

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ACUPUNTURA NO TRATAMENTO ADJUVANTE DA ARTRITE
REUMATÓIDE**

SIMONE DE AZEVEDO ZANETTE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre

2005

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**ACUPUNTURA NO TRATAMENTO ADJUVANTE DA ARTRITE
REUMATÓIDE**

SIMONE DE AZEVEDO ZANETTE

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier

Co-orientador: Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Porto Alegre

2005

Z28a Zanette, Simone de Azevedo

Acupuntura no tratamento adjuvante da artrite reumatóide / Simone de Azevedo Zanette; orient. Ricardo Machado Xavier; co-orient. João Carlos Tavares Brenol. – 2005.

136 f. ; il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2005.

1. Acupuntura 2. Artrite reumatóide I. Xavier, Ricardo Machado II. Brenol, João Carlos Tavares III.

Título.

NLM: WE 346

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

SUMÁRIO

1. DEDICATÓRIA	8
2. AGRADECIMENTOS.....	9
3. ABREVIATURAS.....	11
4. FONTES DE FINANCIAMENTO.....	13
5. INTRODUÇÃO	14
6. REVISÃO DA LITERATURA	16
6.1 ARTRITE REUMATÓIDE	16
6.1.1. Definição.....	16
6.1.2. Manifestações Clínicas	17
6.1.3. Fisiopatogenia.....	20
6.1.4. Tratamento	21
6.1.5. Resposta ao Tratamento.....	33
6.1.6. Prognóstico	35
6.2 ACUPUNTURA	37
6.2.1. Histórico	37
6.2.2. Conceitos	38
6.2.3. Bases Neurofisiológicas.....	40
6.2.4. Grupo Controle	47
6.2.5. Efeitos Adversos da Acupuntura	49
6.3 ARTRITE REUMATÓIDE E ACUPUNTURA	52
7. JUSTIFICATIVA.....	56
8. OBJETIVOS.....	57
9. REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	58

ARTIGO EM INGLÊS: ACUPUNCTURE IN THE ADJUNCTIVE TREATMENT OF THE RHEUMATOID ARTHRITIS.....	66
ABSTRACT	67
10.2. INTRODUCTION	68
10.3. METHODS	70
10.3.1. Design	70
10.3.2. Patients.....	70
10.3.3. Procedures.....	71
10.3.4. Treatments	72
10.4. STATISTICAL ANALYSIS	74
10.5. ETHICAL ASPECTS	75
10.6. RESULTS	75
10.6.1. Sample Characteristics.....	75
10.6.2. Baseline Characteristics	77
10.6.3. Clinical Efficacy	78
10.6.1. Primary Outcome.....	78
10.6.3.1.1. ACR20.....	78
10.6.2. Secondary Outcomes	79
10.6.3.2.1. Mean change from baseline.....	79
10.6.3.2.2. Evolution of secondary outcomes	80
10.6.3.2.3. Within group comparisons of secondary outcomes	86
10.6.3. Safety	87
10.7. DISCUSSION.....	87
10.8. CONCLUSION.....	92
10.9.BIBLIOGRAPHY	94
11. ARTIGO EM PORTUGUÊS: ACUPUNTURA NO TRATAMENTO ADJUNTO DA ARTRITE REUMATÓIDE	97
RESUMO	98
11.2. INTRODUÇÃO	99
11.3. MATERIAIS E MÉTODOS	101
11.3.1. Desenho do Estudo	101
11.2.1. Pacientes	101
11.2.2. Procedimentos.....	102
11.2.3. Tratamentos	104
11.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	105
11.5. ASPECTOS ÉTICOS	106
11.6. RESULTADOS	106
11.6.1. Perfil da Amostra.....	106
11.6.2. Características Basais	108
11.6.3. Eficácia Clínica.....	109
11.6.1. Desfecho Primário	109
11.6.2. Desfechos Secundários.....	110
11.6.3.2.1. Alteração das Médias desde as Características Basais.....	110
11.6.3.2.2. Evolução dos Desfechos Secundários	111
11.6.3.2.3. Comparação dos Desfechos Secundários Intra-Grupo.....	117
11.6.4. Segurança.....	118
11.7. DISCUSSÃO	118
11.8. CONCLUSÃO	123
10.9.BIBLIOGRAPHY	124

12. ANEXOS 126

CONSENTIMENTO INFORMADO:.....	127
FICHA DE AVALIAÇÃO	129
HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)	130
ESCALA VISUAL ANALÓGICA PARA DOR:.....	131
CONTAGEM DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS (Ritchie).....	132
CONTAGEM DE ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS.....	133
AVALIAÇÃO GLOBAL DA ATIVIDADE DA DOENÇA (médico).....	134
QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA REAÇÃO (médico)	135
QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA REAÇÃO (paciente).....	136

“Run, Forrest! Run!”.
Forrest Gump, 1994, de Robert Zemeckis

Em Borobudur, na Indonésia,
O Lama Gangchen Rimpoche disse:
“O Samsara seria insuportável se não
tivéssemos o significado do Nirvana em
nosso dia a dia”.

“E assim, rasgando joelhos e mãos, a gente
afinal vai”.
Lya Luft em Perdas & Ganhos, 2003.

1. DEDICATÓRIA

A meu pai e amado mestre, Valter André Zanette,
que dedicou boa parte de sua vida à Ciência e a
esta Universidade.

2. AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Machado Xavier pelos ensinamentos, paciência e, principalmente, por ter desafiado seus paradigmas acerca do tratamento das doenças reumatológicas e acreditado que a curiosidade pode nos levar a desfechos inesperados.

À médica acupunturista Ilca Greca Born pela amizade e incansável tenacidade na coleta dos dados.

A todos os pacientes portadores de Artrite Reumatóide que participaram deste estudo, especialmente e por motivos óbvios, aos randomizados para o grupo da falsa acupuntura.

Ao Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente ao Prof. Dr. João Carlos Tavares Brenol e Dr. Charles Lubianca Kohem pela colaboração neste estudo.

Aos colegas do Serviço de Fisiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, especialmente ao Dr. Antônio Cardoso dos Santos, pelo apoio para a introdução da acupuntura como método de tratamento neste Serviço.

Aos colegas do Serviço de Tratamento da Dor e Medicina Paliativa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela colaboração e troca de experiências no tratamento das diversas algias de nossos pacientes em comum.

Ao Prof. Dr. Henrique Staub, Dra. Raquel Faccioni e enfermeira Zenita pela colaboração e apoio no envio dos pacientes.

Aos estatísticos Ceres Oliveira e Walter de Nisa e Castro Neto pela paciência e compreensão nos muitos encontros que tivemos.

Por fim, agradeço a toda minha família e aos meus amigos Gustavo Maia Gabellini e os Peixoto & Krause que de alguma forma colaboraram nesta jornada que hoje finda.

3. ABREVIATURAS

AC: acupuntura, grupo verdadeira acupuntura, *acupuncture, real acupuncture group*.

ACR: American College of Rheumatology.

ACTH: hormônio adreno-corticotrófico, *adrenocorticotrophic hormone*.

ADM: amplitude do movimento articular.

AR: artrite reumatóide.

ARA: *American Rheumatology Association*

CQ: cloroquina.

CRP: *C-reactive protein*.

CGRP: *calcitonin gene-related peptide*

DAS: *Disease Assessment Score*.

DMARDs: drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença; *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*.

EAC: eletro-acupuntura; *electroacupuncture*.

ECR: ensaio clínico randomizado.

ESR: *erythrocyte sedimentation rate*.

EVA: escala visual analógica.

DNIC: controle inibitório noxioso difuso, *diffuse noxious inhibitory control*.

falsaAC: grupo falsa-acupuntura.

falsaEAC: falsa eletro-acupuntura.

GABA: ácido γ -aminobutírico, *gamma aminobutyric acid*.

GHQ: *General Health Questionnaire*.

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*.

HCQ: hidroxicloroquina.

IFP: articulações interfalangeanas proximais.

IFN: interferon.

IL: interleucina.

MCF: articulações metacarpofalangeanas.

MTC: Medicina Tradicional Chinesa.

MTF: articulações metatarsofalangeanas.

MTX: metotrexato, *methotrexate*.

NA: noradrenalina.

NK: *natural killer*.

NSAID: *non steroidal anti-inflammatory*.

PCR: proteína C reativa.

PGs: pontos gatilho.

POE: peptídeos opióides endógenos.

shamAC: *sham acupuncture*.

shamEAC: *sham electroacupuncture*.

SMD: sistema modulatório da dor.

SNC: sistema nervoso central.

SSA: sulfasalazina.

TENS: estimulação elétrica transcutânea, *transcutaneous electrical nerve stimulation*.

VAS P: Escala Visual Analógica para Dor, *Visual Analogue Scale for Pain*.

VSG: velocidade de sedimentação globular.

4. FONTES DE FINANCIAMENTO

O Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) financiou as avaliações, os comprimidos de paracetamol distribuídos aos pacientes, bem como os exames laboratoriais.

5. INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, de caráter auto-imune, que afeta as articulações de forma simétrica, acompanhada por um variável, mas às vezes proeminente, grau de comprometimento extra-articular e funcional, além de diminuir a sobrevida (1, 2). É uma doença de progressão rápida na fase inicial (3, 4), o que justifica o uso de esquemas terapêuticos mais agressivos. Nas últimas décadas houve um progresso significativo na terapêutica da AR com o uso dos agentes remissivos, os *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) (5). Entretanto, em um número significativo de pacientes estes agentes não controlam a doença de maneira satisfatória ou ocorre o desenvolvimento de toxicidade, obrigando a sua suspensão. Além disso, o impacto a longo prazo destas novas terapias ainda é desconhecido. Portanto, há necessidade de que tratamentos adjuvantes menos tóxicos e melhor tolerados sejam desenvolvidos para estes pacientes (6-8).

A acupuntura (AC) é um dos componentes do sistema de saúde chinês descrita há, pelo menos, 2500 anos (9). Segundo a teoria geral da AC, existem rotas de energia (*Qi*) fluindo pelo corpo e a doença decorre do desequilíbrio ou bloqueio desta energia. Utilizando-

se da inserção de agulhas em pontos ao longo destas rotas, os acupontos, a AC trata as doenças equilibrando esta energia (10).

Nas últimas décadas houve um aumento do número de pesquisas na tentativa de interpretar a AC tradicional dentro dos conceitos científicos ocidentais. Atualmente sabemos que a AC atua sobre o sistema modulatório da dor através da ativação das fibras aferentes A δ e C, quando na pele, e II e III, quando no músculo (11); liberando peptídeos opióides endógenos (POE), tais como β -endorfinas, encefalinas e dinorfinas (12-17), substâncias anti-inflamatórias (18, 19) e outros neurotransmissores envolvidos na supressão da dor (14). Além da liberação destas substâncias, o efeito contra-irritativo à inserção da agulha, descrito como doloroso e denominado “*de Qi*”, também pode causar analgesia (20).

Alguns ensaios clínicos demonstraram que a AC pode ser superior, quando comparada ao placebo, na prevenção da emese pós-operatória (21), dor pós-operatória de cirurgia oral (22), lesões do ombro (23), cervicalgia crônica (24, 25) e osteoartrose de joelho (26). Baseado nestes efeitos, a acupuntura (AC) poderia ter um potencial benefício no tratamento da artrite reumatóide (AR). Há, porém, pouca evidência científica na literatura que suporte o uso da AC nesta doença, com estudos envolvendo um pequeno número amostral (27) ou protocolos inadequados (28).

6. REVISÃO DA LITERATURA

1. ARTRITE REUMATÓIDE

6.1.1. Definição

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória sistêmica crônica, de caráter auto-imune e progressivo, que afeta as articulações de forma erosiva e simétrica. Está associada a um severo grau de morbidade, declínio funcional, incapacidade permanente e aumento na mortalidade (29). Pode ser ainda acompanhada por um variável grau de comprometimento extra-articular (30). A doença tem progressão rápida nas suas fases iniciais (3), o que justifica o início precoce do tratamento (5).

É a artropatia inflamatória crônica mais freqüente, com prevalência em torno de 1 a 3% na população mundial (31). No Brasil, sua prevalência fica em 1%, como foi recentemente demonstrado em um estudo de 500 famílias de cidades diferentes (32). Seu pico

de incidência ocorre entre 35 e 45 anos, sendo as mulheres duas a três vezes mais acometidas do que os homens.

6.1.2. Manifestações Clínicas

Os sinais e sintomas predominantes na AR envolvem as articulações sinoviais de forma simétrica e bilateral. O comprometimento articular apresenta-se como dor, edema, rigidez matinal e limitação funcional decorrente da infiltração e proliferação do *pannus* (29).

Apesar de qualquer articulação, incluindo a cricoaritenóide, poder ser afetada, as mais acometidas são as metacarpofalangeanas (MCF), as interfalangeanas proximais (IFP), punhos, metatarsofalangeanas (MTF) e joelhos (33). Ombros, cotovelos, coxofemorais, coluna cervical e articulações temporomandibulares são menos freqüentemente envolvidos. As interfalangeanas distais (IFD), as sacrílicas e a coluna lombar raramente são acometidas (34).

A sinovite é particularmente aparente pela manhã e caracteriza-se pela rigidez matinal peri-articular que se prolonga, pelo menos, por 1 h até a melhora máxima, e é um sinal típico da AR. Sua duração está relacionada com a atividade da doença e pode ser um bom índice para avaliar a resposta terapêutica (34).

A persistência do processo inflamatório pode levar à destruição e deformidade articular. Acredita-se que os indivíduos com susceptibilidade genética sejam expostos a um agente desencadeante desconhecido, iniciando um complexo processo inflamatório e proliferativo na membrana sinovial, formando o *pannus*, que danifica as estruturas articulares. Destruição e deformidade articular característicos da doença são o resultado deste processo (35).

Fadiga, febrícula, perda de peso e mal-estar são sinais clínicos freqüentes e podem estar associados a várias manifestações extra-articulares, tais como nódulos reumatóides, vasculites, anormalidades hematológicas, síndrome de Felty e envolvimento visceral (34).

Os nódulos reumatóides ocorrem em torno de 50% de pacientes e são altamente específicos para a AR. Em geral relacionados com a doença ativa, eles são tipicamente subcutâneos e podem ter de milímetros a vários centímetros. Eles são mais comuns na face extensora e proximal dos antebraços, mas podem ocorrer em qualquer local sob pressão, tais como o tendão Aquileu, tendões das mãos e na região posterior da cabeça (33).

Dentre as manifestações graves da AR encontramos a instabilidade cervical com mielopatia e a vasculite sistêmica (36). Disfunções cardiopulmonares como pericardite, pleurite, doença intersticial pulmonar e das vias aéreas, incluindo bronquiolite obliterante, também podem ocorrer. A Síndrome de Felty é outra manifestação grave da doença e combina poliartrite crônica, neutropenia e esplenomegalia (30). Morte associada à AR geralmente ocorre devido a essas alterações, principalmente doença cardiovascular, bem como complicações articulares e efeitos adversos do tratamento instituído. A probabilidade de morte varia diretamente com o grau de gravidade destas complicações. Dentre as complicações articulares de maior morbidade estão a subluxação atlantoaxial e a sepsis envolvendo infecção articular.

Anticorpos séricos podem auxiliar no diagnóstico de certos subgrupos de pacientes. O fator reumatóide (FR), um auto-anticorpo contra a porção Fc de uma molécula de IgG, IgM e IgA, descrito primeiramente em 1940, é o principal marcador sorológico da AR, sendo encontrado no soro em 45 a 70% dos pacientes portadores de AR na fase inicial (37). Os anticorpos contra peptídeos cíclicos citrulinados (*cyclic citrullinated peptides* - CCP), de alta

especificidade (90 a 98%) e sensibilidade entre 50 e 65%, podem auxiliar no diagnóstico precoce da doença, pois aparecem no soro anos antes das manifestações clínicas da AR (8).

A *American Rheumatism Association* (ARA) (38), atualmente *American College of Rheumatology* (ACR) (39), revisou os critérios para a classificação da AR em 1987. São 7 os critérios, conforme descritos no Quadro 1.

Quadro 1: Critérios de Classificação da Artrite Reumatóide

1. Rigidez matinal	Rigidez matinal dentro e ao redor das articulações por, pelo menos, 1 hora antes da melhora máxima.
2. Artrite de 3 ou mais articulações	Pelo menos 3 áreas articulares devem ter edema de partes moles ou derrame (não hipertrofia óssea apenas) observados por um médico. As 14 possíveis articulações envolvidas são as IFP, MCP, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e MTF.
3. Artrite de mãos	Comprometimento das articulações MCF, IFP ou dos punhos.
4. Artrite simétrica	Comprometimento articular simétrico.
5. Nódulos reumatóides	Nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras, ou regiões justa-articulares, observadas por um médico.
6. Fator reumatóide (FR)	Dosagem sérica presente
7. Alterações radiológicas	Alterações típicas de AR na radiografia ântero-posterior de mãos e punhos, devem incluir erosões e/ou osteopenia periarticular nas articulações das mãos /eou punhos (alterações de osteoartrose não qualificam).

O diagnóstico de AR é feito quando, pelo menos, 4 dos 7 critérios são preenchidos. Os critérios 1 a 4, quando presentes, devem estar ocorrendo há pelo menos 6 semanas. O diagnóstico não pode ser excluído quando apenas 2 critérios forem preenchidos. A designação de AR clássica, definitiva ou provável, não deve ser feita. IFP = interfalangeanas proximais; MCP = metacarpofalangeanas; MTF = metatarsfalangeanas.

Este critério de classificação da artrite reumatóide apresenta 91-94% de sensibilidade e 89% de especificidade para a doença, quando comparado com controles com doença reumática que não AR.

O fato dos primeiros 4 critérios deverem estar presentes pelo menos por 6 semanas, pode retardar o diagnóstico e o início do tratamento.

6.1.3. Fisiopatogenia

Embora não comprovada, existe a possibilidade de que um ou mais agentes infecciosos sejam responsáveis pela ativação da resposta auto-imune em indivíduos geneticamente predispostos. A resposta imune inicialmente gerada contra estes patógenos seria sustentada por uma reação cruzada aos antígenos do hospedeiro, dentro das articulações sinoviais, levando a uma quebra na tolerância imunológica normal e a um processo inflamatório crônico e destrutivo (31).

O antígeno linfocitário humano da sub-classe DRw4 (HLA-DRw4) parece estar associado à artrite reumatóide (40). Estudos recentes sugerem que há uma grande heterogeneidade genética ligando o HLA à AR e que, pelo menos, duas regiões da sub-classe DRB1 (HLA-DRB1) contribuem para o desenvolvimento da AR, o HLA-DRB1*0401 e DRB1*0404. Outros marcadores do HLA classe III também estão associados com a AR, entre eles TNFb alelo 2 e alelo 3, TNFa alelo 2, TNFd alelo 3 e D6S2669 alelo 9 (41).

Após desencadeamento, o processo fisiopatogênico da AR promove uma resposta inflamatória sustentada na sinóvia articular, da qual participam uma grande quantidade de mediadores pró-inflamatórios e citocinas (8). Atualmente está bem estabelecido que o TNF α e a interleucina-1 desempenham papéis centrais na inflamação e dano articular. Altos níveis de TNF α e IL-1 são encontrados no fluido sinovial e têm capacidade de estimular a reabsorção da cartilagem, inibir a síntese de proteoglicanos e liberar metaloproteases. TNF α também estimula a produção de IL-11 e do ligante RANK, induzindo osteoclastogênese e ativação adicional dos osteoclastos gerados, produzindo aumento da reabsorção óssea sistêmica e erosão local. Outra ação do TNF α seria a indução de expressão

de moléculas de adesão, tais como molécula de adesão intercelular I (ICAM-1), resultando no aumento do transporte de leucócitos para a sinóvia.

6.1.4. Tratamento

Por muitos anos a abordagem recomendada para o tratamento da AR seguia o modelo da tradicional pirâmide terapêutica (31). Esta abordagem consistia em prover alívio sintomático com aspirina ou antiinflamatórios não-hormonais (AINH). À medida que a doença progredisse, usualmente após uma média de 4 anos, os médicos adicionavam as drogas modificadoras do curso da doença e/ou doses variáveis de glicocorticóides. Esta abordagem era baseada em dois princípios: 1) a AR, apesar do sofrimento que provoca, é uma doença de caráter essencialmente benigno, e 2) as drogas anti-reumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs) disponíveis eram potencialmente muito tóxicas e pouco toleradas. Atualmente estes princípios não são considerados mais válidos.

Em relação às DMARDs, previamente a 1998 existia um repertório limitado de fármacos que preenchiam estas características, incluindo ciclofosfamida, ouro injetável, anti-maláricos, sulfasalazina (SSA), azatioprina e metotrexato (MTX). Uma avaliação dos dados acumulados no período prévio a 1998 demonstrou que o tempo médio de uso destas drogas, com exceção do MTX, era bastante reduzido relativamente à natureza crônica da AR, sendo os fatores limitantes a toxicidade e a falta de eficácia (42). Estas observações justificam a noção inicial de toxicidade das DMARDs. No entanto, o uso do MTX só passou a ser popularizado em doses mais baixas semanais (7,5 a 25 mg) a partir de 1988, e novos medicamentos anti-reumáticos foram incorporados recentemente, como a leflunomida, a

ciclosporina e os agentes biológicos. Também houve intensificação nos estudos avaliando eficácia e toxicidade destes fármacos, incluindo o uso em combinação, que levaram à otimização do emprego e monitoramento, com significativo impacto na melhora do controle da doença a longo prazo (43).

Estudos foram realizados analisando o impacto das DMARDs na prevenção da atividade inflamatória e do dano radiológico. Observou-se que o seu uso nas fases iniciais da doença (menos de 3 anos de evolução) resultou em um maior retardo da progressão radiológica e melhora funcional dos pacientes comparativamente ao início mais tardio do tratamento. Este impacto positivo era ainda maior se o tratamento fosse iniciado dentro do primeiro ano de doença. A partir destas observações, criou-se o conceito da janela terapêutica, segundo o qual a rápida supressão da inflamação nas fases iniciais da doença previne o dano articular e produz um benefício clínico sustentado a longo prazo, enquanto a introdução das DMARDs em fases tardias resulta em benefícios nulos ou muito limitados (44).

