, Xia Y. Neuroanatomical basis of acupuncture points. In: Xia Y, Wu G, Cao X, et al. *acupuncture therapy for neurological diseases: a neurobiological view*. Beijing, China: Tsinghua University Press; 2010. p. 32-80.
179. Zhou K, Fang J, Wang X, Wang Y, Hong Y, Liu J, Wang L, Xue C, Wang P, Liu B, Zhu B. Characterization of de qi with electroacupuncture at acupoints with different properties. *J Altern Complement Med*. 2011;17(11):1007-13.
180. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators of Inflammation*. 2003;12(2):59-69.