Dessa forma, o paradigma atual no tratamento da AR evoluiu da pirâmide terapêutica, onde o enfoque era aliviar o desconforto do pacientes através de uma abordagem gradual e de mínimo risco, para uma estratégia de controle rápido e agressivo da atividade da doença ainda na fase inicial, tão pronto o diagnóstico seja estabelecido, com objetivo de não somente aliviar os sintomas, mas principalmente prevenir o dano articular e subsequente limitação funcional.

Paralelamente aos progressos recentes na compreensão da fisiopatologia e história natural da AR e no seu tratamento farmacológico, houve também uma mudança na expectativa dos médicos e pacientes em relação aos objetivos do tratamento. Atualmente espera-se não somente a melhora dos sinais e sintomas, mas também o retardo, se não inibição completa, da progressão radiológica da doença e manutenção da capacidade funcional (Quadro 2).

Quadro 2: Objetivos do tratamento da AR (45)

- Melhora da inflamação, sinais e sintomas
<ul style="list-style-type: none"> - Redução da dor e rigidez. - Remissão clínica. - Melhora do estado funcional. - Melhora da fadiga, nível de energia e depressão. - Melhora da independência, redução da necessidade de assistência.
- Prevenção da progressão da doença
<ul style="list-style-type: none"> - Inibição da progressão radiológica. - Prevenção da incapacidade profissional e aumento da produtividade. - Preservação da qualidade de vida.

Provavelmente a qualidade de vida seja o fator mais importante para os pacientes. Mesmo que uma determinada medicação esteja sendo eficaz na inibição da progressão da doença, os pacientes que não se sentirem melhores no dia a dia ou que não apresentarem melhora na habilidade de conduzirem suas tarefas diárias não manterão o tratamento.

A seguir discutiremos a base farmacológica para o tratamento da AR, inicialmente comentando as DMARDs tradicionais e, posteriormente, os agentes biológicos. Os antiinflamatórios não-hormonais, que representavam a base da pirâmide terapêutica tradicional, permanecem como componentes importantes no alívio mais imediato da dor e inflamação, mas não demonstraram evidências de que alterem a história natural da doença e não serão discutidos nesta revisão. Da mesma forma, devemos ressaltar a importância das medidas não farmacológicas, como a educação do paciente sobre sua doença, medidas de medicina física e reabilitação e, na falha do controle da evolução da doença, o tratamento cirúrgico.

6.1.4.1 Drogas Anti-Reumáticas Modificadoras do Curso da Doença (DMARDs)

Historicamente, uma ampla variedade de medicações já foi empregada no tratamento da AR, muitas delas com uma bem definida capacidade de alterar a evolução da doença. Atualmente, as mais freqüentemente utilizadas incluem o metotrexato (MTX), a hidroxicloroquina (HCQ) e a cloroquina (CQ), a sulfasalazina (SSA) e a leflunomida (LEF). Agentes menos utilizados incluem a ciclosporina e a azatioprina (Tabela I). Outros agentes, como a D-penicilamina e os sais de ouro injetáveis são cada vez mais raramente empregados devido a sua baixa tolerância.

Tabela I: Drogas Anti-Reumáticas Modificadoras do Curso da Doença (DMARDs) (46).

DMARD	Tempo médio de ação	Dose usual	Monitoramento
Hidroxicloroquina	3-6 meses	6mg/kg/dia	Exame oftalmológico inicial e a cada 6 meses, e leucograma
Cloroquina	3-6 meses	4mg/kg/dia	Exame oftalmológico inicial e a cada 6 meses, e leucograma
Sulfasalazina	1-3 meses	0,5-1g/dia a 1g, 2-3 vezes ao dia (aumento de 0,5g/semana)	Hemograma completo, provas hepáticas a cada 2-4 sem (primeiros 3 meses) e a seguir a cada 3 meses
Metotrexato	1-3 meses	7,5mg/semana até 25-30mg/semana	Hemograma completo, provas de função hepática(AST,ALT), creatinina - a cada 30 dias (primeiros 6 meses) e a seguir a cada 1-2meses
Leflunomida	1-2 meses	100mg/dia -3dias após 10-20mg/dia	Hemograma completo, provas de função hepática (AST,ALT), creatinina - a cada 30 dias (primeiros 6 meses) e a seguir a cada 1-2meses
Azatioprina	2-3 meses	1-2mg/kg/dia	Hemograma completo, provas de função hepática (AST,ALT),fosfatase alcalina - inicialmente a cada 2 semanas
Ciclosporina	2-4 meses	2,5 mg/kg/dia, até 4mg/kg/dia em 2 tomadas	Pressão arterial e função renal (creatinina) iniciais e a cada 2 semanas nos primeiros 3 meses

ALT = transaminase glutâmico pirúvica; AST = transaminase glutâmico oxalacética

Ensaio clínico e metanálises comparando as diversas DMARDs não demonstraram superioridade significativa de nenhuma delas (46-48). A toxicidade das drogas, experiência de uso, conveniência e custo norteiam a escolha, fazendo com que a cloroquina/hidroxicloroquina, a sulfasalazina e o metotrexate sejam as drogas que detêm a melhor relação risco-benefício, sendo assim preferidas no início do tratamento. Em pacientes com doença muito ativa ou com indicadores de pior prognóstico, a preferência tem sido pelo uso do MTX ou terapia combinada.

6.1.4.1.1 Antimaláricos (HCQ e CQ):

Uma revisão sistemática que incluiu 4 ensaios clínicos randomizados (ECR) comparando HCQ administrada por 6-12 meses com placebo (592 pacientes) demonstrou redução da atividade da doença e da inflamação articular, mas dois dos estudos não evidenciaram melhora no estado funcional e progressão radiológica (49). Resultados similares ocorreram com a cloroquina, que é mais empregada em nosso meio devido ao custo mais baixo.

Os estudos controlados com placebo não demonstraram diferenças significativas nos efeitos adversos. Um estudo retrospectivo de longo prazo com 97 pacientes encontrou retinopatia em 19,4% dos pacientes com uso de CQ e 0% com HCQ (50). Não existem boas evidências definindo a frequência ótima de avaliação ocular preventiva; recomendações dos expertos variam entre 1 e 5 anos, conforme uma classificação de risco inicial e tempo de uso (após 5 anos de uso, maior o risco)(51). Distúrbios gastrintestinais ocorrem em 25%. Menos freqüentemente, reações cutâneas, anormalidades renais e sintomas neurológicos leves (vertigem, borramento visual) podem ocorrer. Miocardiopatia e doença neurológica mais grave são extremamente incomuns (48).

6.1.4.1.2 Sulfasalazina (SSA):

É bastante utilizada na Europa como terapia inicial em casos leves. Duas revisões sistemáticas (52, 53), uma delas incluindo mais de 900 pacientes, e um ECR comparativo com leflunomida e placebo (54), demonstraram a eficácia da SSA em controlar a atividade da doença e inflamação articular, retardar a progressão radiológica e melhorar o estado funcional similares ao metotrexato e leflunomida. A longo prazo, no entanto, os pacientes com metotrexato mantêm a terapia por maior tempo, sugerindo que a SSA possa apresentar perda de efetividade com o tempo (55).

Efeitos adversos comuns incluíram desconforto gastrintestinal, erupções cutâneas e anormalidades de enzimas hepáticas. Toxicidade hematológica mais séria, como agranulocitose, é incomum (47).

6.1.4.1.3 Metotrexato:

Atualmente é considerado como fármaco padrão no tratamento da AR, contra o qual novas terapias devem ser comparadas (47). Também é a droga inicial para os pacientes com doença mais ativa recomendada nas diversas diretrizes de tratamento.

Sua eficácia está demonstrada em revisões sistemáticas e em ECRs adicionais, incluindo melhora clínica e retardo na progressão radiológica (56). Estudos observacionais de longo prazo indicaram que os pacientes mantêm seu uso por tempo mais prolongado do que os demais medicamentos anti-reumáticos tradicionais (55, 56). Entretanto, estudo prospectivo mais recente demonstrou durabilidade média de aproximadamente 1 ano (57). Em um estudo de coorte de grande porte, houve redução da mortalidade nos pacientes com AR que usaram MTX (58).

A dose e via de administração vêm se modificando ao longo do tempo. Inicialmente, uma dose oral baixa de 7,5 mg semanais foi utilizada, mas esquemas mais agressivos, com aumento progressivo da dose após cada 6 a 8 semanas de tratamento até alcançar a dose máxima, podendo-se passar para administração parenteral (subcutânea ou intramuscular), têm sido associados com melhora dos desfechos. Havendo resposta, o intervalo de dose pode ser aumentado para cada 2 semanas (47).

Eventos adversos relacionados à tolerabilidade incluem náuseas e vômitos dentro de 24 horas da dose oral ou parenteral, alopecia ou intolerância gastrointestinal. Efeitos adversos mais preocupantes incluem estomatite e supressão medular (fatores de risco: insuficiência renal e co-administração de trimetoprim-sulfametoxazol), ambos usualmente responsivos à suplementação de ácido fólico. Adicionalmente, lesão pulmonar idiossincrática similar a uma reação alérgica (infiltrados pulmonares associados com febre, mais comumente em pacientes obesos ou diabéticos) e dano hepático, caracterizado por hepatite induzida por drogas ou cirrose oculta (especialmente em pacientes consumidores de bebidas alcoólicas e diabéticos) podem ocorrer, assim como infecções oportunistas potencialmente fatais, mesmo com doses baixas. Relatos de aumento de incidência de tumores não têm sido consistentes (47).

Devido ao potencial teratogênico, contracepção deve ser empregada tanto nas mulheres como nos homens. O uso concomitante de ácido fólico (1-2 mg/dia) diminuiu o risco de eventos adversos gastrointestinais e mucocutâneos, sem impacto negativo na eficácia do MTX (59).

6.1.4.1.4 Leflunomida:

A leflunomida é um medicamento imunomodulador que atua através da inibição da ativação celular, especialmente dos linfócitos T. Revisões sistemáticas da eficácia da

leflunomida em comparação com placebo, metotrexato e sulfasalazina demonstraram benefício na melhora da atividade da doença, capacidade funcional, qualidade de vida e na progressão radiológica(60). Quando comparada como MTX e SSA após 12 meses de tratamento, não houve diferença no controle da atividade da doença e progressão radiológica. Entretanto, houve diferença significativa favorável à leflunomida na melhora da função, avaliada através do HAQ. Estudos recentes demonstraram eficácia da combinação com MTX em pacientes que haviam apresentado resposta parcial ao MTX isoladamente (47).

Efeitos adversos comuns incluem diarreia, dor abdominal, elevação de transaminases hepáticas, hipertensão, erupção cutânea, alopecia reversível e cefaléia. Insuficiência hepática aguda é um evento raro, e os relatos de farmacovigilância têm registrado a presença de fatores confundidores, como uso concomitante de outras medicações hepatotóxicas, abuso de álcool e doença hepática prévia. Reações hematológicas também têm sido relatadas. Não existem relatos de efeitos adversos a longo prazo. Seu uso está contra-indicado em mulheres em idade fértil que não estejam fazendo anticoncepção.

6.1.4.1.5 Azatioprina:

Uma revisão sistemática evidenciou redução da atividade da doença com azatioprina em comparação com placebo, mas não existem evidências de inibição da progressão radiológica ou eficácia a longo prazo (61). Por causa de seu perfil de toxicidade (gastrointestinal, mucocutâneo, hematológico e hepático), bem como risco aumentado de infecções e câncer em estudos observacionais, seu uso tende a ser reservado para pacientes que não responderam a outras DMARDs (47).

6.1.4.1.6 Ciclosporina:

Uma revisão sistemática demonstrou eficácia na atividade inflamatória articular, dor e estado funcional, com evidência limitada de efeito na progressão radiológica. Seu perfil de toxicidade, mesmo nas doses recomendadas, limita seu uso para pacientes refratários, em geral em combinações (62).

6.1.4.1.7 Glicocorticóides:

Apesar de não serem tradicionalmente considerados como DMARDs, duas revisões sistemáticas, incluindo 10 ECRs, demonstraram benefício tanto a curto como a longo prazo (> 3 meses) com doses baixas de glicocorticóides orais(48). A curto prazo, há redução da atividade da doença e da inflamação articular. Em uso mais prolongado, há redução da progressão radiológica. Entretanto, devido aos bem conhecidos efeitos adversos com o uso continuado, existe considerável controvérsia em relação ao seu uso de rotina, especialmente em pacientes com doença inicial. Recomenda-se uma análise individualizada cuidadosa dos riscos e benefícios em cada paciente.

6.1.4.1.8 Considerações Finais

Conforme discutido acima, as DMARDs tradicionais apresentam inequívoco benefício no tratamento da AR (Quadro 3).

Quadro 3: Benefícios das DMARDs no tratamento da AR.

Alívio nos sinais e sintomas da doença.
- Redução da inflamação, incluindo marcadores laboratoriais.
- Maior impacto no estado funcional com o uso precoce.
- Redução da progressão radiológica.
- Flexibilidade na dosagem e estratégias de uso (monoterapia ou combinações).
- Perfis de toxicidade e interações farmacológicas bem estudadas.

DMARDs = Drogas Anti-Reumáticas Modificadoras do Curso da Doença; AR = artrite reumatóide.

Apesar destes benefícios comprovados, a efetividade a longo prazo das DMARDs pode não ser ideal. Um estudo observacional recente que examinou os índices de descontinuação destes medicamentos em mais de mil pacientes e registrou que 54% das DMARDs foram interrompidas (42). A mediana do tempo de uso previamente a descontinuação variou entre 9 meses para o ouro oral e 33 meses para o MTX. O motivo mais comum de suspensão de uso foi a falta de eficácia, registrada em 25%. Toxicidade foi a causa em outros 20%. Adicionalmente, o início de ação destas drogas é lento e, naqueles pacientes com boa resposta, a suspensão das DMARDs tradicionais está associada à reativação da doença. Desta forma, a busca por novas estratégias terapêuticas visando ao controle mais rápido e duradouro da atividade da doença e com menor toxicidade, associada com os conhecimentos acumulados sobre a fisiopatologia da doença, levou ao estudo e desenvolvimento de agentes biológicos para o tratamento da AR.

6.1.4.2 Agentes biológicos

No Brasil existem 3 agentes biológicos inibidores do TNF disponíveis comercialmente (Tabela II).

Tabela II: Agentes biológicos anti-TNF

	Infliximabe	Etanercepte	Adalimumabe
Nome comercial	Remicade®	Enbrel®	Humira®
Estrutura	Monoclonal quimérico	Proteína de fusão TNFR-Fc	Monoclonal humano
Dose	3-10mg/kg	25mg	40mg
Meia vida média	8-9.5 dias	4.8 dias	12 a 14 dias
Esquema	0 - 2- 6 sem e, após, a cada 8 sem	2 vezes/semana	Cada 15 dias
Via de administração	EV	SC	SC

TNF = fator de necrose tumoral; EV = endovenoso; SC = subcutâneo.

6.1.4.2.1 Infiximabe:

Trata-se de um anticorpo monoclonal quimérico (inclui seqüências de aminoácidos de origem murina) que neutraliza a atividade biológica do TNF ao ligar-se com alta afinidade às formas solúveis e transmembrana desta citocina. Estudos iniciais demonstraram que terapia concomitante com MTX diminuía o desenvolvimento de anticorpos contra anticorpos quiméricos humanos e proporcionava benefício sinérgico no controle da atividade da doença. Sua eficácia foi comprovada por um ECR em 428 pacientes com resposta inadequada ao MTX, onde infiximabe associado ao MTX atingiu ACR 20 em 50-58%, em comparação com 20% no grupo placebo, bem como melhora na função (63). Um estudo subsequente de 102 semanas demonstrou marcada diminuição na progressão radiológica em na semana 54, a qual foi mantida após 2 anos (64). Aproximadamente 60% dos pacientes mantiveram a terapia após 2 anos.

6.1.4.2.2 Etanercepte:

O etanercepte é uma proteína recombinante solúvel do receptor do TNF (fusão do receptor do TNF p75 com o fragmento Fc da imunoglobulina humana G1) que se liga ao TNF circulante e ligado à membrana inibindo sua atividade biológica. Dois ECRs comprovaram sua eficácia em controlar a atividade da doença e estado funcional (65, 66). Outro ECR em pacientes com AR inicial demonstrou não haver diferença em relação ao MTX após 12 meses. Porém, após 2 anos houve menor progressão radiológica nos pacientes que usavam etanercepte, sugerindo uma aparente perda de eficácia do MTX (67). Dos pacientes randomizados para o etanercepte nos ensaios clínicos, 81% continuava a terapia após 1 ano, 73% após 2 anos e 52% após 3 e 4 anos.

6.1.4.2.3 Adalimumabe:

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal humano anti-TNF. Sua eficácia e boa tolerância na AR foi demonstrada em 4 estudos principais: 1) estudo ARMADA, com 271 pacientes demonstrou eficácia superior do adalimumabe associado ao MTX versus somente MTX em 24 semanas (68); 2) estudo DE019, com 619 pacientes tratados por 52 semanas, evidenciou melhora do estado funcional e menor progressão radiológica do que o MTX isoladamente (69); 3) no estudo STAR, com 636 pacientes, o foco foi a segurança do adalimumabe associado com diversas DMARDs, não demonstrou diferenças nos efeitos adversos significativos e infecções em comparação com o grupo placebo (70); e 4) estudo DE011, que avaliou mostrou eficácia do adalimumabe como monoterapia em pacientes como AR grave (71). No acompanhamento a longo prazo, aproximadamente 80% dos pacientes mantiveram eficácia após 3 anos.

6.1.4.2.4 Segurança:

Nos agentes biológicos injetados SC (etanercepte e adalimumabe), costuma haver reações locais no sítio de injeção, na imensa maioria sem maior significância clínica, enquanto reações imediatas após injeção intravenosa com infliximabe também podem ser observadas, como cefaléia, náuseas, urticária e poliartralgias. Alguns destes estudos também demonstram aumento de infecções respiratórias.

Nos estudos epidemiológicos e de farmacovigilância, onde grande número de usuários são avaliados, alguns sinais de segurança têm sido observados (72). Os mais relevantes têm sido relacionados a infecções graves, inclusive causadas por agentes oportunistas e tuberculose, desenvolvimento de linfomas, doenças desmielinizantes, lúpus induzido por droga, alterações hematológicas e insuficiência cardíaca. Por causa do caráter observacional destes registros, não havendo portanto grupos controles para comparação, o estabelecimento

de relação causal destes efeitos adversos com os respectivos agentes é bastante complexa. Enquanto maiores evidências sobre eventos adversos, especialmente a longo prazo, são esperadas, as medidas de precaução relacionadas abaixo têm sido recomendadas. Por exemplo, com adoção de medidas rigorosas de rastreamento, houve uma drástica diminuição nos relatos de reativação da tuberculose.

Outras questões de segurança que ainda devem ser mais bem estudadas são sobre o uso em mulheres grávidas ou que esteja amamentando, uso de vacinas com vírus vivos atenuados e precauções para procedimentos cirúrgicos.

6.1.5. Resposta ao Tratamento

Os critérios de atividade e melhora da AR podem ser caracterizados por múltiplas definições. Um critério que visa mensurar a atividade da doença dos pacientes portadores de AR é o *Disease Activity Score (DAS)*, um índice combinado desenvolvido nos anos 80 pela *European League Against Rheumatism (EULAR)*(73). O DAS é calculado a partir do número de articulações dolorosas e edemaciadas (28 ou mais), marcadores inflamatórios da fase aguda (VSG ou PCR) e avaliação da atividade da doença pelo paciente (opcional). Em uma escala entre 0 e 10, ele classifica a atividade da doença e pode ser usado em ensaios clínicos para avaliar 2 ou mais momentos da resposta clínica dos pacientes após o início de um novo tratamento. Uma boa resposta ao tratamento é definida quando o valor basal do DAS diminui mais que 1,2 ponto. Valores do DAS até 2,4 caracterizam uma baixa atividade; entre 2,5 e 3,7 moderada atividade e, maiores ou iguais a 3,8, uma alta atividade da AR (73) (Quadro 4).

Quadro 4: Critérios de Resposta da Artrite Reumatóide com o DAS

DAS inicial	Melhora do DAS		
	> 1,2	0,6 a 1,2	< 0,6
< 3.2	Boa resposta	Resposta moderada	Sem resposta
3.2 - 5.1	Resposta moderada	Resposta moderada	Sem resposta
> 5.1	Resposta moderada	Sem resposta	Sem resposta

DAS = Disease Activity Score

Em 1995, o ACR (39) definiu como critério de melhora da AR uma resposta clínica de, pelo menos, 20% na contagem das articulações dolorosas e edemaciadas, e em 3 ou mais das variáveis a seguir: avaliação global da doença pelo médico e pelo paciente, intensidade da dor, incapacidade funcional e marcadores inflamatórios da fase aguda (velocidade de sedimentação globular, VSG; ou proteína C reativa, PCR) (Quadro 5).

Quadro 5: Definição Preliminar de Melhora da Artrite Reumatóide pelo ACR

Necessário	Melhora de 20% ou mais na contagem das articulações dolorosas
	Melhora de 20% ou mais na contagem das articulações edemaciadas
	Melhora de 20% ou mais em 3 das 5 variáveis a seguir:
	1. Avaliação da dor pelo paciente
	2. Avaliação global da doença pelo paciente
	3. Avaliação global da doença pelo médico
	4. Incapacidade funcional pelo paciente
	5. Reagentes da fase aguda (VSG ou PCR)
Medida de atividade da doença	Método de avaliação
1. Contagem de articulações dolorosas	Avaliação de 28 ou mais articulações dolorosas. A contagem articular é feita através da presença de dor à pressão e mobilização durante o exame físico. A identificação de 3 tipos de dor articular deve ser dicotomizada em dolorida ou não dolorida.
2. Contagem de articulações edemaciadas	Avaliação de 28 ou mais articulações edemaciadas. As articulações são classificadas como edemaciadas ou não.
3. Avaliação da dor pelo paciente	EVA de 0 a 10 cm ou por escala de Likert de 1 a 5, onde a piora da dor é em progressão, indica o grau de dor do paciente no momento do exame.
4. Avaliação global da atividade da doença pelo paciente	O paciente é orientado a indicar o quanto a artrite está afetando sua vida, através da EVA ou escala de Likert.
5. Avaliação global da atividade da doença pelo médico	O médico indica a atividade da doença pela EVA ou escala de Likert.
6. Avaliação da incapacidade física pelo paciente	Indicado pela auto-avaliação do paciente, através de qualquer instrumento que tenha sido validado, seja confiável, sensível às variações da doença e meça a capacidade física dos pacientes com AR. O HAQ é um destes instrumentos.
7. Marcadores da fase aguda	VSG ou PCR

AR = artrite reumatóide; ACR = American College of Rheumatology; VSG = velocidade de sedimentação globular; PCR = proteína C reativa; HAQ = Health Assessment Questionnaire; EVA para dor = escala visual analógica de 0 a 10 (0 = sem dor; 10 = pior dor possível); escala de Likert = escala de 0 a 4 (0 = sem efeito ou sem dor ou sem atividade; 4 = o melhor efeito, a pior dor ou a pior atividade da doença).

O escore HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) (anexo 3) é considerado o melhor marcador prognóstico para incapacidade funcional. Originalmente composto por 20 questões divididas em 8 categorias, o escore HAQ final indica o grau de dificuldade na execução das diversas tarefas tais como higiene, vestuário, alimentação, transferências de um local a outro, deambular e fazer compras, por exemplo. A qualidade de vida dos pacientes pode ser graduada em 0 (nenhuma dificuldade), 1 (alguma dificuldade), 2 (muita dificuldade ou necessidade de auxílio) e 3 (incapaz de realizar) (74). Este escore aumenta com a progressão da AR e indica o seu grau de lesão articular. Em um estudo recente, os autores observaram que, após 12 meses, o escore HAQ diminuiu 75% nos pacientes cuja instituição do tratamento com DMARDs ocorreu com menos de 3 meses do início dos sintomas da AR, comparado com 40% nos pacientes que iniciaram tratamentos similares mais tardiamente (75).

6.1.6. Prognóstico

A AR pode evoluir com vários padrões distintos. Cerca de 70% dos pacientes apresentam uma evolução intermitente ou contínua leve, sem remissão completa. Quadros mais longos e persistentes podem ser de difícil controle, resultando em deformidades e em impotência funcional. Felizmente, apenas de 5 a 10% de todos os portadores de AR desenvolvem formas progressivas e mutilantes (31). Erosões articulares detectáveis radiologicamente estão presentes em 30% dos pacientes no momento do diagnóstico e em 60% após 2 anos da doença estabelecida (4, 76), estando relacionadas com o desenvolvimento de deformidade e perda de função (77). A perda funcional é inicialmente transitória e reversível, dependendo do controle rápido e precoce da inflamação, e supressão contínua para um efeito a longo prazo (78). A taxa de progressão do dano radiológico é maior nos seus

estágios iniciais, particularmente nos pacientes sem tratamento (79), justificando o paradigma atual de que esquemas terapêuticos mais agressivos sejam utilizados na fase inicial da doença.

O ACR (39) classificou funcionalmente a AR em quatro classes (Quadro 6).

Quadro 6: Classificação Funcional da AR conforme o ACR

Classe I	Capaz de realizar todas as AVDs (auto-cuidado usual, vocacionais e avocacionais).
Classe II	Capaz de realizar atividades usuais de autocuidado e vocacionais, mas limitado para as atividades avocacionais.
Classe III	Capaz de realizar as atividades de auto-cuidado, mas limitado para as vocacionais e avocacionais.
Classe IV	Limitado para realizar as atividades usuais de autocuidado, vocacionais e avocacionais.

AVDs = Atividades da Vida Diária. Atividades de autocuidado usual incluem vestuário, alimentação e higiene. As atividades vocacionais incluem recreação ou lazer e as avocacionais, o trabalho, escola e atividades do lar.

A presença de manifestações extra-articulares, fator reumatóide em altos títulos, alteração persistente das provas de atividade inflamatória, longo tempo da doença e problemas psicossociais, são alguns fatores que indicam um pior prognóstico da AR. Pacientes mais idosos, com baixo índice de escolaridade, comprometimento articular importante, alto grau de incapacidade para as atividades da vida diária, doença cardiovascular como comorbidade e maior tempo de rigidez matinal têm taxa de mortalidade em 5 anos de 30 a 50% comparável à dos pacientes portadores de doença coronariana em 3 vasos e de pacientes com doença de Hodgkin estágio III ou IV (2).

Embora tradicionalmente considerada como uma doença de caráter benigno (2), evidências disponibilizadas através de estudos epidemiológicos de grande porte têm demonstrado claramente que há aumento da mortalidade em pacientes com AR, com uma diminuição na média de sobrevida de 7 anos nos homens e 3 anos nas mulheres (80). Além das causas de óbito melhor reconhecidas, como infecções, complicações gastrintestinais,

pulmonares e renais, hoje sabemos que estes pacientes são mais predispostos à aterosclerose prematura, e as doenças cardiovasculares são importantes causa de óbito.

2. ACUPUNTURA

6.1.7. Histórico

Derivada dos radicais latinos *acus* e *pungere*, que significam agulha e puncionar, respectivamente, a acupuntura (AC) é um dos componentes do sistema de saúde Chinês que visa o tratamento das doenças através da inserção de agulhas em pontos específicos da superfície cutânea (9).

No Oriente, a AC vem sendo usada com finalidades preventiva e terapêutica há vários milênios. Agulhas de pedra, espinha de peixe ou ossos eram usadas para o procedimento na China, datando da Idade da Pedra, há cerca de 5000 anos (10). O *Nei Jing*, ou “Clássico do Imperador Amarelo sobre Medicina Interna”, texto clássico e fundamental da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), datado de 480-220 anos AC, foi o primeiro livro que descreveu um organizado sistema de diagnóstico e tratamento, além de aspectos anatômicos, fisiológicos e patológicos das moléstias (81). Neste tratado, já se afirmava que o sangue flui continuamente por todo o corpo, sob controle do coração. Quase 2000 anos depois, William Harvey proporia sua teoria sobre a circulação sanguínea (10).

O interesse da AC declinou entre os Chineses após o Século 17, quando a técnica foi considerada supersticiosa e irracional, para retornar após a instalação do governo comunista,

em 1949, possivelmente por motivos nacionalistas e também por ser o único meio prático de prover níveis básicos de saúde na grande massa populacional daquele país (81).

A América do Norte teve seus primeiros contatos com a AC através de imigrantes orientais e, no início dos anos 70, após uma viagem do presidente Nixon à China, a técnica ganhou um grande impulso. Tal fato coincidiu com o testemunho de jornalistas e membros da missão diplomática americana, que presenciaram cirurgias realizadas em hospitais de Pequim sem qualquer tipo de anestesia convencional e sem dor. A partir desta década, o intercâmbio com a medicina ocidental e o início de pesquisas cientificamente conduzidas não só permitiram o aporte de novos conhecimentos a cerca dos mecanismos de ação da acupuntura, como também deram um novo impulso ao estudo e à utilização da técnica mundialmente (82).

6.1.8. Conceitos

Apesar de não ser possível descrever aqui detalhadamente o desenvolvimento de todos os conceitos envolvendo o tratamento com AC, certos termos devem ser entendidos a fim de desenvolver uma avaliação experimental moderna deste método.

A teoria geral da AC baseia-se na premissa que há vias de energia fluindo através do corpo, essenciais à saúde do organismo (83). Esta energia vital chamada “*Qi*” (fala-se “tchi”), flui pelo corpo através de rotas ou canais, denominados meridianos. A doença, seguindo estes princípios, resultaria do desequilíbrio ou bloqueio do fluxo do “*Qi*” e o tratamento com a AC teria como objetivo restaurar este equilíbrio energético, através do agulhamento e estímulo de pontos dispostos ao longo dos meridianos (84).

Apesar dos meridianos não serem anatomicamente demonstráveis, atualmente sabemos que os pontos de AC, também chamados acupontos, podem corresponder aos pontos gatilho (PGs) (85), pontos motores musculares ou estarem próximos à emergência de raízes ou fibras nervosas (86, 87). Segundo Travell (88), em 1952, o “agulhamento-seco” feito com a inserção de agulhas nos PGs, sem infiltração de medicações, produz alívio da dor. Quando há locais dolorosos à palpação, como os PGs, os Chineses chamam de pontos “*ah shi*” e o seu agulhamento também é recomendado (82, 89). Dung (90), em 1984, listou 10 estruturas que podem ser adjacentes aos pontos de AC (Quadro 7).

Quadro 7: Correspondência Anatômica dos Pontos de Acupuntura

1	Nervos periféricos largos: EX21, lateral à apófise espinhosa vertebral, próximo à emergência da raiz nervosa.
2	Nervos emergindo de estruturas profundas e tornando-se superficiais.
3	Nervos cutâneos emergindo da fáscia profunda.
4	Nervos emergindo de um forame ósseo: UB54 sobre o m. piriforme, na emergência do n. ciático.
5	Pontos motores musculares: LI4 no ponto motor do m. interósseo dorsal.
6	Vasos sangüíneos anexos aos músculos: KI3 posteriormente à artéria e veia tibial posterior.
7	Ao longo de nervo composto por fibras que variam de diâmetro, geralmente nervos musculares: meridiano PE, ao longo do n. mediano.
8	Pontos de bifurcação de nervos periféricos: GB34 na bifurcação do nervo fibular comum em nervo fibular superficial e profundo.
9	Ligamentos e tendões ricos em terminações nervosas: UB62, sobre o ligamento talo-fibular.
10	Linhas de sutura do crânio: GV20 na linha média da região parietal.

As siglas em letras maiúsculas referem-se aos nomes dos meridianos e os números que as seguem, à numeração dos pontos. EX = ponto extra, UB = bexiga, LI = intestino grosso, KI = rim, PE = pericárdio, GB = vesícula biliar, GV = vaso governador.

São descritos 12 meridianos regulares, distribuídos ao longo dos membros superiores (6) e inferiores (6); 8 extraordinários; além dos pontos extras, localizados fora dos meridianos. Eles receberam os nomes dos órgãos ocidentais por se conectarem a eles internamente: Pulmão (LU), Intestino Grosso (LI), Pericárdio (PC), “*Sanjiao*” (TB), Coração (HT), Intestino

Delgado (SI), Rim (KI), Bexiga (UB), Baço-pâncreas (SP), Estômago (S), Fígado (LR), Vesícula Biliar (GB), Vaso Governador (GV), Vaso da Conceção (CV) (9, 82, 89).

É importante realçar que a AC é uma modalidade de tratamento que iniciou dentro do contexto da MTC e envolve procedimentos diagnósticos e de terapia únicos, complexos e interativos. Além da AC, a Medicina Tradicional Chinesa utiliza-se também da moxibustão (aquecimento dos acupontos com artemísia), auriculoterapia (utilização de pontos na orelha externa), eletro-acupuntura (uso de estímulos elétricos nas agulhas), dietética e técnicas de exercícios, tais como o “*Qi Gong*”, entre outras, como forma de tratamento das doenças (10, 89). Em particular, o curso do tratamento com AC é freqüentemente dependente de critérios diagnósticos que variam dinamicamente com a progressão da doença e do próprio tratamento. Este complexo contexto da AC dentro da MTC dificulta a execução de ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados pois, nestes casos, o protocolo de tratamento a ser escolhido inicialmente não pode variar ao longo de todo o estudo.

6.1.9. Bases Neurofisiológicas

A analgesia é um dos efeitos mais proeminentes produzidos pela AC e a eletro-acupuntura (EAC). Estudos têm sugerido que a analgesia pode ser iniciada pelo estímulo de fibras nervosas de pequeno calibre de alto limiar localizadas no músculo, que transmitem mensagens através da medula espinal e daí para centros neurológicos específicos, estimulando a liberação de neurotransmissores que bloqueiam a transmissão do estímulo doloroso (12-14, 84, 91). A liberação destas substâncias modulatórias da dor parece estar relacionada ao aumento da expressão genética de neuropeptídeos do sistema nervoso central (SNC)

provocado pelo estímulo da agulha nos acupontos (92). Este conjunto de mecanismos é conhecido como sistema modulatório da dor (SMD).

Sumariando, a transmissão da dor inicia a partir de uma lesão cutânea e ativa receptores sensitivos (nociceptores) que emitem estímulos pelo trato espinal até o tálamo e o córtex. As fibras nervosas são classificadas de acordo com o seu calibre e com a sua origem, na pele ou no músculo (Quadro 8) (91).

Quadro 8: Classificação das Fibras Nervosas

	TATO		DOR	
Pele	A β	mielínicas grossas	A δ Tipo C	mielínicas finas amielínicas
Músculo	Tipo I	mielínicas grossas	Tipo II e III Tipo IV	mielínicas finas amielínicas

A existência de um SMD foi primeiramente proposta por Melzack & Wall (93), em 1965, onde neurônios sensitivos periféricos ativariam um sistema de controle no sistema nervoso central (SNC), inibindo ou facilitando a transmissão da dor. O estímulo das fibras táteis de grosso calibre (tipo A β), ativando neurônios da substância gelatinosa da medula espinal, inibiria a transmissão das informações das fibras aferentes da dor, A δ e C, resultando na diminuição dos estímulos dolorosos que alcançariam a medula espinal. Posteriormente, foi demonstrado que a aferência para as fibras A δ e C também gera estímulos inibitórios sobre a raiz sensitiva. Atualmente, o SMD é justificado pela interação sensorial de diversas substâncias, entre elas os peptídeos opióides endógenos (POE), e estruturas do sistema nervoso central e periférico (94).

O alívio contínuo da dor através de estímulos somáticos, dolorosos ou inócuos está relacionado a um mecanismo conhecido como contra-irritação, analgesia por hiperestimulação ou controle doloroso inibitório difuso (DNIC). Este mecanismo é descrito como um proeminente efeito inibitório sobre os neurônios do corno dorsal da medula espinal

induzido por estímulos dolorosos aplicados em diversas regiões do corpo. Le Bars et al. (20), em 1979, demonstraram que neurônios convergentes para o corno dorsal da medula de ratos, respondendo a estímulos inócuos pelas fibras A α e dolorosos pelas fibras C cutâneas, foram inibidos por estímulos dolorosos periféricos aplicados em áreas distantes do corpo. Estímulos indolores aplicados nestas mesmas áreas, não produziram efeito inibitório sobre a aferência dolorosa.

A inserção da agulha nos acupontos pode ser percebida como uma sensação dolorosa, de peso ou adormecimento local, o que é conhecido como “*de Qi*”. Este estímulo irritativo pode mascarar ou bloquear o estímulo doloroso, através do aumento do limiar doloroso em 30-40%. A dor moderada induzida experimentalmente pode ser aliviada permanentemente após aplicação de calor, frio, estímulos elétricos e táteis sobre a pele. Esta analgesia também pode ser produzida quando a estimulação é intermitente (20). Assim, a analgesia provocada pela AC parece envolver mecanismos semelhantes aos induzidos pela contra-irritação (95).

Chiang et al. (96), em 1973, injetaram anestésicos locais em estruturas profundas nas áreas dos acupontos e observaram o bloqueio do “*de Qi*” e da analgesia produzida pela AC no homem. O mesmo efeito não foi produzido quando o bloqueio com anestésicos foi feito no tecido subcutâneo. Posteriormente, Dundee et al. (21), em 1991, testaram o efeito anti-emético do acuponto P6 em pacientes submetidas à cirurgia ginecológica, com um ensaio clínico controlado por placebo, e observaram uma redução estatisticamente significativa da emese no grupo que recebeu infiltração de solução salina (placebo) quando comparado ao grupo que recebeu infiltração com anestésicos locais (intervenção) neste acuponto. Além destes, estudos em animais (97, 98) e no homem (11) demonstraram que o “*de Qi*” resulta da ativação das fibras aferentes musculares tipo II e III. Estes experimentos demonstram a importância da sensação “*de Qi*” e que a ativação do sistema nervoso é primordial na produção da analgesia e outros efeitos pela acupuntura.

Vários estudos relacionam a analgesia produzida pela acupuntura à liberação de β -endorfinas, endomorfina, encefalinas e dinorfinas, os peptídeos opióides endógenos (POE). Os receptores destas substâncias estão presentes em estruturas do SNC (99), tais como a substância peri-aquedutal, rica em endorfinas e sítio de maior ação da morfina (100), e a medula espinal, rica em dinorfinas (14).

Takehige et al. (101), em 1993, determinaram que a via aferente do SMD, relacionada à analgesia produzida pela AC, encontra-se na substância periaquedutal, no núcleo arqueado do hipotálamo e na hipófise. Neste estudo, a analgesia em ratos produzida pela EAC de baixa frequência (1 Hz) foi abolida após a hipofisectomia ou com a administração de antagonistas da β -endorfina no 3° ventrículo.

Wang (102), em 1990, comparou o efeito da eletro-acupuntura (EAC) de baixa (2 Hz) e alta (100 Hz) frequência em ratos submetidos (grupo intervenção) ou falsamente submetidos (grupo placebo) à lesão do núcleo arqueado do hipotálamo. Todos os animais receberam EAC de 2 Hz e 100Hz nos acupontos S36 e Sp6, 24 h antes e 4 e 6 dias após os procedimentos. No grupo intervenção houve supressão quase total da analgesia produzida com a EAC de 2 Hz, quando mensurada no 4° e 6° dias da intervenção cirúrgica. A analgesia produzida pela EAC 100 Hz não foi afetada pela lesão hipotalâmica. Os animais do grupo placebo permaneceram com o efeito analgésico intacto, induzido pela EAC de alta ou baixa frequência. Estas informações indicam que o hipotálamo desempenha um papel importante na analgesia produzida pela EAC de baixa frequência, e sugerem que a EAC de alta frequência utiliza-se de outras vias do SNC na modulação da dor.

Analgesia foi observada por meio da injeção do líquido de um animal acupunturado em outro não tratado, obtendo aumento do limiar de dor neste último (13). Em outro estudo, o limiar doloroso foi aumentado após EAC de baixa frequência e alta intensidade no acuponto

LI 4, testado em um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo em humanos. Os indivíduos receberam 0,8 mg de naloxone, um antagonista opióide, ou solução salina intravenosa. A analgesia foi totalmente inibida após o uso do naloxone, o que não ocorreu no outro grupo (16).

Ratos submetidos à EAC prolongada (após 4 h) desenvolveram tolerância à analgesia, semelhante à que ocorre com o uso continuado da morfina. Antagonistas da colecistoquinina octapeptídeo (CCK-8), um antagonista opióide, reverteram ou postergaram esta tolerância quando administrados no SNC. O efeito analgésico produzido pela EAC em ratos foi antagonizado pela administração intratecal ou intracerebroventricular, dose dependente, da CCK-8. Este efeito iniciou rapidamente e perdurou pelo menos 4 h. Doses menores da CCK-8 foram necessárias para reverter o efeito analgésico da EAC com 2 Hz, quando comparada à EAC com 100 Hz (13). Outros experimentos mostraram que o conteúdo de colecistocinina-8 (CCK8) nas áreas cerebrais é maior em animais não-responsivos à AC do que nos responsivos, e que a injeção de um antagonista de CCK8 nestes locais pode modificar a resposta analgésica daqueles animais (103).

A EAC feita em baixa frequência (2 Hz) e alta intensidade promove analgesia ativando os sistemas de modulação da dor no SNC, com aumento da liberação da β -endorfina e encefalinas. Ao contrário, a EAC de alta frequência (100 Hz) e baixa intensidade ativa o sistema de modulação da medula espinal, com o aumento das dinorfinas (14, 15).

A analgesia produzida pela acupuntura nem sempre é bloqueada totalmente pelo naloxone (104) ou pela hipofisectomia, o que sugere que outros neurotransmissores estão relacionados a este efeito. A AC também atua no sistema descendente inibitório da dor, que inicia no núcleo arqueado posterior e descende para o núcleo ventro-medial do hipotálamo, onde divide-se em 2 rotas: a primeira, mediada pela serotonina (5-HT), descende pela

substância peri-aquedutal ventral e daí pelo núcleo magno da rafe, enquanto que a outra é mediada pela noradrenalina (NA) e descende pelo núcleo reticuloparagigantocelular e pelo núcleo reticulogigantocelular (105, 106).

Em 1999, Wu et al. (107) usaram a ressonância nuclear magnética (RNM) para caracterizar as vias da estimulação da AC no SNC do homem, além de avaliarem respostas tais como frequência cardíaca (FC), dor, sensação “*de Qi*”, ansiedade e desconforto. Em 2 grupos, cada um com 9 sujeitos destros e saudáveis, eles testaram os acupontos LI4 ou ST36 com verdadeira AC estimulada manualmente em baixa frequência (1-2 Hz) e, como controles, mínima AC em um ponto fora do meridiano (lateral 2 cm ao ST36, inserção de 5 mm e leve estímulo) ou punctura superficial do ST36 (inserção de 1 mm). A AC real dos acupontos LI4 e ST36 mostrou diferença significativa, em relação aos controles, no “*de Qi*” e bradicardia ($p < 0,001$). A RNM neste grupo mostrou ativação do hipotálamo e núcleo acumbens, envolvidas no sistema descendente inibitório da dor; e desativação da porção rostral do córtex cingulado anterior, da amígdala e do hipocampo, áreas do sistema límbico associativo da dor. A intervenção nos grupos controles não demonstrou efeito sobre estas estruturas.

O ácido γ -aminobutírico (GABA), um aminoácido inibitório, também atua na analgesia pela AC. McLennan (105), em 1977, demonstrou que antagonistas do GABA podem reverter a analgesia produzida pela EAC em coelhos.

O papel da acupuntura no processo inflamatório não está bem estabelecido, porém, alguns estudos em animais e ensaios clínicos no homem sugerem que a AC tenha algum efeito antiinflamatório.

Berman et al. (108), em um ensaio clínico duplo-cego e cruzado, randomizaram em 2 grupos 58 pacientes portadores de osteoartrose de joelho, que receberam verdadeira EAC

(n=29) ou tratamento convencional (n=29). Eles observaram melhora significativa da dor ($p<0,001$) e função ($p<0,001$) no grupo EAC, após 4 e 8 semanas (fim dos tratamentos), bem como 4 semanas após o término dos protocolos. Em 2004, o mesmo autor e outros colaboradores (26) randomizaram 570 pacientes portadores de osteoartrose de joelho em 2 grupos, comparando a verdadeira com a falsa acupuntura. Eles observaram uma melhora significativa da função ($p=0,01$) após 8 semanas de tratamento e, após 26 semanas, melhora significativa quanto à dor ($p=0,003$), função ($p=0,01$) e avaliação global da atividade da doença pelo paciente ($p=0,02$) no grupo verdadeira acupuntura.

Sabemos que, paralelamente à liberação da β -endorfina pela hipófise durante situações de estresse, ocorre a do hormônio adreno-corticotrófico (ACTH) na corrente sanguínea, sugerindo que o precursor destas substâncias seja o mesmo (18).

Yu et al. (109), em 1997, compararam 3 grupos de ratos que receberam EAC (1 Hz) por 2h no acuponto S36 (verdadeira acupuntura), no músculo abdominal (ponto não clássico) ou não receberam qualquer intervenção (controle), visando determinar sua ação sobre as citocinas que afetam a proliferação ou atividade citolítica das células *natural killer* (NK), envolvidas na detecção e destruição de células tumorais e vírus. Os animais acupunturados no S36 apresentaram altos níveis de interleucina (IL)-2 e interferon (IFN)- α nos extratos esplênicos, quando comparados aos ratos dos outros grupos. Estas observações indicam que a EAC pode ter uma ação positiva sobre as citocinas, substâncias envolvidas também no processo inflamatório.

Zijlstra et al. (19), em 2003, revisaram que, na AC, o efeito da inserção da agulha pode induzir a diversas alterações nos tecidos que penetra. Estes eventos periféricos podem melhorar a função tecidual através da vasodilatação na pele devido a reflexos axonais. A vasodilatação pode ser causada pela ação da liberação do *calcitonin gene-related peptide*

(CGRP), que estimula fibras C ou A δ . Altas doses de CGRP são pró-inflamatórias, mas, em baixas concentrações, ela exerce potente ação anti-inflamatória, atuando sobre os linfócitos T *helper* na produção de interleucina(IL)-10, uma citocina anti-inflamatória. A acupuntura pode estar envolvida uma produção em baixas doses desta substância e, junto à ação sobre os vários neurotransmissores descritos anteriormente, diminuir a dor e o processo inflamatório.

6.1.10. Grupo Controle

O grupo controle nos ensaios clínicos randomizados envolvendo acupuntura, ainda não está bem definido.

A acupuntura tem se mostrado superior ao placebo nos tratamentos para náuseas e vômitos (21, 110), dor dentária (22), osteoartrite de joelho (108), mas na maioria de outras condições clínicas, tais como dor crônica, os estudos controlados freqüentemente mostram o grupo placebo com resultados intermediários ou similares aos obtidos com a verdadeira acupuntura (111, 112).

Vários são os tipos de controles empregados nestes estudos. Em alguns casos (113), a estimulação elétrica transcutânea (TENS) tem sido usada desligada (*mock* TENS). Esta prática, bem como o uso da fisioterapia e laser desligado, pode ser problemática já que não utiliza agulhas. Sendo substancialmente diferentes da AC, estas técnicas podem criar diferentes expectativas nos pacientes ou o seu efeito pode diferir através das vias de ação, o que pode afetar o seu papel como placebo (114).

A maioria dos ensaios clínicos com AC usa a falsa (*sham*) acupuntura como controle, onde as agulhas são inseridas em sítios irrelevantes. Apesar de inicialmente descrita como ineficaz Lewith et al., em 1983, demonstraram um efeito analgésico da falsa AC em 40-50%

dos pacientes, contra 60% com o uso da AC real (113). A colocação das agulhas em qualquer local da superfície corporal pode provocar respostas biológicas, tais como controle inibitório doloroso difuso, onde o estímulo nocivo aplicado em qualquer parte do corpo pode produzir efeito analgésico, mesmo que em pontos distantes (20, 95). Liberação de peptídeos endógenos e alteração da pressão arterial têm sido observadas após um estímulo doloroso, exercícios vigorosos ou treino de relaxamento, complicando a interpretação dos estudos que usam este método como controle. Assim, há uma controvérsia substancial quanto ao uso da falsa AC como grupo controle (9).

O uso de agulhas coladas ou esfregadas, sem serem inseridas nos pontos da acupuntura real, pode não ser muito confiável por parte do paciente, pois, mesmo não tendo experiência prévia com AC, geralmente ele sabe que a inserção da agulha está envolvida neste procedimento (115).

Em 1995, Vincent e Lewith propuseram o uso de um grupo controle com inserção das agulhas até 2 mm e longe dos pontos descritos ao longo dos meridianos, com estímulo mínimo, como uma técnica de impacto psicológico equivalente ao do verdadeiro tratamento (115).

Streitberger desenhou uma “agulha-placebo” para um ensaio clínico randomizado no tratamento da tendinite do manguito rotador. Nesta agulha, o cabo não é fixo ao seu corpo, sua ponta é cega e, quando toca a pele, provoca uma leve sensação de picada. Para ser “inserido” o cabo da agulha move-se sobre o seu corpo, ocultando-o. Sua fixação é feita com um anel plástico aderido com micropore (116). Esta agulha foi testada em 60 voluntários e provou ser suficientemente acreditável como controle (117). Em 2003, porém, White et al. estudaram o seu efeito em um ensaio clínico piloto randomizado, cruzado, e demonstraram que quase 40% dos pacientes não acharam que as intervenções eram similares, recomendando

que a técnica seja mais estudada e padronizada antes de ser utilizada como forma segura de placebo (118) (figura 1).

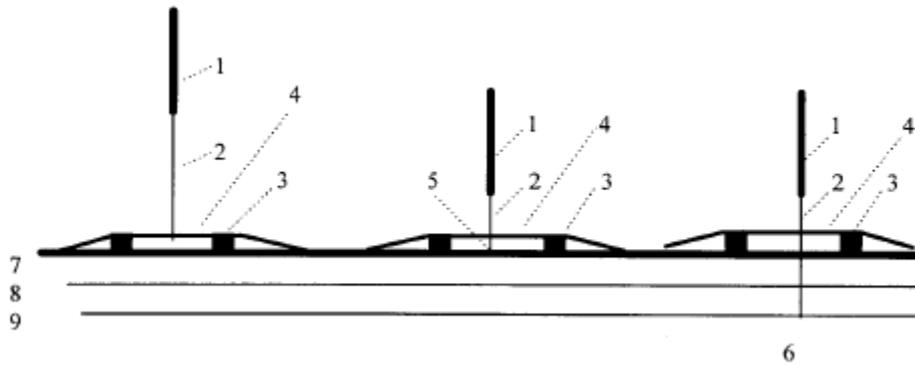


Figura 1: agulha placebo quando toca a pele (esquerda) e retraída para dentro do cabo (centro); agulha verdadeira de acupuntura (direita). 1 = cabo da agulha; 2 = corpo da agulha; 3 = anel plástico; 4 = micropore; 5 = ponta romba da agulha placebo; 6 = ponta afiada da agulha verdadeira; 7 = pele; 8 = subcutâneo; 9 = músculo. Esta figura foi reproduzida com a permissão de Streitberger and Kleinhenz, 1998.

Atualmente admite-se que o grupo controle adequado para os ensaios clínicos com acupuntura deva ser composto de pontos que não sejam usados para a doença a ser tratada, ou que estejam fora dos meridianos ou dos dermatômos relacionados (112). Além disso, a descrição detalhada do tipo de acupuntura (com ou sem eletro-estimulação, uso de moxibustão, etc.), número e profundidade das agulhas, resposta do estímulo provocado pela sua inserção (“deQi”), duração e número de sessões e a blindagem, sempre que possível, dos participantes é de fundamental importância (119).

6.1.11. Efeitos Adversos da Acupuntura

Em geral a AC é bem tolerada, mas pode produzir alguns efeitos de maior ou menor morbidade.

Há descrição de lesão mecânica pela agulha da medula espinal (120), pneumotórax (121), infecções na medula espinal (122), endocardite bacteriana (123), compressão do nervo mediano (124), abscessos, transmissão de vírus da hepatite B, C ou HIV (9) e fascíte necrosante (125).

Norheim e Fonnebo (126), em 1996, reportaram os efeitos adversos da AC. Em um estudo retrospectivo, 1135 médicos (acupunturistas ou não) foram questionados quanto à frequência de parefeitos relacionados a AC, que eles atenderam na sua prática clínica diária. O mesmo questionário foi aplicado para 197 acupunturistas não médicos. Foram relatados 12% e 31% de efeitos adversos entre os médicos e acupunturistas, respectivamente. Pneumotórax, lipotimia, infecções locais e aumento da dor foram mais comuns; enquanto que hepatite, artrite, osteomielite e endocardite foram raramente encontradas. Eles concluíram que os efeitos adversos da AC podem ser mais freqüentes do que se supunha anteriormente.

Um estudo prospectivo com mais de 55.000 tratamentos com acupuntura feitos em uma escola de acupuntura para médicos, confirmou que a AC é provavelmente segura quando desempenhada por pessoas qualificadas. Apenas 63 efeitos adversos, a maioria pouco importantes, foram identificados. Nenhum caso sério como pneumotórax, infecções ou lesões da medula espinal foram reportados, apesar de terem sido descritos na literatura (Quadro 8) (127).

Quadro 8: Efeitos Adversos da Acupuntura

Efeitos adversos relatados	n° de casos
Esquecimento das agulhas nos pacientes (todos posteriormente ficaram sem seqüelas)	16
Hipotensão transitória	13
Queimaduras (como as causadas por moxibustão)	6
Equimoses com dor	6
Equimoses sem dor	5
Mal-estar	5
Hemorragias pequenas	3
Agravamento da doença	3
Suspeita de dermatite de contato	3
Dor na região da inserção da agulha	2
Queda da maca	1

*número total de tratamentos foram 55291, de novembro de 1992 a outubro de 1997

Portanto, para minimizar a ocorrência destes efeitos, o uso da técnica correta, desempenhada por profissional habilitado, com assepsia adequada do material e conhecimento anatômico do local de inserção dos pontos, é fundamental (9).

3. ARTRITE REUMATÓIDE E ACUPUNTURA

Estudos desenvolvidos na década passada sugerem que os pacientes reumatológicos são freqüentes usuários da medicina complementar. Estima-se que 8 em cada 10 pacientes portadores de doenças reumáticas e submetidos ao tratamento convencional procuram por algum tipo de tratamento complementar (128, 129). Apesar deste fato, encontramos apenas dois ensaios clínicos avaliando a eficácia da AC na AR na literatura que preencheram os seguintes critérios: pacientes com diagnóstico de artrite reumatóide, com alguma articulação a ser tratada por acupuntura ou eletro-acupuntura, exceto a coluna, e que não tenham servido como seus próprios controles. Os desfechos a serem mensurados incluíram também a dor, número de articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global da atividade da doença pelo médico e pelo paciente e estado funcional. Não foram considerados estudos cujos desfechos avaliavam amplitude do movimento articular (ADM), força muscular e a temperatura cutânea e articular, bem como as revisões bibliográficas (130, 131) e estudos que utilizaram moxibustão, auriculoterapia ou outra técnica associada à acupuntura.

Em 1974, Man e Baragar (27) randomizaram em dois grupos 20 pacientes portadores de AR soro positiva com atividade em ambos os joelhos, apesar da medicação em uso. A medicação previamente usada foi mantida. O estudo durou 4 meses. No grupo intervenção (n=10), um dos joelhos acometidos foi tratado em 3 acupontos com verdadeira eletro-acupuntura (EAC), por 15 minutos. O grupo controle (n=10) recebeu falsa eletro-acupuntura (falsaEAC) em um dos joelhos acometidos, que consistia na colocação das agulhas em pontos fora dos locais descritos classicamente e com a mesma estimulação elétrica concomitante (pontos locais na face ântero-medial do joelho). Em ambos os grupos, o outro joelho

acometido recebeu 50 mg de hidrocortisona intra-articular. Todos os tratamentos foram feitos apenas uma vez e no mesmo dia. As avaliações foram feitas por profissional cego quanto ao procedimento realizado e ocorreram 24 h após as intervenções, semanalmente por 4 semanas e mensalmente por 3 meses. Elas constaram de:

1. Evidência qualitativa de inflamação, indicada pela presença ou não de calor e edema de partes moles dos joelhos.
2. Escala graduada de 0 a 4 para dor (0 = nenhuma dor; 1 = marcada diminuição da dor; 2 = moderada diminuição da dor; 3 = mínima diminuição da dor; 4 = nenhuma diminuição da dor) dos joelhos com o paciente em repouso, durante a flexão e extensão do joelho, em ortostatismo e ao deambular.
3. Notificação da quantidade de medicação para o alívio da dor usada durante o estudo.

As características basais dos pacientes, incluindo o tempo de evolução da doença, medicações e doses em uso, bem como os métodos estatísticos utilizados não foram descritos. Há citação da amplitude do movimento articular (ADM) como desfecho, que não foi descrito nos métodos. Quanto aos resultados, o grupo que recebeu EAC apresentou melhora de 90% da dor até o 3^o mês do tratamento, enquanto que no grupo falsaEAC apenas 10% melhorou nesta variável. Os sinais inflamatórios não demonstraram diferença estatística significativa entre os grupos. Posteriormente, foram recalculados os resultados demonstrando uma melhora significativa da dor no grupo EAC, 24 horas após o tratamento, com diferença entre as médias de -2,0 com intervalo de confiança (IC) de -3,6 a -4,0.

Em outro estudo, feito por David et al. em 1999 (28), 56 pacientes portadores de AR foram randomizados em um desenho duplo-cego, cruzado, para avaliar o efeito adjuvante da

AC no tratamento da AR. Todos os pacientes receberam e mantiveram o uso de agentes remissivos como tratamento. Após assinarem o termo de consentimento informado e serem randomizados, os pacientes foram avaliados na seguinte seqüência: avaliação basal (semana 1), fim do 1º tratamento (semana 6), 2ª avaliação basal (semana 12), fim do 2º tratamento (semana 17) e 6 semanas após o 2º tratamento (semana 22).

As avaliações de eficácia incluíram:

1. Dosagem sérica de marcadores inflamatórios: velocidade de sedimentação globular (VSG) e proteína C reativa (PCR).
2. Escala visual analógica (VAS P) para dor: escala de 0 (sem dor) a 10 (pior dor possível).
3. EVA da avaliação global da atividade da doença pelo paciente: de 0 (sem atividade) a 10 (alta atividade da doença).
4. Contagem de 28 articulações dolorosas e edemaciadas.
5. Número de comprimidos de analgésico (paracetamol) usado diariamente.
6. Avaliação funcional com o preenchimento do *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) pelo paciente.
7. Índice modificado do *Disease Activity Score* (DAS), a partir de 28 articulações dolorosas e edemaciadas, avaliação global da atividade da doença pelo paciente e VSG ou PCR (www.das-score.nl).
8. *General Health Questionnaire* (GHQ): questionário que avalia ansiedade, sintomas somáticos, socialização e depressão.

O protocolo do grupo verdadeira acupuntura (AC) constou da punctura de um acuponto, com retenção da agulha por 4 min e estimulação manual por 5 s, a cada 2 min. No grupo falsa acupuntura (falsaAC), o mandril da agulha foi fixado sobre o mesmo ponto, sem pressão ou punctura da mesma, também por 4 min. Em ambos os grupos os pacientes permaneceram na posição supina e com os membros inferiores impedidos de visualização através da colocação de uma cortina. O acupunturista, médico avaliador e estatístico foram cegos quanto à avaliação clínica e/ou tratamento de cada paciente, tanto quanto possível. Não houve diferença estatística significativa entre os grupos, exceto para a variável de sintomas somáticos ($p=0,02$) avaliada pelo questionário de saúde geral (GHQ).

A interpretação dos resultados destes estudos parece ter sido limitada devido ao tamanho insuficiente e à não descrição da amostra; ao uso concomitante de outros tratamentos, à limitação dos protocolos quanto ao número de acupontos utilizados e ao tempo de retenção das agulhas.

7. JUSTIFICATIVA

Considerando que:

1. Embora tenhamos grandes progressos recentes, a terapia farmacológica da artrite reumatóide ainda apresenta limitações quanto à eficácia, toxicidade e segurança a longo prazo;
2. A acupuntura (AC) representa uma alternativa terapêutica com experiência milenar, de eficácia comprovada em diversas situações clínicas, incluindo redução de dor e melhora da função em pacientes com osteoartrose de joelho;
3. Não existem estudos com metodologia e esquema terapêutico de AC adequados para a avaliação da eficácia desta terapia na melhoria dos sinais e sintomas da AR;
4. Apesar da ausência de evidências da eficácia, a AC é amplamente utilizada por pacientes com doenças reumáticas, incluindo a artrite reumatóide;

decidimos realizar este estudo avaliando a eficácia da AC como terapia adjuvante em pacientes com AR ativa, apesar de emprego de terapia com agentes remissivos.

8. OBJETIVOS

O objetivo deste estudo foi avaliar a eficácia adicional da acupuntura, quando comparada ao placebo, na melhora dos sinais e sintomas da artrite reumatóide em pacientes com doença ativa em tratamento convencional, bem como sua ação sobre os marcadores inflamatórios para a fase aguda da AR.

9. REFERÊNCIAS DA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120(1):26-34.
2. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27(8):864-72.
3. Eberhardt KB, Rydgren LC, Pettersson H, Wollheim FA. Early rheumatoid arthritis-onset, course, and outcome over 2 years. *Rheumatol Int* 1990;10(4):135-42.
4. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:74-8.
5. Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1994;330(19):1368-75.
6. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii2-ii12.
7. Kavanaugh A, Keystone EC. The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S203-8.
8. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25): 2591-602.
9. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *Jama* 1998; 280(17):1518-24.
10. Scognamillo-Szabó M, Bechara G. Acupuntura: bases científicas e aplicações. *Ciência Rural (Santa Maria)* 2001; 31(6):1091-9.
11. Wang KM, Yao SM, Xian YL, Hou ZL. A study on the receptive field of acupoints and the relationship between characteristics of needling sensation and groups of afferent fibres. *Sci Sin [B]* 1985;28(9):963-71.
12. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004;361(1-3):258-61.
13. Han JS, Ding XZ, Fan SG. Cholecystokinin octapeptide (CCK-8): antagonism to electroacupuncture analgesia and a possible role in electroacupuncture tolerance. *Pain* 1986;27(1):101-15.

14. Han JS, Xie GX. Dynorphin: important mediator for electroacupuncture analgesia in the spinal cord of the rabbit. *Pain* 1984;18(4):367-76.
15. Han Z, Jiang YH, Wan Y, Wang Y, Chang JK, Han JS. Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neurosci Lett* 1999;274(2):75-8.
16. Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977;121(2):368-72.
17. Clement-Jones V, McLoughlin L, Tomlin S, Besser GM, Rees LH, Wen HL. Increased beta-endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. *Lancet* 1980;2(8201):946-9.
18. Rossier J, French ED, Rivier C, Ling N, Guillemin R, Bloom FE. Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but not brain. *Nature* 1977;270(5638):618-20.
19. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm* 2003;12(2):59-69.
20. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979;6(3):283-304.
21. Dundee JW, Ghaly G. Local anesthesia blocks the antiemetic action of P6 acupuncture. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50(1):78-80.
22. Lao L, Bergman S, Langenberg P, Wong RH, Berman B. Efficacy of Chinese acupuncture on postoperative oral surgery pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(4):423-8.
23. Guerra de Hoyos JA, Andres Martin Mdel C, Bassas y Baena de Leon E, Vigara Lopez M, Molina Lopez T, Verdugo Morilla FA, et al. Randomised trial of long term effect of acupuncture for shoulder pain. *Pain* 2004;112(3):289-98.
24. He D, Veiersted KB, Hostmark AT, Medbo JI. Effect of acupuncture treatment on chronic neck and shoulder pain in sedentary female workers: a 6-month and 3-year follow-up study. *Pain* 2004;109(3):299-307.
25. Irnich D, Behrens N, Gleditsch JM, Stor W, Schreiber MA, Schops P, et al. Immediate effects of dry needling and acupuncture at distant points in chronic neck pain: results of a randomized, double-blind, sham-controlled crossover trial. *Pain* 2002;99(1-2):83-9.
26. Berman BM, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AM, Hochberg MC. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141(12):901-10.
27. Man SC, Baragar FD. Preliminary clinical study of acupuncture in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1974;1(1):126-9.
28. David J, Townsend S, Sathanathan R, Kriss S, Dore CJ. The effect of acupuncture on patients with rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(9):864-9.
29. Pincus T, Callahan LF. What is the natural history of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19(1):123-51.
30. FAU - Tukumachi E, E A-T, eng L-, Comment P-, Letter P-, ENGLAND P-, et al. Management of extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(3):206-11.
31. Koopman WJ, Albani S, Carson DA. In: *Arthritis and Allied Conditions*. 13th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 1997; Rheumatoid Arthritis, Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis; pg 979-992.

32. Marques Neto J, Gonçalves H, Langen L, Cunha M, Radominski S, Sampaio J. Estudo multicêntrico da prevalência da artrite reumatóide do adulto em amostra da população brasileira. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1993;33:169-173.
33. Issa SN, Ruderman EM. Damage control in rheumatoid arthritis. Hard-hitting, early treatment is crucial to curbing joint destruction. *Postgrad Med* 2004;116(5):14-6, 21-4.
34. Grassi W, De Angelis R, Lamanna G, Cervini C. The clinical features of rheumatoid arthritis. *Eur J Radiol* 1998;27 Suppl 1:S18-24.
35. Chahade WH. Os marcadores HLA-DR da doença reumatóide do brasileiro caucasóide adulto. *Revista Brasileira de Reumatologia* 1984;24(1):25-40.
36. Ward MM. Decreases in rates of hospitalizations for manifestations of severe rheumatoid arthritis, 1983-2001. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1122-31.
37. Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2741-9.
38. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
39. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.
40. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1978;298(16):869-71.
41. Jawaheer D, Li W, Graham RR, Chen W, Damle A, Xiao X, et al. Dissecting the genetic complexity of the association between human leukocyte antigens and rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2002;71(3):585-94.
42. Galindo-Rodriguez G, Avina-Zubieta JA, Russel AS, Suarez-Almazor ME. Disappointing long-term results with disease modifying antirheumatic drugs. A practice based study. *J Rheumatol* 1999;26:2337-2343.
43. Borigini MJ, Paulus HE. Rheumatoid arthritis. In: *Treatment of Rheumatic Disease Companion to Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2001.
44. Quinn M, Conaghan PG, Emery P. The therapeutic approach of early intervention for rheumatoid arthritis: what is the evidence? *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(11):1211-1220.
45. Kremer J. *Ann Intern Med* 2001;134:695-706.
46. ACR Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis Rheum* 2002;46:328-346.
47. Simon LS. The treatment of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2004;18(4):507-538.
48. Suarez-Almazor ME, Osiri M, Emery P. Rheumatoid Arthritis. In: Tugwell P, Shea B, Boers M, Brooks P, Simon LS, Strand V, et al., editors. *Evidence-Based Rheumatology*. London: BMJ Books; 2004. p. 243-282.
49. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Homik J, Wells G, Tugwell P. Antimalarials for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD000959.

50. Finbloom DS, Silver K, Newsome DA, Gunkel R. Comparison of hydroxychloroquine and chloroquine use and the development of retinal toxicity. *J Rheumatol* 1985;12(4):692-694.
51. Marmor MF, Carr RE, Easterbrook M, Farjo AA, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy. *Ophthalmology* 2002;109(7):1377-1382.
52. Weinblatt M, Reda D, Henderson WG, et al. Sulfasalazine treatment for rheumatoid arthritis: a metaanalysis of 15 randomized trials. *J Rheumatol* 1999;26(10):2123-30.
53. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Sulfasalazine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2(CD000958).
54. Smolen JS. Efficacy and safety of the new DMARD leflunomide: comparison to placebo and sulfasalazine in active rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol Suppl* 1999;112:15-21.
55. Maetzel A, Strand V, Tugwell P, Wells G, Bombardier C. Economic comparison of leflunomide and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: an evaluation based on a 1-year randomised controlled trial. *Pharmacoeconomics* 2002;20(1):61-70.
56. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2(CD000957).
57. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. *Arch Intern Med* 1999;159(21):2542-50.
58. Choi HK, Hernan MA, Seeger JD, Robins JM, Wolfe F. Methotrexate and mortality in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study. *Lancet* 2002;359(9313):1173-7.
59. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells G, Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 1998;25(1):36-43.
60. Osiri M, Shea B, Robinson V, et al. Leflunomide for treating rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1(CD002947).
61. Suarez-Almazor ME, Spooner C, Belseck E. Azathioprine for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2(CD001461).
62. Wells G, Hagenauer D, Shea B, et al. Cyclosporin of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;3(CD000846).
63. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. *Lancet* 1999;354(9194):1932-9.
64. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000;343(22):1594-602.
65. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, Fleischmann RM, Bulpitt KJ, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130(6):478-86.
66. Weinblatt ME, Kremer JM, Bankhurst AD, Bulpitt KJ, Fleischmann RM, Fox RI, et al. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in

patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl J Med* 1999;340(4):253-9.

67. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002;46(6):1443-50.

68. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48(1):35-45.

69. Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, et al. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(5):1400-11.

70. Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, et al. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). *J Rheumatol* 2003;30(12):2563-71.

71. van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, et al. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis* 2004;63(5):508-16.

72. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004;27(5):307-24.

73. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34-40.

74. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990;17(6):813-7.

75. Scott DL, Pugner K, Kaarela K, Doyle DV, Woolf A, Holmes J, et al. The links between joint damage and disability in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(2):122-32.

76. van der Heijde DM, van Riel PL, van Leeuwen MA, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB. Prognostic factors for radiographic damage and physical disability in early rheumatoid arthritis. A prospective follow-up study of 147 patients. *Br J Rheumatol* 1992;31(8):519-25.

77. van Leeuwen MA, van der Heijde DM, van Rijswijk MH, Houtman PM, van Riel PL, van de Putte LB, et al. Interrelationship of outcome measures and process variables in early rheumatoid arthritis. A comparison of radiologic damage, physical disability, joint counts, and acute phase reactants. *J Rheumatol* 1994;21(3):425-9.

78. Devlin J, Gough A, Huissoon A, Perkins P, Holder R, Reece R, et al. The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J Rheumatol* 1997;24(1):9-13.

79. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16(5):585-91.
80. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(supplement 2):3-12.
81. White A, Ernst E. A brief history of acupuncture. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(5):662-3.
82. Maciocia G. *Os fundamentos da medicina chinesa*: Ed. Roca; 1996.
83. Berman BM, Swyers JP, Ezzo J. The evidence for acupuncture as a treatment for rheumatologic conditions. *Rheum Dis Clin North Am* 2000;26(1):103-15, ix-x.
84. Mayer DJ. Biological mechanisms of acupuncture. *Prog Brain Res* 2000;122:457-77.
85. Melzack R, Stillwell DM, Fox EJ. Trigger points and acupuncture points for pain: correlations and implications. *Pain* 1977;3(1):3-23.
86. Brown ML, Ulett GA, Stern JA. Acupuncture loci: techniques for location. *Am J Chin Med* 1974;2(1):67-74.
87. Liu Y, Varela M, Oswald R. The correspondence between some motor points and acupuncture loci. *Am J Chin Med* 1975;3(4):347-58.
88. Travell J, Rinzler SH. The myofascial genesis of pain. *Postgrad Med* 1952;11(5):425-34.
89. Xinnong C. Acupuntura e moxibustão chinesa. In: Rocca; 1999. p. 333-334.
90. Dung HC. Anatomical features contributing to the formation of acupuncture points. *Am J Acupunct* 1984;12(2):139-143.
91. Pomeranz B, Stux G. Scientific basis of acupuncture. In: *Acupuncture: textbook and atlas*. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 3-36.
92. de Medeiros MA, Canteras NS, Suchecki D, Mello LE. Analgesia and c-Fos expression in the periaqueductal gray induced by electroacupuncture at the Zusanli point in rats. *Brain Res* 2003;973(2):196-204.
93. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150(699):971-9.
94. Cervero F, Iggo A. The substantia gelatinosa of the spinal cord: a critical review. *Brain* 1980;103(4):717-72.
95. Levine JD, Gormley J, Fields HL. Observations on the analgesic effects of needle puncture (acupuncture). *Pain* 1976;2(2):149-59.
96. Chiang CY, Zhang QC, Zhu XL, Yang LF. Peripheral afferent pathway for acupuncture analgesia. *Sci Sin [B]* 1973;16:210-7.
97. Pomeranz B, Paley D. Electroacupuncture hypalgesia is mediated by afferent nerve impulses: an electrophysiological study in mice. *Exp Neurol* 1979;66(2):398-402.
98. Toda K, Ichioka M. Electroacupuncture: relations between forelimb afferent impulses and suppression of jaw-opening reflex in the rat. *Exp Neurol* 1978;61(2):465-70.
99. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179(77):1011-4.
100. Snyder SH. Brain peptides as neurotransmitters. *Science* 1980;209(4460):976-83.
101. Takeshige C, Oka K, Mizuno T, Hisamitsu T, Luo CP, Kobori M, et al. The acupuncture point and its connecting central pathway for producing acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1993;30(1-2):53-67.

102. Wang Q, Mao L, Han J. The arcuate nucleus of hypothalamus mediates low but not high frequency electroacupuncture analgesia in rats. *Brain Res* 1990;513(1):60-6.
103. Huang C, Wang Y, Han JS, Wan Y. Characteristics of electroacupuncture-induced analgesia in mice: variation with strain, frequency, intensity and opioid involvement. *Brain Res* 2002;945(1):20-5.
104. Ernst M, Lee MH. Influence of naloxone on electro-acupuncture analgesia using an experimental dental pain test. Review of possible mechanisms of action. *Acupunct Electrother Res* 1987;12(1):5-22.
105. McLennan H, Gilfillan K, Heap Y. Some pharmacological observations on the analgesia induced by acupuncture in rabbits. *Pain* 1977;3(3):229-38.
106. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1992;29(5):617-34.
107. Wu MT, Hsieh JC, Xiong J, Yang CF, Pan HB, Chen YC, et al. Central nervous pathway for acupuncture stimulation: localization of processing with functional MR imaging of the brain--preliminary experience. *Radiology* 1999;212(1):133-41.
108. Berman BM, Singh BB, Lao L, Langenberg P, Li H, Hadhazy V, et al. A randomized trial of acupuncture as an adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(4):346-54.
109. Yu Y, Kasahara T, Sato T, Guo SY, Liu Y, Asano K, et al. Enhancement of splenic interferon-gamma, interleukin-2, and NK cytotoxicity by S36 acupoint acupuncture in F344 rats. *Jpn J Physiol* 1997;47(2):173-8.
110. Dundee JW, Ghaly RG, Bill KM, Chestnutt WN, Fitzpatrick KT, Lynas AG. Effect of stimulation of the P6 antiemetic point on postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1989;63(5):612-8.
111. Dincer F, Linde K. Sham interventions in randomized clinical trials of acupuncture--a review. *Complement Ther Med* 2003;11(4):235-42.
112. White AR, Filshie J, Cummings TM. Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *Complement Ther Med* 2001;9(4):237-45.
113. Lewith GT, Machin D. On the evaluation of the clinical effects of acupuncture. *Pain* 1983;16(2):111-27.
114. Richardson PH, Vincent CA. Acupuncture for the treatment of pain: a review of evaluative research. *Pain* 1986;24(1):15-40.
115. Vincent C, Lewith G. Placebo controls for acupuncture studies. *J R Soc Med* 1995;88(4):199-202.
116. Kleinhenz J, Streitberger K, Windeler J, Gussbacher A, Mavridis G, Martin E. Randomised clinical trial comparing the effects of acupuncture and a newly designed placebo needle in rotator cuff tendinitis. *Pain* 1999;83(2):235-41.
117. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998;352(9125):364-5.
118. White A, Ernst E. Pitfalls in conducting systematic reviews of acupuncture. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42(10):1271-2; author reply 1272-3.
119. MacPherson H, White A, Cummings M, Jobst K, Rose K, Niemtzow R. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: The STRICTA recommendations. *STANDARDS FOR REPORTING INTERVENTIONS IN CONTROLLED TRIALS OF ACUPUNCTURE*. *Acupunct Med* 2002;20(1):22-5.

120. Kondo A, Koyama T, Ishikawa J, Yamasaki T. Injury to the spinal cord produced by acupuncture needle. *Surg Neurol* 1979;11(2):155-6.
121. Mazal DA, King T, Harvey J, Cohen J. Bilateral pneumothorax after acupuncture. *N Engl J Med* 1980;302(24):1365-6.
122. Hadden WA, Swanson AJ. Spinal infection caused by acupuncture mimicking a prolapsed intervertebral disc. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 1982;64(4):624-6.
123. Jefferys DB, Smith S, Brennand-Roper DA, Curry PV. Acupuncture needles as a cause of bacterial endocarditis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287(6388):326-7.
124. Southworth SR, Hartwig RH. Foreign body in the median nerve: a complication of acupuncture. *J Hand Surg [Br]* 1990;15(1):111-2.
125. Saw A, Kwan MK, Sengupta S. Necrotising fasciitis: a life-threatening complication of acupuncture in a patient with diabetes mellitus. *Singapore Med J* 2004;45(4):180-2.
126. Norheim A, Fonnebo V. Acupuncture adverse effects are more than occasional case reports: results from questionnaires among 1135 randomly selected doctors and 197 acupuncturists. *Complement Ther Med* 1996;4:8-13.
127. Yamashita H, Tsukayama H, Tanno Y, Nishijo K. Adverse events related to acupuncture. *Jama* 1998;280(18):1563-4.
128. Boisset M, Fitzcharles MA. Alternative medicine use by rheumatology patients in a universal health care setting. *J Rheumatol* 1994;21(1):148-52.
129. Cronan TA, Kaplan RM, Posner L, Blumberg E, Kozin F. Prevalence of the use of unconventional remedies for arthritis in a metropolitan community. *Arthritis Rheum* 1989;32(12):1604-7.
130. Tugwell P, Boers M. OMERACT conference on outcome measures in rheumatoid arthritis clinical trials: introduction. *J Rheumatol* 1993;20(3):528-30.
131. Casimiro L, Brosseau L, Milne S, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD003788.

**ARTIGO EM INGLÊS: ACUPUNCTURE IN THE ADJUNCTIVE
TREATMENT OF THE RHEUMATOID ARTHRITIS**

ACUPUNCTURE IN THE ADJUNCTIVE TREATMENT OF THE RHEUMATOID ARTHRITIS

Simone de Azevedo Zanette, Ilca Greca Born, João Carlos Tavares Brenol, Ricardo Machado Xavier

ABSTRACT

Objective: to evaluate the efficacy of acupuncture as a useful adjuvant treatment in the management of rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** A randomized, double-blind, controlled-clinical trial was conducted. Forty RA patients with active disease despite stable therapy for, at least, the preceding 1 month were randomized to receive a standard protocol of acupuncture (AC) or sham-acupuncture (sham-AC) for 9 weeks. The primary outcome was achievement of 20% improvement according to the American College of Rheumatology (ACR) 20 criteria after 5 and 10 treatment sessions, and after 1 month of follow-up. Secondary measures included Disease Assessment Scale (DAS), tender and swollen joint count, morning stiffness, Health Assessment Questionnaire (HAQ), visual analogue scale (VAS) of pain, physician's global assessment of activity disease, physician's and patient's global assessment of treatment and inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein). **Results:** There was not significant difference between the groups regarding the number of patients that reached ACR20 at the end of the treatment ($p=0.479$). However, after 1 month of follow-up, there was a trend in favor of the AC group, with $p=0,068$. Compared with the shamAC, the AC group also demonstrated significant improvement in the patient's and physician's global assessment of treatment and physician's global assessment of disease activity, but there was no difference on other clinical and laboratorial measures. On the other hand, only the AC patients had within group improvement on the variables DAS, HAQ, morning stiffness, patient's and physician's global assessment of treatment and physician's global assessment of disease activity in comparison to baseline visit. **Conclusion:** Despite the improvement of some studied variables, there was no significant difference in the proportion of patients that reached ACR20 between the groups AC and shamAC. This negative result can be related to the small sample size, to the selection of patients, to type of acupuncture protocol applied and to difficulties in establishing an innocuous and trustworthy placebo group to studies involving acupuncture.

Key Indexing Terms: Rheumatoid Arthritis, Acupuncture, Adjuvant Treatment.

From the Division of Rheumatology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil.

S.A. Zanette, MD, MSc; I.G. Born, MD; J.C.T. Brenol, MD, PhD, Head of the Division of Rheumatology, Associate Professor of Rheumatology; R.M. Xavier, MD, PhD, Associate Professor of Rheumatology.

Supported in par by grants from Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA).

Address reprint requests to:

Simone de Azevedo Zanette
Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350/ sala 645, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil.
E-mail: simonezanette@yahoo.com

Address correspondence to:

Dr. Ricardo M. Xavier
Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,
Rua Ramiro Barcelos 2350/ sala 645, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brazil.
E-mail: rmaxavier@hcpa.ufrgs.br

Running of title: Acupuncture in the Adjuvant Treatment of the RA.

10.2. INTRODUCTION

Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic, systemic, autoimmune inflammatory disease that affects the joints in a symmetrical way, which can additionally present with variable, but many times remarkable, extra-articular involvement and functional loss. It is a progressive disease associated with severe morbidity, functional impairment, permanent disability, and increased mortality (1-3) Disease progression is rapid in the early phases (4). In the last decades there has been a significant progress in the RA treatment with the Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs) (5, 6). However, in a significant number of RA patients the DMARDs do not control the disease in a satisfactory way, or cause toxicity that requires its suspension. Besides that, the impact of these therapies on the long term is largely unknown (7, 8).

Acupuncture (AC) is a therapeutic modality that has been used for at least 2500 years and is currently a component of the Chinese health system (9). According to the general theory of AC, the vital energy (*Qi*) flows through meridians, or channels, on the body, and disease would appear as a result of imbalances or obstruction of this normal energy flow. By using needling of certain key points (the acupoints) along these channels, AC would rectify the energy flow and treat the disease (10).

In recent years, there has been an increased interest in research on AC in an attempt to reinterpret its traditional notions according to western scientific concepts. Currently, it is known that acupuncture modulates pain transmission through: a) stimulation of the A δ e C afferent fibers on the skin and II and III afferent fibers on the muscle (11); b) release of endogenous opioid peptides (EOPs), such as β -endorphins, enkephalins and dynorphins, (12-

16); and c) release of several anti-inflammatory substances (17, 18) and other neurotransmitters involved in pain suppression (19, 20). Human and animal studies have demonstrated that the effect of acupuncture analgesia is reversible by naloxone, a opioid antagonist, what supports that the EOPs seem to play a key role in the analgesic effects of acupuncture. Besides the liberation of analgesic substances, the counter-irritant effect to the needle insertion, described as painful and called "*teh Qi*", can also cause analgesia (21).

Several randomized controlled clinical trials provide evidence of the efficacy of acupuncture in some conditions. The AC proved to be superior when compared to placebo in the prevention of postoperative and chemotherapy nausea and vomiting (22), postoperative oral surgery pain (23), shoulder pain (24), chronic neck pain (25, 26) and knee osteoarthritis (27).

Based on these observations, AC could have a potential benefit in the treatment of RA. However, there is little scientific evidence in the literature supporting its use in this disease. There are only two well-controlled clinical trials studying the efficacy of AC in RA, both utilizing a very short protocol. Man and Baragar (28) compared electro-acupuncture (EAC) with sham electro-acupuncture (shamEAC) for the treatment of 20 RA patients with activity in the knee joints. They demonstrated a significant improvement of pain in the EAC 24 hours after the treatment. David et al. (29) compared acupuncture (AC) to sham-acupuncture (shamAC) as adjunct treatment in a cross-over study of 56 patients with RA. The results demonstrated no significant effect of AC on inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein), pain, global patient assessment of the disease, 28 swollen and tender joint count and general health questionnaire. However, both studies used a very limited AC protocol, with a maximum of 3 acupoints, and for very short duration, what can be considered insufficient for a systemic and chronic disease such as RA.

We now report a randomized controlled clinical trial comparing the efficacy of AC with sham acupuncture as adjunctive therapy for patients with active rheumatoid arthritis. Differently from the previous studies, an AC protocol with longer duration and larger number of acupoints was utilized.

10.3. METHODS

10.3.1. Design

The present study is a randomized, prospective, controlled clinical trial with two parallel groups.

10.3.2. Patients

RA patients were sequentially recruited at the Rheumatology outpatient clinic of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Porto Alegre-Brazil) after fulfilling the inclusion criteria and signing the informed consent.

Inclusion criteria: patients had to be 18-75 years old and fulfil the American College of Rheumatology criteria for RA (30), with at least 6 months of evolution. Some degree of disease activity had to be present and pharmacological treatment had to be stable for at least 1 month prior to the study, including analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids (should be equal or less than 15 mg/day of prednisone or equivalent) and DMARDs. Active disease was considered the presence of signs and symptoms that, in the judgment of the assistant physician, would require change of therapy or progression to a more

aggressive drug regimen. Patients also needed to be capable of answering the Health Assessment Questionnaire – HAQ, patient's global assessment of treatment and visual analogue scale of pain (VAS P).

Exclusion criteria: Patients with previous acupuncture treatments, sensory disturbances, active infection, fear of needles, alcoholism or drug abuse and patients that were pregnant or breastfeeding, anticoagulated or receiving other complementary treatments were excluded from this study. Also presence of any concurrent disease that precluded the patient from attending the sessions, presence of any other rheumatologic or non-rheumatologic disease that could interfere in the evaluation of efficacy and safety, presence of severe complications of RA or a disease in very advanced phase (class IV) were also considered as exclusion criteria.

During the study, patients maintained the previous drug therapy without adjustments, and they were allowed to use analgesics (paracetamol) for pain. Intra-articular infiltrations or other therapeutic procedures, such as physiotherapy or corrective surgeries, were not allowed.

10.3.3. Procedures

Recruited patients were randomized to a sham-acupuncture group (shamAC) or a real-acupuncture group (AC) using computer generated random numbers. Starting from that point, the patients received a total of 10 sessions of AC or shamAC, twice a week for 5 consecutive weeks.

Four assessments were made, as follows:

Visit 1: baseline (before first session);

Visit 2: after 5th session:

Visit 3: after 10th (last) session

Visit 4: 1 month after last session

The first assessment included the following: patient identification, age, time of evolution of the disease, concomitant treatment used, completion of the HAQ validated to Portuguese (31) and VAS P by the patient, tender (maximum of 68)(32) and swollen joint count (maximum of 44), physician's global assessment of disease activity (33) and morning stiffness. On this occasion 100 tablets of Paracetamol (500 mg) were supplied to each patient. Subsequent assessments also included a global assessment of treatment by the physician and by the patient. The *Disease Assessment Score* (DAS), a scale that quantifies the activity of the RA (34), was calculated in all visits. Blood samples were obtained during Visit 1, Visit 3 and Visit 4, and measurement of inflammatory markers (erythrocyte sedimentation rate - ESR - and C-reactive protein - CRP) was performed in the laboratory of the Clinical Pathology Service of the HCPA, according to documented routines and quality controls.

All clinical assessments were carried out at the rheumatology outpatient clinic by the same rheumatologist and trained medical student, who were blinded to the treatment allocation.

10.3.4. Treatments

For the control intervention we opted for the model of sham-acupuncture proposed by Vincent and Lewith (35), consisting of superficial needle insertion at sites distant from the classical acupoints, with minimal needle stimulation. Besides that, we also opted for using fewer needles and shorter insertion duration.

The single acupuncturist stayed blind for the physical exam, laboratory test results and efficacy assessments, but was aware of the group allocation for each patient. During the procedures she maintained minimal verbal contact with the patients.

According to guidelines for acupuncture studies(36, 37), the details of the therapeutic protocol are presented below:

AC Group: We used a modification of the Stux protocol (38), with local and distal points to the articulations. Sterile needles with diameter of 0.25 x 40 mm, were inserted and stimulated with production of the "*teh Qi* " sensation right after the beginning of the session. The treatment lasted 20 minutes with the patient in supine position and 20 minutes in ventral position. The following points were used: EX 1, PC6, IG4, EX 28, CV 12, CV 6, ST 36, SP 6, LV 3, when the patients were positioned in supine position and UB 20, UB 22, UB 23, GV 4, GV 14, UB 11 and UB60 when they were positioned in ventral position.

ShamAC Group: The points used in this group were distant from the classic AC acupoints and they had superficial needle insert up to 2 mm, so that there was not any important skin stimulation. Needles of 15 x 0.25 mm size were inserted with the aid of a mandrill. Patients remained in supine position for 10 minutes, receiving shamAC at the following points: the dorsal side of the hand, between LI4 and the 3rd metacarpal; the front area, 2 cm above EX1; the back of the foot, between LR3 and SP3; then patients remained in ventral position for 10 minutes, receiving shamAC at the points: 2 cm lateral to GV 14; in the lumbar area, approximately 8 cun (measure of the interphalangean articulation of the thumb) lateral to BL 23 and on the Achilles tendon. No manual stimulation or triggering of the "*teh Qi* " sensation was produced.

Asepsis of the insertion place was made with 70% diluted alcohol. After every session the needles used for each patient were stored in test tubes and sterilized in hydrogen peroxide, according to the standards of the Commission of Hospital Infection of the HCPA.

Safety was monitored clinically at each visit, as well as by standard laboratory test results. The occurrence of adverse events was documented in the patients' medical records.

10.4. STATISTICAL ANALYSIS

Due to the absence of previous studies in RA patients using an AC protocol similar to the one utilized in this study, it was not possible to precisely estimate the sample size and power of the study *a priori*. Therefore, we decided to carry out a study with a sample of 20 patients in each group, a number that was intermediate in relation to the two previous randomized clinical trials (28, 29).

The primary outcome was the proportion of patients that reached clinical response of at least 20%, as defined by the ACR 20 criteria (39). These criteria requires a 20% minimum improvement in the count of painful articulations and swollen joints and in 3 or more of the following variables: global evaluation of the treatment response by the physician and by the patient, pain intensity, HAQ and ESR values. The secondary outcomes were the DAS (34) and the improvement from the baseline on each of the studied variables.

An intention-to-treat analysis of all patients was performed. The continuous parameters of efficacy were evaluated by t test or Wilcoxon test for two samples. The baseline differences, central effects or other prognostic or discrepant factors were analyzed by ANOVA, if necessary. The 95% confidence intervals for the differences between treatments

were considered for each terminal point of the efficacy. Qi-square test was used for the differences in ACR 20 improvement rates.

10.5. ETHICAL ASPECTS

Ethical approval for the study was obtained from the Institutional Review Board of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

10.6. RESULTS

10.6.1. Sample Characteristics

A total of 67 consecutive RA patients were evaluated for the study and, after application of the inclusion and exclusion criteria, 20 patients were randomized to the real acupuncture (AC) group and 20 patients to the sham-acupuncture (shamAC) group. Six shamAC patients and four AC patients withdrew from the study before its completion, and this difference was not statistically significant (figure 1).

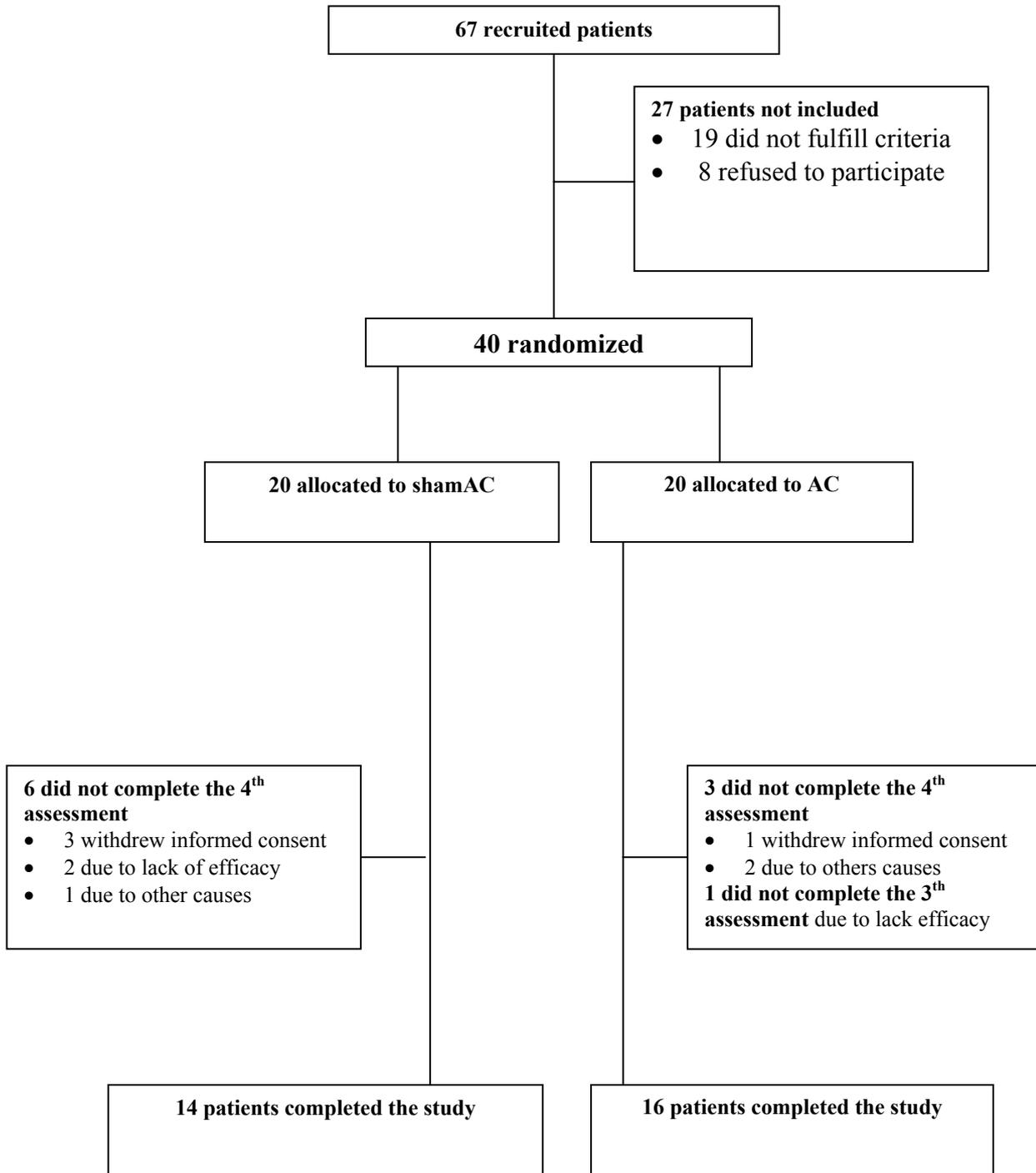


Figure 1: Trial profile

10.6.2. Baseline Characteristics

There were no significant differences in the baseline characteristics between the AC and shamAC groups. Table 1 summarizes the baseline information.

Table 1: Baseline characteristics

	shamAC (n=20)	AC (n=20)	p
Demography			
Age *	46,5 (9,9)	53,1 (12,44)	0,071
Women	20 (100%)	17 (85%)	0,231
Time of the disease (years ago)**	10 (7 a 15)	13 (8 a 16)	0,495
Drugs in use			
NSAID	15 (78,9%)	12 (60%)	0,350
Prednisone	10 (52,6%)	13 (65%)	0,646
DMARD	18 (94,7%)	17 (85%)	0,605
MTX	15 (75%)	17 (85%)	0,695
SSZ	2 (10%)	1 (5%)	1,000
Hydroxychloroquine	6 (30%)	6 (30%)	1,000
Leflunomide	2 (10%)	1 (5%)	1,000
Clinical characteristics			
DAS*	4,96 (1,35)	5,26 (1,54)	0,510
Tender joint count*	28,50 (18,07)	36,25 (21,83)	0,229
Swollen joint count*	13,55 (9,06)	12,6 (7,67)	0,722
HAQ*	1,46 (0,73)	1,42 (0,57)	0,835
VAS of pain*	6,62 (2,65)	6,38 (2,59)	0,774
Morning stiffness (minutes) **	60 (30 a 120)	60 (30 a 143)	0,835
Physician's global assessment of activity disease ** £	2 (1 a 3)	2 (2 a 3)	0,327
Inflammatory markers			
ESR*	34,63 (20,97)	42,20 (23,41)	0,295
CRP **	9,59 (2,26 a 17,92)	11,6 (1,5 a 25,98)	0,640

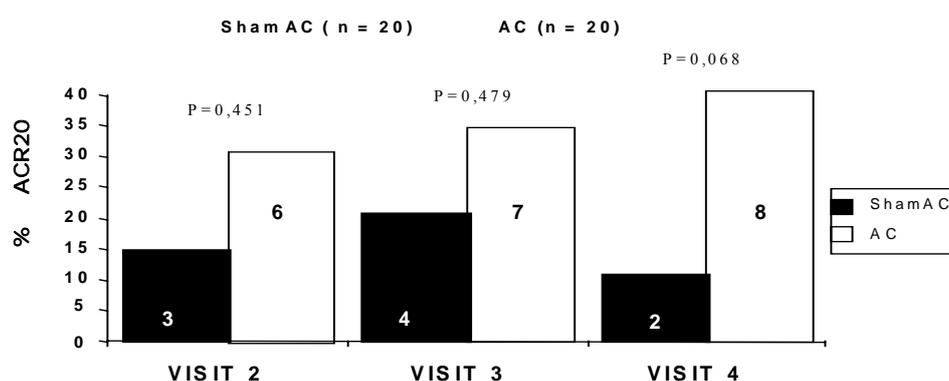
NSAID = nonsteroidal anti-inflammatory drugs; DMARD = disease-modifying antirheumatic drugs; MTX = methotrexate; SSZ = sulphasalazine; DAS = *Disease Activity Score*; HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; VAS = Visual Analogue Scale; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein; * mean (standard deviation) (*t test*); ** median (25 percentile – 75 percentile) (*Mann-Whitney test*); % = percentage of the variable into the each group; £ = Likert scale with 5 point (0 = very well, 1 = well, 2 = regular, 3 = bad, 4 = very bad).

10.6.3. Clinical Efficacy

10.6.3.1. Primary Outcome

10.6.3.1.1. ACR20

There was no significant difference between treatment groups regarding the number of patients that reached ACR20 improvement criteria in the assessments after the 5th and 10th sessions and 1 month after the end of the protocol. At this last visit (visit 4), there was a trend for better efficacy in the AC group, where 40% (8 patients) of the group achieved the ACR20 criteria vs. 10% (2 patients) in the shamAC group ($p=0.068$, Qi-square with Yate's correction) (Figure 2).



ShamAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group; Visit 2: after 5th treatment; Visit 3 = after 10th and last treatment; Visit 4 = 1 month after last treatment; % ACR20 = percentage of patients that reached 20% of improvement in the *American College of Rheumatology* criteria (ACR20); numbers inside the block = numbers of patients that reached a 20% of improvement in the ACR20; n = sample.

Figure 2: Percentage of Patients that Reached ACR20

10.6..2. Secondary Outcomes

10.6.3.2.1. Mean change from baseline

Mean differences between the values at baseline and at the end of the treatment (visit 3, after the 10th session) for the studied variables are shown in Table 2. There was no difference in the change from baseline for the DAS, the number of painful and swollen joints, functional level (HAQ), pain quantification (VAS), duration of morning stiffness, VSG and PCR between the intervention groups. There was a significant improvement in the physician assessment of disease activity in the AC group compared with the shamAC group ($p < 0,001$), as well as a trend for better effect in the physician's global assessment of the treatment response ($p = 0,072$).

Table 2: Mean change from baseline (at visit 3)

	shamAC	AC	p
Clinical characteristics			
DAS*	-0,24 (0,63)	-0,61 (0,86)	0,129
Tender joint count*	-2,45 (9,63)	-8,35 (14,88)	0,145
Swollen joint count*	-1,4 (5,42)	-2,65 (6,45)	0,511
HAQ*	-0,28 (0,48)	-0,44 (0,56)	0,317
VAS of pain*	-1,46 (2,40)	-2,24 (3,72)	0,421
Morning stiffness (minutes) **	0 (-30 a 0)	-30 (-57,5 a 0)	0,149
Global assessment of treatment			
Physician **	0 (0 a 1)	1 (0 a 2)	0,072
Patient **	0 (-0,75 a 0,75)	0,5 (0 a 1)	0,102
Physician's global assessment of disease activity **	0 (0 a 0)	-1 (2 a 1)	<0,001
Inflammatory markers			
ESR**	3 (-8 a 10)	0 (-5,75 a 2)	0,206
CRP**	0 (-6,19 a 3,34)	-2,58 (-5,53 a 0,6)	0,714

shamAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group; DAS = *Disease Activity Score*; HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; VAS = *Visual Analogue Scale*; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein; * mean (standard deviation) (*t test*); ** median (IQR, interquartile range) (*Mann-Whitney test*); % = percentage of the variable into the each group; £ = Likert scale with 5 point (0 = very well, 1 = well, 2 = regular, 3 = bad, 4 = very bad).

10.6.3.2.2. Evolution of secondary outcomes

Figures 3 to 13 represent the evolution of the mean/median values for each secondary outcome variable during the trial.

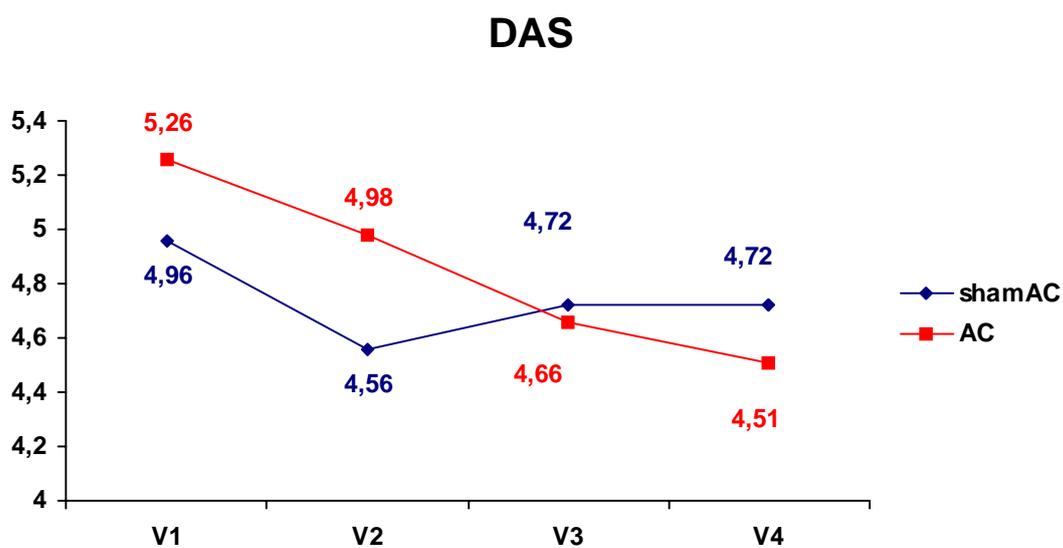


Figure 3: DAS = *Disease Assessment Score*; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group.

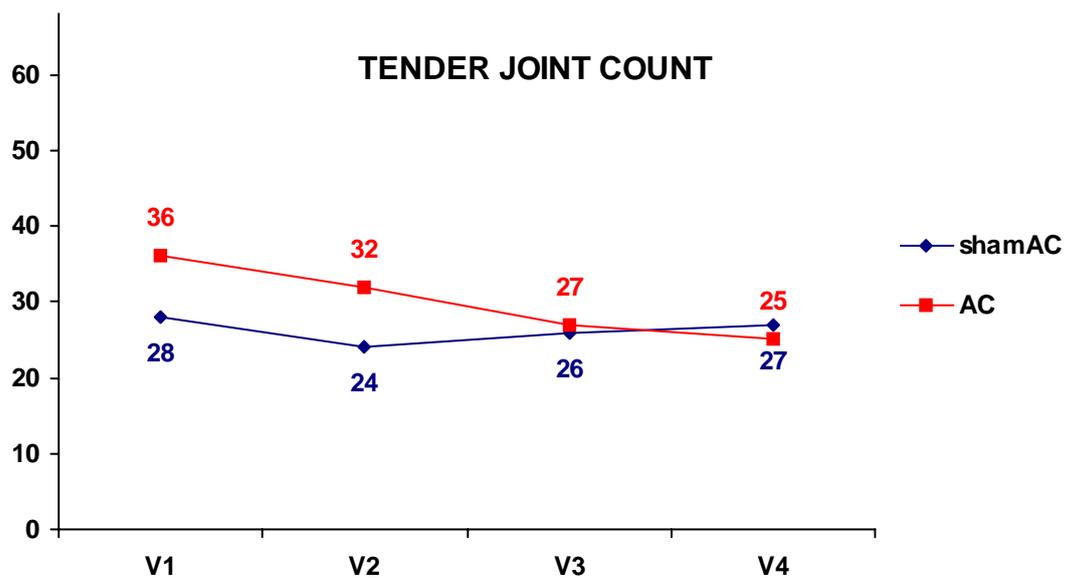


Figure 4: Tender Joint Count (0 – 68); V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group.

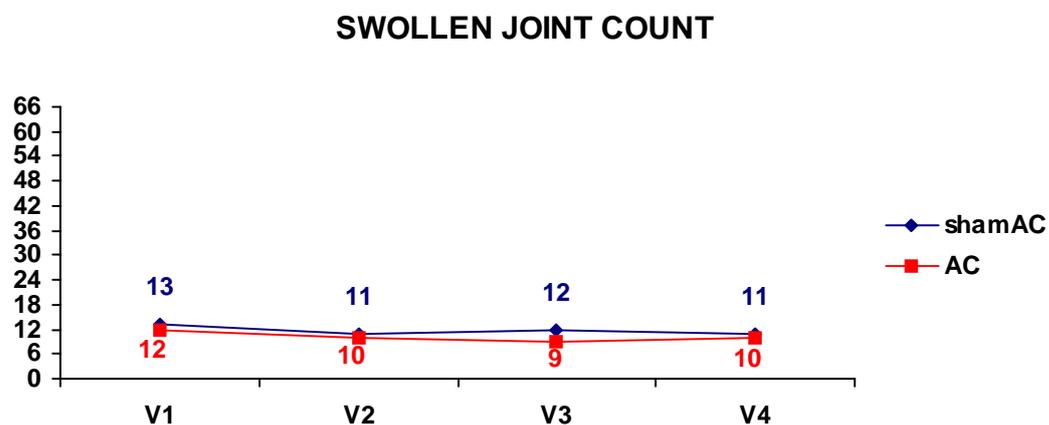


Figure 5: Swollen Joint Count (0 – 66); V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group.

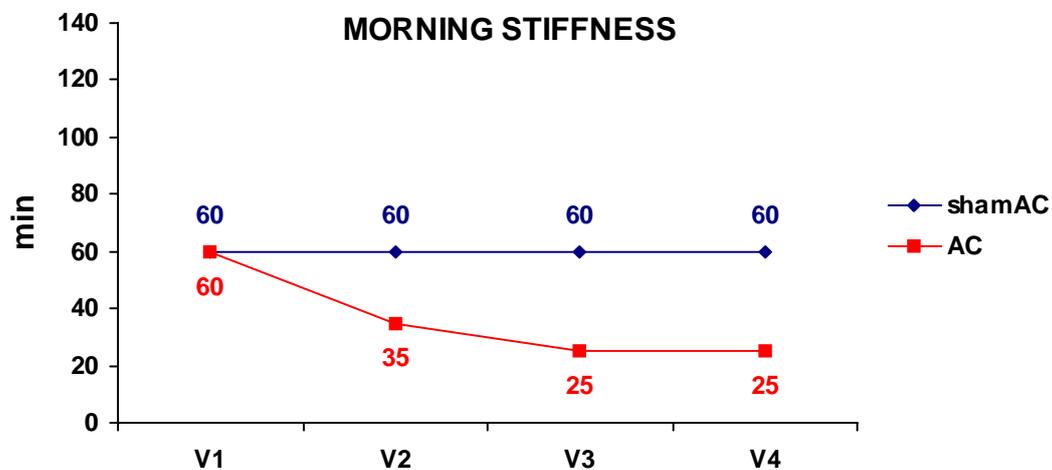


Figure 6: Joint Morning Stiffness; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group.

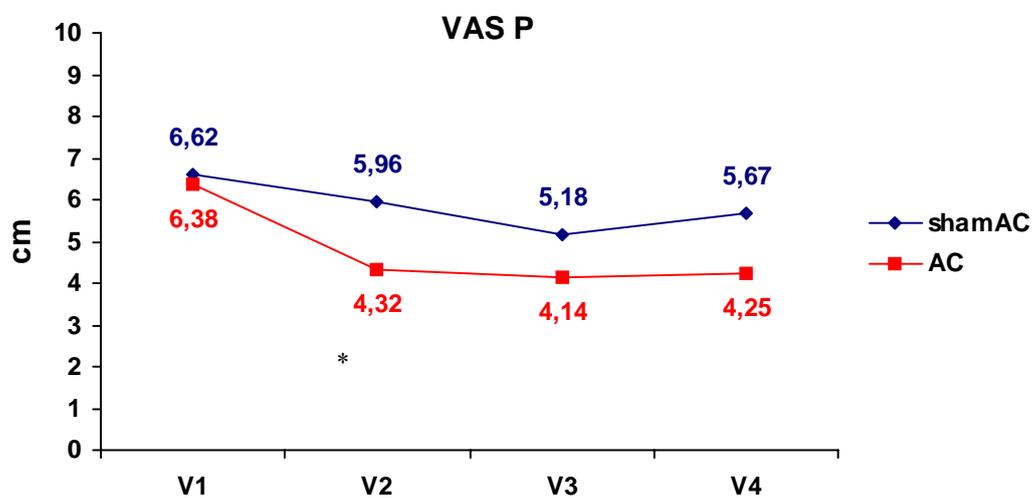


Figure 7: VAS P = Visual Analogue Scale for Pain; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group; * $p = 0,79$ (t test).

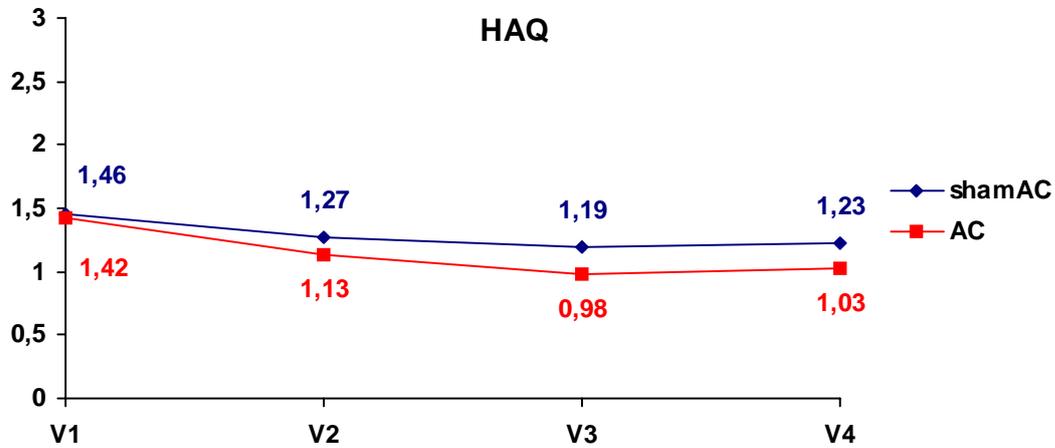


Figure 8: HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group

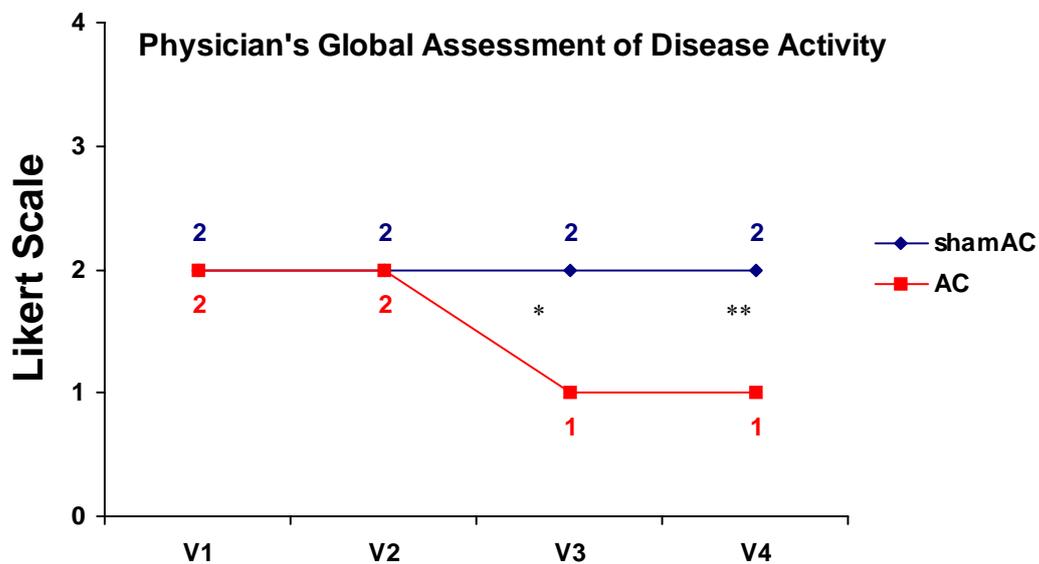


Figure 9: Physician's Global Assessment of Disease Activity; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group, AC = real acupuncture group; Likert scale with 5 point (0 = very well, 1 = well, 2 = regular, 3 = bad, 4 = very bad); * $p = 0,011$, ** $p = 0,030$ (Mann-Whitney test).

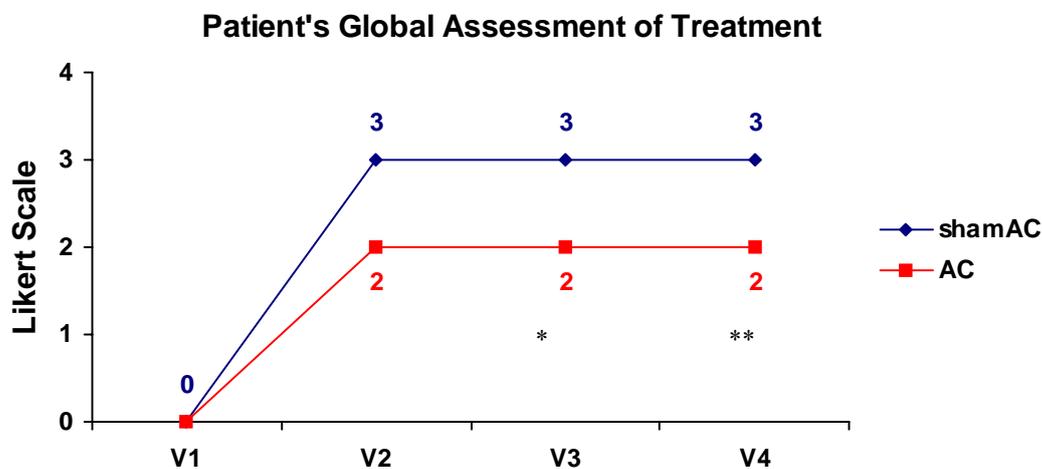


Figure 10: Patient's Global Assessment of Treatment; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group, AC = real acupuncture group; Likert scale with 5 point (0 = none, 1 = poor, 2 = regular, 3 = good, 4 = very good); * $p = 0,003$, ** $p = 0,015$ (Mann-Whitney test).

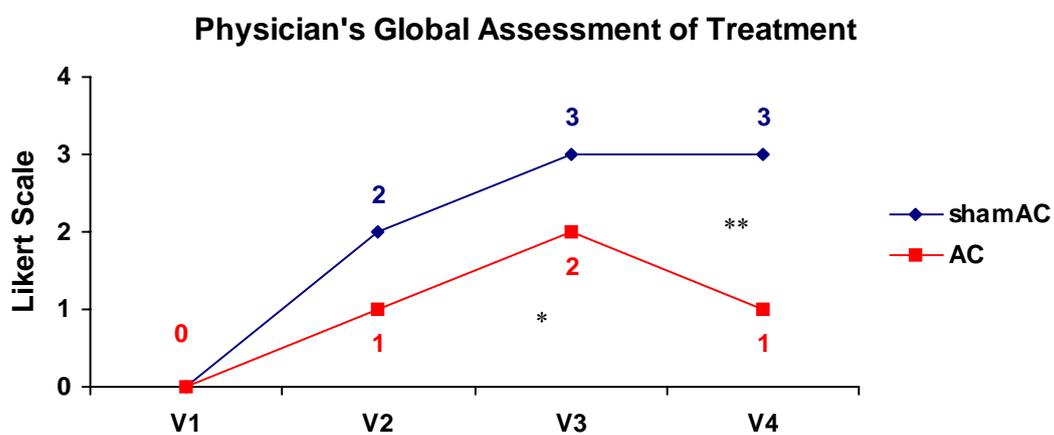


Figure 11: Physician's Global Assessment of Treatment; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group, AC = real acupuncture group; Likert scale with 5 point (0 = none, 1 = poor, 2 = regular, 3 = good, 4 = very good); * $p = 0,012$, ** $p = 0,007$ (Mann-Whitney test).

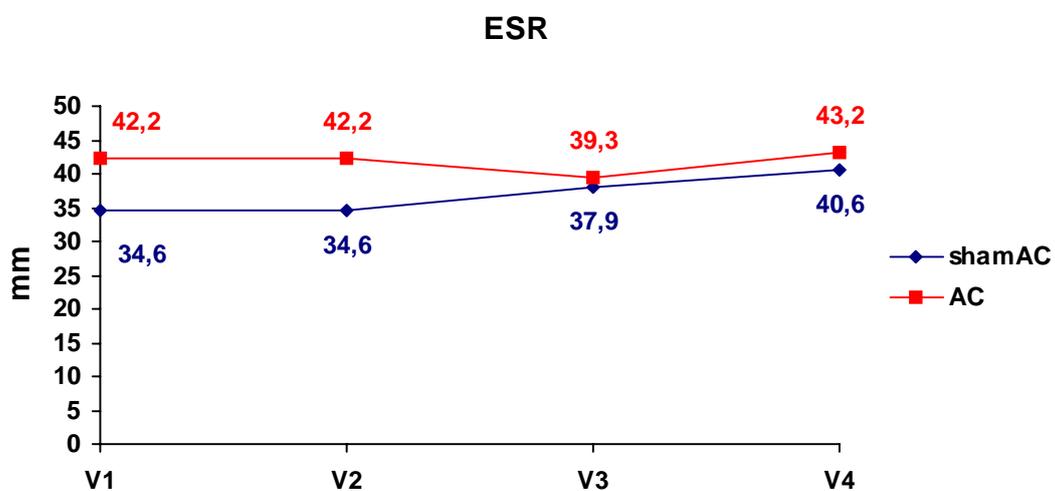


Figure 12: ESR = Erythrocyte Sedimentation Rate; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group, AC = real acupuncture group.

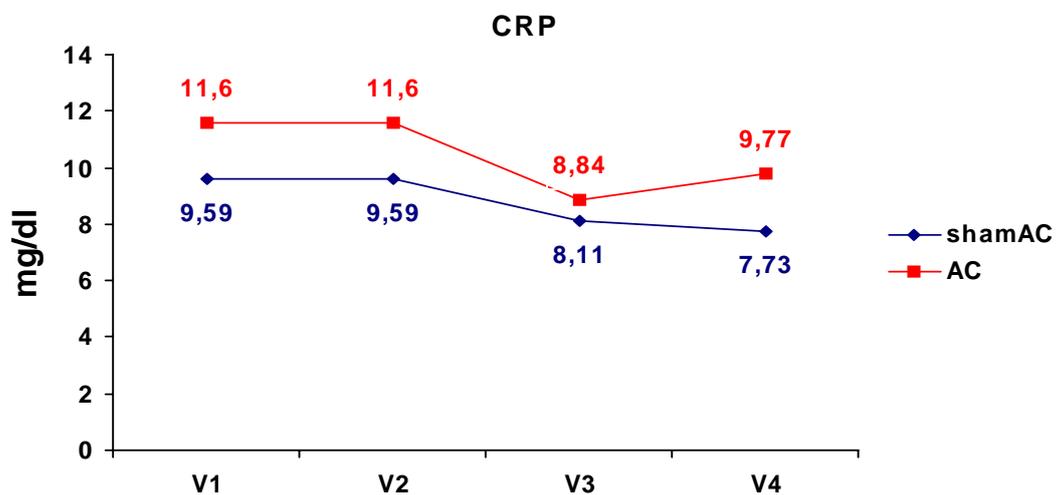


Figure 13: CRP = C-Reactive Protein; V1 = visit 1, V2 = visit 2, V3 = visit 3, V4 = visit 4; shamAC = sham acupuncture group, AC = real acupuncture group.

At visit 3 (after the last session) there was statistical difference favoring the AC group for the global assessment of the treatment by the physician ($p=0,012$) and patient ($p=0,003$) and for the physician global assessment of disease activity ($p=0,011$) (Table 3).

Table 3: Secondary outcomes at visit 3

	SAC	AC	p
Clinical characteristics			
DAS*	4,72 (1,46)	4,66 (1,17)	0,875
Tender joint count *	26 (18)	27 (21)	0,767
Swollen joint count*	12 (8)	10 (6)	0,363
HAQ*	1,19 (0,74)	0,98 (0,56)	0,312
VAS of pain*	5,19 (2,76)	4,14 (2,99)	0,259
Morning stiffness (minutes) **	60 (15 – 120)	25 (0 – 120)	0,258
Global assessment of Treatment			
Physician **§	2 (1 – 2)	3 (1 – 3)	0,012
Patient **§	2 (1 – 3)	3 (2 – 3)	0,003
Physician's Global Assessment of Activity Disease **£	2 (1 – 2)	1(0 – 1)	0,011
Inflammatory markers			
ESR*	37,95 (23,19)	39,30 (24,11)	0,858
CRP**	8,11 (1,5 – 15,55)	8,84 (3,93 – 20,88)	0,445

Visit 3 = assessment after 10th. and last treatment; SAC = sham acupuncture group; AC = real acupuncture group; DAS = *Disease Activity Score*; HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; VAS = Visual Analogue Scale for pain; ESR = erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein; * mean (standard deviation) (*t test*); ** median (25 percentile – 75 percentile) (*Mann-Whitney test*); % = percentage of the variable into the each group; § = Likert scale with 5 point (0 = none, 1 = poor, 2 = regular, 3 = good, 4 = very good); £ = Likert scale with 5 point (0 = very well, 1 = well, 2 = regular, 3 = bad, 4 = very bad).

10.6.3.2.3. Within group comparisons of secondary outcomes

Within each group, some variables presented significant improvement between the baseline visit and after the 10th (last session) only in the AC group: DAS ($p = 0.032$), HAQ ($p = 0.002$), VAS P ($p = 0.014$), patient's global assessment of treatment ($p = 0.011$), physician's ($p < 0.001$) and patient's ($p = 0.002$) global assessment of disease activity. Still

in this group, 1 month after the end of the protocols (visit 4) in relation to the baseline, the count of painful articulations (maximum of 68) tended to the reduction ($p = 0,077$), and the duration of morning stiffness decreased significantly, ($p = 0.003$).

10.6..3. Safety

No serious adverse effects were reported in either intervention group. One patient in the AC group had a self-limited episode of low back pain.

10.7. DISCUSSION

This randomized controlled clinical study was the first one to try to evaluate the use of acupuncture in the treatment of RA utilizing a more extensive therapeutic protocol, with longer duration, larger number of acupoints and longer needle insertion times. Previous studies (28, 29) used more limited acupuncture protocols, with a maximum of 3 points, what could be considered insufficient to treat RA, taking into account the systemic and complex nature of this disease.

The randomized placebo-controlled clinical study by Man and Baragar (28) compared electro-acupuncture (EAC) with sham electro-acupuncture (shamEAC) in 20 seropositive RA patients with predominant activity in both knees, characterized by local

flogistic signs. The EAC group (n = 10) used 3 classic acupoints in one of the knees, while in the shamEAC group (n = 10) the needles were placed in one of the knees at sites distant from this classical points, according to Chinese literature. In both groups the needles were electro stimulated during 15 minutes, and the contralateral knee with activity was injected with 50 mg of hydrocortisone. These interventions were done only once and in the same day, and the assessment was done 24 hours after the treatment, weekly for a 4-week period and monthly for a 3-month period. Evaluation consisted of a qualitative evidence of inflammation, indicated by the presence of heat and swelling in the soft tissues of the knees and of a 0-4 graduate scale for pain with the patient at rest, during knee flexion and extension, standing and walking. In the EAC group there was a 90% improvement in pain up to the 3rd month of treatment, while in the shamEAC group only 10% referred improvement in this variable. There was no significant difference on inflammatory signs between the groups. However, the interpretation of the results of this study is limited in an important way by the small sample size; the fact that the treatment was localized and for just one therapeutic session; there was a concomitant use of intra-articular hydrocortisone on the contra lateral knee, which has a potential for systemic absorption and could be a confounding factor; and because of the lack of description of the baseline characteristics, such as the presence of other joint with inflammatory signs and other concomitant therapies.

In 1999, David et al. (29) randomized 56 RA patients in a double-blind and cross-over study to evaluate the effect of the acupuncture as adjunct treatment. Second line drug therapy had not varied in the 3 months prior to the study. The patients received 5 treatment sessions, once a week, of true acupuncture (AC group) or false (shamAC group) in only

one acupoint (LR 3). Five assessments were made and they included serum inflammatory markers; visual analogue scale for pain; visual analogue scale of the patient's global assessment; 28 tender and swollen joint count; number of tablets of analgesic used daily; the Health Assessment Questionnaire (HAQ); and the modified index of the score of disease activity. There was no significant difference among the groups in any one of the variables. Although this study was developed with appropriate assessment methodology (40), the interpretation of the results might have been limited by the very localized treatment protocol employed. The use of AC in only one point (LR 3) and the needles permanence *in situ* for 4 minutes could be insufficient to expect a good therapeutic response in a systemic disease. According to the oriental medicine principles and to the neurophysiologic studies on acupuncture, an increase of the analgesic effect can be reached with the permanence of needles for 30-50 min (19). In chronic conditions such as RA, the treatment can be extended to a 45-60 min period, with the possibility of using more needles than the usual, and the combination of points should include local points in the active joints, besides the distal and dorsal points(36, 40, 41). The authors themselves stated, in the introduction of the article, that the specific acupoint of the study has been proved effective in studies on headache and hay-fever, but had not been tested for the treatment of RA.

In our study, we observed a trend for improvement in several of the studied variables and a significant improvement in physician's global assessment of the disease activity and in physician's and patient's assessment of the effect of treatment in the AC group. More patients in the AC group achieved ACR 20 improvement criteria, the primary outcome of this study, but this difference did not reach statistical significance. This could

be explained by the sample size, the selection of patients, the choice of the control intervention and the acupuncture protocol applied.

The sample size, with 20 patients in each group, established as an intermediate number in relation to the two randomized clinical studies described in the literature, probably limited the power of the study to demonstrate a clinical effect of AC (28, 29). Moreover, each group presented withdrawals during the study (4 in the AC and 6 in the shamAC). When comparisons between the groups are done without an intention-to-treat analysis, the AC group reached statistical difference in most of the studied variables.

The selection of patients was carried out based on the clinical assessment of the attending rheumatologist, which identified the need for adjustments in the therapy. Therefore, it was not based on the presence of pre-defined objective criteria for disease activity. By this way, although probably being more representative of the patients from every-day rheumatology practice, our sample presented with a high heterogeneity of clinical conditions. As a matter of fact, after the standardized assessment we observed that several patients included in both groups presented with disease of low activity, what might have further diminished the power of the study in detecting an intervention effect.

There is great controversy regarding the best control intervention for studies evaluating the efficacy of acupuncture. The use of sham acupuncture as described by Vincent (35), through very superficial needle insertion (1 to 2 mm) and done in non-classical points, was chosen because of its availability, its similarity to true acupuncture and because it promotes more patient credibility. Besides that, we reduced the number of needles and its time of insertion, in order to restrict the action of this procedure on the

modulator pain system. The model of placebo needle of Streitberger (42), whose plastic device fastens the needle and prevents its penetration in the skin, seemed interesting to us, but it has not been proved yet as the most appropriate control technique for studies with AC (43).

Even with the caution of a superficial needle insertion, without stimuli that produced the sensation "te Qi", and the shorter permanence than the recommended, the diffuse noxious inhibitory control pathway (21, 44) could have been triggered and induced an analgesic effect in the sham acupuncture group, as reported in other clinical studies involving acupuncture and pain (45, 46).

Although we believe that the acupuncture protocol applied in our study was more adequate than those of previous clinical trial, the use of needles with manual stimulation limited to the beginning of the procedure could be insufficient in RA. There are evidences that electro-acupuncture presents a greater efficacy effect when compared to acupuncture without continuous stimulation(47). It is possible that in RA, being a systemic disease, the use of this form of acupuncture could have achieved more favorable results.

Our study presented significant improvement in the acupuncture group, when compared to the sham-acupuncture, in the patient's and physician's assessment of activity of the disease and effect of the treatment. The intra-group assessment demonstrated significant difference in several outcomes, what make us suppose that acupuncture could have a beneficial clinical effect on RA patients. On the other hand, there was no difference or improvement trend in the swollen joint count and in the inflammatory markers (ESR and CRP). This observation suggests that acupuncture might not have an important anti-

inflammatory effect on RA, and that its clinical effect could be restricted to an analgesic action. This is in agreement with the results of Man and David described above. However, there are published evidences for and antiinflammatory action of AC on other diseases, such as asthma (48). Further studies in RA are needed to better address this issue.

10.8. CONCLUSION

There was no difference between the acupuncture and the sham acupuncture groups in the number of patients that reached the ACR20 improvement criteria in any moment of the study.

In the acupuncture group there was a significant improvement in the physician's global assessment of disease activity and in the patient's and physician's global assessment of treatment. Moreover, in the visit 3 (end of the 10th treatment assessment), this group demonstrated favorable results in most of the variables (HAQ, VAS for pain, morning stiffness, patient's and physician's global assessment of treatment and physician's global assessment of disease activity) in relation to the baseline characteristics. There was no detectable effect of AC on swollen joint count and inflammatory serum markers.

Our interpretation of these findings is that the absence of significant improvement in the primary outcome between the interventions could be related mainly to the small sample size. Based on the observations of this study, we can now estimate that a sample size of 40 patients in each group would be required for an 85% power to detect a difference in the

ACR20 outcome. Considering the current limitations in the treatment of RA, especially the long term toxicity of the disease modifying therapies and frequency of incomplete response, we believe that further studies on the use of AC as adjunctive therapy in this disease are needed.

10.9.BIBLIOGRAPHY

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27(8):864-72.
2. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120(1):26-34.
3. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:74-8.
4. Eberhardt KB, Rydgren LC, Pettersson H, Wollheim FA. Early rheumatoid arthritis-onset, course, and outcome over 2 years. *Rheumatol Int* 1990;10(4):135-42.
5. Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1994;330(19):1368-75.
6. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2591-602.
7. Kavanaugh A, Keystone EC. The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S203-8.
8. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii2-ii12.
9. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *Jama* 1998;280(17):1518-24.
10. Scognamillo-Szabó M, Bechara G. Acupuntura: bases científicas e aplicações. *Ciência Rural (Santa Maria)* 2001;31(6):1091-9.
11. Wang KM, Yao SM, Xian YL, Hou ZL. A study on the receptive field of acupoints and the relationship between characteristics of needling sensation and groups of afferent fibres. *Sci Sin [B]* 1985;28(9):963-71.
12. Han Z, Jiang YH, Wan Y, Wang Y, Chang JK, Han JS. Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neurosci Lett* 1999;274(2):75-8.
13. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004;361(1-3):258-61.
14. Han JS, Ding XZ, Fan SG. Cholecystokinin octapeptide (CCK-8): antagonism to electroacupuncture analgesia and a possible role in electroacupuncture tolerance. *Pain* 1986;27(1):101-15.
15. Han JS, Xie GX. Dynorphin: important mediator for electroacupuncture analgesia in the spinal cord of the rabbit. *Pain* 1984;18(4):367-76.
16. Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977;121(2):368-72.
17. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm* 2003;12(2):59-69.

18. Rossier J, French ED, Rivier C, Ling N, Guillemin R, Bloom FE. Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but not brain. *Nature* 1977;270(5638):618-20.
19. McLennan H, Gilfillan K, Heap Y. Some pharmacological observations on the analgesia induced by acupuncture in rabbits. *Pain* 1977;3(3):229-38.
20. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1992;29(5):617-34.
21. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979;6(3):283-304.
22. Dundee JW, Ghaly G. Local anesthesia blocks the antiemetic action of P6 acupuncture. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50(1):78-80.
23. Lao L, Bergman S, Langenberg P, Wong RH, Berman B. Efficacy of Chinese acupuncture on postoperative oral surgery pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(4):423-8.
24. Guerra de Hoyos JA, Andres Martin Mdel C, Bassas y Baena de Leon E, Vigara Lopez M, Molina Lopez T, Verdugo Morilla FA, et al. Randomised trial of long term effect of acupuncture for shoulder pain. *Pain* 2004;112(3):289-98.
25. Irnich D, Behrens N, Gleditsch JM, Stor W, Schreiber MA, Schops P, et al. Immediate effects of dry needling and acupuncture at distant points in chronic neck pain: results of a randomized, double-blind, sham-controlled crossover trial. *Pain* 2002;99(1-2):83-9.
26. He D, Veiersted KB, Hostmark AT, Medbo JI. Effect of acupuncture treatment on chronic neck and shoulder pain in sedentary female workers: a 6-month and 3-year follow-up study. *Pain* 2004;109(3):299-307.
27. Berman BM, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AM, Hochberg MC. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141(12):901-10.
28. Man SC, Baragar FD. Preliminary clinical study of acupuncture in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1974;1(1):126-9.
29. David J, Townsend S, Sathanathan R, Kriss S, Dore CJ. The effect of acupuncture on patients with rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(9):864-9.
30. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
31. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990;17(6):813-7.
32. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieverson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37(147):393-406.
33. Felson D, Anderson J, Boers GH, al. e. American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The committee on outcome measures in rheumatoid clinical trials. *Arthritis Rheum* 1995;36:729-740.
34. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism

response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34-40.

35. Vincent C, Lewith G. Placebo controls for acupuncture studies. *J R Soc Med* 1995;88(4):199-202.
36. White AR, Filshie J, Cummings TM. Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *Complement Ther Med* 2001;9(4):237-45.
37. MacPherson H, White A, Cummings M, Jobst K, Rose K, Niemtzow R. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: The STRICTA recommendations. *STANDARDS FOR REPORTING INTERVENTIONS IN CONTROLLED TRIALS OF ACUPUNCTURE*. *Acupunct Med* 2002;20(1):22-5.
38. Pomeranz B, Stux G. Scientific basis of acupuncture. In: *Acupuncture: textbook and atlas*. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 3-36.
39. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.
40. Casimiro L, Brosseau L, Milne S, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD003788.
41. Tukmachi E. Acupuncture and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(10):1153-4.
42. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998;352(9125):364-5.
43. White P, Lewith G, Hopwood V, Prescott P. The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial. *Pain* 2003;106(3):401-9.
44. Levine JD, Gormley J, Fields HL. Observations on the analgesic effects of needle puncture (acupuncture). *Pain* 1976;2(2):149-59.
45. Dowson DI, Lewith GT, Machin D. The effects of acupuncture versus placebo in the treatment of headache. *Pain* 1985;21(1):35-42.
46. Leibing E, Leonhardt U, Koster G, Goerlitz A, Rosenfeldt JA, Hilgers R, et al. Acupuncture treatment of chronic low-back pain -- a randomized, blinded, placebo-controlled trial with 9-month follow-up. *Pain* 2002;96(1-2):189-96.
47. Thomas M, Lundberg T. Importance of modes of acupuncture in the treatment of chronic nociceptive low back pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38(1):63-9.
48. 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.

**11.ARTIGO EM PORTUGUÊS: ACUPUNTURA NO TRATAMENTO
ADJUNTO DA ARTRITE REUMATÓIDE**

ACUPUNTURA NO TRATAMENTO ADJUVANTE DA ARTRITE REUMATÓIDE

Simone de Azevedo Zanette, Ilca Greca Born, João Carlos Tavares Brenol, Ricardo Machado Xavier

RESUMO

Objetivos: Avaliar a eficácia da acupuntura (AC) no tratamento adjuvante da artrite reumatóide (AR).

Métodos: um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado foi realizado. Quarenta pacientes portadores de artrite reumatóide ativa a despeito do tratamento medicamentoso estável por pelo menos 1 mês, foram randomizados para receber um protocolo de acupuntura (AC) ou falsa acupuntura (falsaAC) por 9 semanas. O desfecho primário foi a obtenção de uma taxa de 20% de melhora conforme os critérios do *American College of Rheumatology 20* (ACR20) do grupo intervenção sobre o grupo placebo, após a 5^a e 10^a sessões e após 1 mês de “*follow-up*”. Os desfechos secundários incluíram *Disease Assessment Scale* (DAS), contagem do número de articulações dolorosas e edemaciadas, rigidez matinal, *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), escala visual analógica para dor (VAS P), avaliação global da atividade da doença pelo médico, avaliação global da reação ao tratamento pelo médico e pelo paciente e os marcadores inflamatórios (velocidade de sedimentação globular e proteína C reativa).

Resultados: não houve diferença estatística significativa entre os grupos quanto ao número de pacientes que atingiu o ACR20 no final dos tratamentos ($p=0.479$), porém, 1 mês após o término dos protocolos, o grupo AC demonstrou tendência à significância estatística, com $p=0,068$. Comparado com o grupo falsaAC, o grupo AC demonstrou diferença significativa na avaliação da atividade de doença pelo médico e do efeito do tratamento pelo médico e pelo paciente, porém nos demais desfechos clínicos e laboratoriais esta diferença não foi encontrada. As variáveis DAS, HAQ, rigidez matinal, avaliação global da atividade da doença pelo médico e efeito dos protocolos tiveram melhora significativa dentro do grupo AC, quando comparadas à avaliação inicial.

Conclusões: Apesar da melhora de algumas variáveis estudadas, não houve diferença significativa na proporção de pacientes que atingiu o ACR20 entre os grupos AC e falsaAC. Os resultados negativos podem estar relacionados à amostra pequena, à seleção dos pacientes, ao tipo de protocolo utilizado e à dificuldade de estabelecer-se um grupo placebo inócuo e fidedigno para os estudos envolvendo a acupuntura.

Palavras chave: Artrite Reumatóide, Acupuntura, Tratamento adjuvante.

Serviço de Reumatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brasil.

Fonte de financiamento parcial recebido pelo Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE/HCPA).

Endereço para pedidos de separatas:

Simone de Azevedo Zanette

Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Rua Ramiro Barcelos 2350/ sala 645, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brasil.

E-mail: simonezanette@yahoo.com

Endereço para correspondência:

Dr. Ricardo M. Xavier

Serviço de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre,

Rua Ramiro Barcelos 2350/ sala 645, Porto Alegre, RS, 90035-003, Brasil.

E-mail: rmaxavier@hcpa.ufrgs.br

11.2. INTRODUÇÃO

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crônica, sistêmica, de caráter auto-imune, que afeta as articulações de forma simétrica, acompanhada por um variável, mas às vezes proeminente grau de comprometimento extra-articular e funcional. É uma doença progressiva associada a uma severa morbidade, incapacidade permanente e aumento da mortalidade (1-3). Sua progressão é rápida nas fases iniciais (4). Nas últimas décadas houve um progresso significativo na terapêutica da AR com o uso dos agentes remissivos, os *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) (5, 6). Entretanto, em um número significativo de pacientes estes agentes não controlam a doença de maneira satisfatória ou ocorre o desenvolvimento de toxicidade, o que obriga a sua suspensão. Além disso, o impacto a longo prazo destas novas terapias ainda é desconhecido (7, 8).

Acupuntura (AC) é um dos componentes do sistema de saúde chinês descrita há, pelo menos, 2500 anos (9). Segundo a teoria geral da AC, a energia (*Qi*) flui através de meridianos ou canais e a doença decorreria do desequilíbrio ou bloqueio desta energia. Utilizando-se da inserção de agulhas em pontos, os acupontos, ao longo destes canais a AC trata as doenças equilibrando e/ou desbloqueando estas alterações(10).

Nas últimas décadas tem aumentado o interesse em pesquisar AC, na tentativa de reinterpretar sua visão tradicional de acordo com os conceitos científicos ocidentais. Atualmente sabemos que a AC modula a transmissão da dor através de: a) estimula as fibras aferentes A δ e C, quando na pele, e II e III, quando no músculo (11); b) libera peptídeos opióides endógenos (POEs), tais como β -endorfinas, encefalinas e dinorfinas (12-16); c) substâncias anti-inflamatórias (17, 18) e outros neurotransmissores envolvidos na supressão da dor (19, 20). Estudos em animais e no homem têm demonstrado que o efeito analgésico da

AC pode ser revertido pelo naloxone, um antagonista opióide, o que nos leva a crer que os POEs exercem um papel chave na analgesia pela AC. Além da liberação destas substâncias, o efeito contra-irritativo à inserção da agulha, descrito como doloroso e denominado “*de Qi*”, também pode causar analgesia (21).

Alguns ensaios clínicos demonstraram que a AC pode ser superior, quando comparada ao placebo, na prevenção da emese pós-operatória (22), dor pós-operatória de cirurgia oral (23), lesões do ombro (24), cervicalgia crônica (25, 26) e osteoartrose de joelho (27).

Baseado nestes efeitos, a acupuntura poderia ter um potencial benefício no tratamento da AR. Porém, há pouca evidência científica na literatura que suporte o seu uso nesta doença. Há apenas dois ensaios clínicos controlados avaliando a eficácia da AC na AR, ambos utilizando protocolos limitados. Man e Baragar (28) compararam eletro-acupuntura (EAC) com falsa eletro-acupuntura (falsaEAC) no tratamento de 20 pacientes portadores de AR ativa nos joelhos. Eles demonstraram uma diferença significativa na melhora da dor, no grupo EAC, após 24h das intervenções. David et al. (29) compararam acupuntura (AC) com falsa acupuntura (falsaAC) no tratamento adjunto da AR, em um estudo cruzado com 56 pacientes. Os resultados não demonstraram diferença significativa da AC sobre os marcadores inflamatórios (velocidade de sedimentação globular e proteína C reativa), dor, avaliação global da atividade da doença pelo paciente, na contagem de 28 articulações dolorosas e edemaciadas e no questionário de saúde geral. Porém, ambos os estudos usaram protocolos muito limitados, com no máximo 3 acupontos e de curta duração, o que pode ser considerado insuficiente para uma doença sistêmica e crônica como a AR.

No presente estudo empregamos o método randomizado, prospectivo, placebo-controlado para avaliar o efeito da verdadeira acupuntura (AC) quando comparado ao da falsa-acupuntura (falsaAC), no tratamento adjuvante de 40 pacientes portadores de artrite

reumatóide aguda. Diferentemente dos estudos prévios, foi utilizado um protocolo de AC de maior duração e número de acupontos.

11.3. MATERIAIS E MÉTODOS

11.3.1. Desenho do Estudo

O ensaio clínico foi realizado de acordo com um desenho randomizado, duplo-cego e controlado em dois grupos paralelos.

11.2.1. Pacientes

A amostra foi constituída por 40 pacientes portadores de AR provenientes do ambulatório de Reumatologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 20 em cada grupo, após preencherem os critérios de inclusão e assinarem o termo de consentimento informado.

Crítérios de inclusão: homens ou mulheres de 18 a 75 anos que preencheram os critérios de classificação para AR do Colégio Americano de Reumatologia (ACR) (30), com pelo menos 6 meses de evolução. Algum grau de atividade da doença deveria estar presente e o tratamento farmacológico estar estável pelo menos, 1 mês; incluindo analgésicos, antiinflamatórios não esteróides, glicocorticóides (dose menor ou igual a 15 mg de prednisona ou equivalente). Foi considerada doença ativa a presença de sinais e sintomas que, na avaliação do médico assistente, indicavam a necessidade de modificar o tratamento ou progredi-lo para um regime de drogas mais agressivo. Os pacientes também tinham de ser capazes de responder os questionários de avaliação funcional (*Health Assessment*

Questionnaire – HAQ) (anexo 3), escala visual analógica para dor (VAS dor) (anexo 4) e avaliação global da reação da doença ao tratamento (anexo 9).

Critérios de exclusão: pacientes tratados previamente com acupuntura, com distúrbios da sensibilidade, presença de infecção ativa, medo de agulhas, gravidez ou amamentação, usando anticoagulantes, drogas ou etilistas foram excluídos do estudo. Qualquer doença concomitante que impossibilitasse o paciente de comparecer às sessões, ou qualquer outra doença reumatológica ou não-reumatológica que pudesse interferir na avaliação da eficácia e segurança, bem como complicações graves da AR ou doença em fase muito avançada (classe IV) também foram considerados critérios de exclusão.

Durante o estudo, os pacientes mantiveram o tratamento medicamentoso prévio estável e foi permitido o uso de analgésicos (paracetamol) para dor. Infiltrações intra-articulares ou outros procedimentos terapêuticos, tais como fisioterapia e cirurgias corretivas, não foram permitidas.

11.2.2. Procedimentos

Após preencherem os critérios de elegibilidade, os pacientes foram randomizados para o grupo verdadeira acupuntura (AC) ou falsa acupuntura (falsaAC) através de números gerados randomicamente pelo computador. Desde então, os pacientes receberam um total de 10 sessões de AC ou falsaAC, divididas em 2 sessões semanais, por 5 semanas consecutivas.

Quatro avaliações foram feitas como abaixo:

Visita 1: avaliação basal, antes da 1ª sessão;

Visita 2: após a 5ª sessão;

Visita 3: após a 10^a (última) sessão;

Visita 4: 1 mês após a última sessão.

A avaliação inicial constou de: identificação do paciente; idade; tempo de evolução da doença; medicações concomitantes em uso e duração da rigidez matinal articular em minutos (anexo2); preenchimento do HAQ, validado para a língua portuguesa (31), e VAS dor pelo paciente; contagem do número das articulações dolorosas (máximo de 68) (32) e edemaciadas (máximo de 66), preenchimento da avaliação global da atividade da doença pelo médico (33). Nesta ocasião foram fornecidos 100 comprimidos de paracetamol de 500 mg para cada paciente. As avaliações subseqüentes constaram do preenchimento do mesmo protocolo acima descrito e do questionário de avaliação global do tratamento, pelo médico e pelo paciente. O *Disease Assessment Score* (DAS), uma escala que quantifica a atividade da AR (34), foi calculado em todas as visitas. Amostras de sangue foram coletadas na visita 1, visita 3 e visita 4, e mensurados os marcadores inflamatórios da fase aguda (velocidade de sedimentação globular – VSG – e a proteína C reativa – PCR) no laboratório do Serviço de Patologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, conforme rotinas e controles de qualidade descritos e documentados.

Todas as avaliações foram realizadas no ambulatório de Artrite Reumatóide do Serviço de Reumatologia do HCPA, por médico reumatologista e acadêmica de medicina treinada, ambos cegos quanto ao grupo de alocação do paciente.

11.2.3. Tratamentos

Para o grupo controle optou-se pelo modelo da falsaAC proposto por Vincent e Lewith (35), com estímulo mínimo das agulhas e inserção em sítios distantes dos acupontos descritos classicamente. Além disso, utilizamos um menor tempo de inserção e número de agulhas.

A médica acupunturista manteve-se cega quanto ao exame físico, exames laboratoriais e avaliação de eficácia dos tratamentos, mas, como executora dos protocolos, sabia qual o grupo em que cada paciente estava inserido. Durante os procedimentos ela manteve mínimo contato verbal com os pacientes.

Conforme orientações para estudos envolvendo acupuntura (36, 37), segue abaixo detalhamento do protocolo terapêutico utilizado:

Grupo AC: Utilizamos o protocolo de Stux (38) modificado, com pontos locais e distais às articulações. Agulhas de AC estéreis, com diâmetro de 0.25 x 40 mm, foram inseridas e estimuladas manualmente com produção da sensação “de Qi” logo após o início da sessão. O tempo de tratamento foi de 20 minutos com o paciente em decúbito dorsal, e 20 minutos em decúbito ventral. Foram usados os seguintes pontos: EX 1, PC6, IG4, EX 28, CV 12, CV 6, ST 36, SP 6, LV 3, quando posicionados em decúbito dorsal, e UB 20, UB 22, UB 23, GV 4, GV 14, UB 11 e UB60, quando em decúbito ventral.

Grupo falsaAC: Os pontos usados neste grupo distaram dos acupontos clássicos de AC e tiveram inserção mínima das agulhas de até 2 mm, para que não houvesse estímulo cutâneo importante. Agulhas 15 x 0,25 mm foram inseridas com o auxílio de um mandril. Os pacientes permaneceram por 10 minutos em decúbito dorsal, recebendo falsaAC nos pontos a seguir: no dorso da mão, entre o LI4 e o 3^o metacarpiano, na região frontal, 2 cm acima do EX1, no dorso do pé, entre o LR3 e o SP3; então e 10 minutos em decúbito ventral, com

falsaAC nos pontos 2 cm lateral ao GV 14; na região lombar, aproximadamente 8 cm (medida da articulação interfalangeana do polegar) lateral ao BL 23 e sobre o tendão Aquileu. Não houve estimulação manual ou produção da sensação “*de Qi*”.

A assepsia do local de inserção foi feita com álcool a 70%. Após o uso individual de cada sessão as agulhas foram armazenadas em tubos de ensaio e esterilizadas em peróxido de hidrogênio, conforme as normas vigentes da Comissão de Infecção Hospitalar do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Estes procedimentos foram comuns a ambos os grupos.

A segurança foi monitorada através de exame físico e coleta de exames laboratoriais a cada visita. A ocorrência de eventos adversos foi documentada no prontuário dos pacientes.

11.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Devido à ausência de estudos prévios em pacientes com AR utilizando desenho e protocolo de AC e similares aos empregados neste trabalho, não foi possível estimar precisamente o tamanho da amostra e calcular o poder do estudo *a priori*. Desta forma, decidiu-se realizar um estudo com 20 pacientes em cada grupo, número intermediário aos dois ensaios clínicos randomizados descritos na literatura (28, 29).

O desfecho primário foi a proporção de pacientes que atingiram resposta clínica de pelo menos 20%, conforme definido pelos critérios do Colégio Americano de Reumatologia (ACR 20) (39). Estes critérios requerem a melhora de no mínimo 20% na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e em 3 ou mais das seguintes variáveis: avaliação da resposta ao tratamento pelo médico e pelo paciente, intensidade da dor, escore HAQ e VSG. O DAS e a melhora a partir do estado basal destas variáveis foram os desfechos secundários.

Uma análise de intenção-de-tratamento de todos os pacientes foi realizada. Os parâmetros contínuos de eficácia foram avaliados pelos testes t ou teste de Wilcoxon para duas amostras. As diferenças basais, efeitos centrais ou outros fatores prognósticos ou discrepantes, foram analisados pela ANOVA, se necessário. Os intervalos de confiança de 95%, para as diferenças entre os tratamentos, foi cotado para cada ponto terminal da eficácia. Teste do Qi-quadrado foi utilizado para o desfecho de melhora conforme o ACR20, com as correções apropriadas.

11.5. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo de Pós-graduação e Pesquisa do HCPA.

11.6. RESULTADOS

11.6.1. Perfil da Amostra

Sessenta e sete pacientes com artrite reumatóide foram recrutados e, após a aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão, 20 pacientes foram randomizados para o grupo verdadeira acupuntura (AC) e 20 pacientes randomizados para o grupo falsa acupuntura (falsaAC). Quatro pacientes do grupo AC e seis do grupo falsaAC retiraram-se do estudo antes do seu término, o que não representou diferença estatística significativa (figura 1).

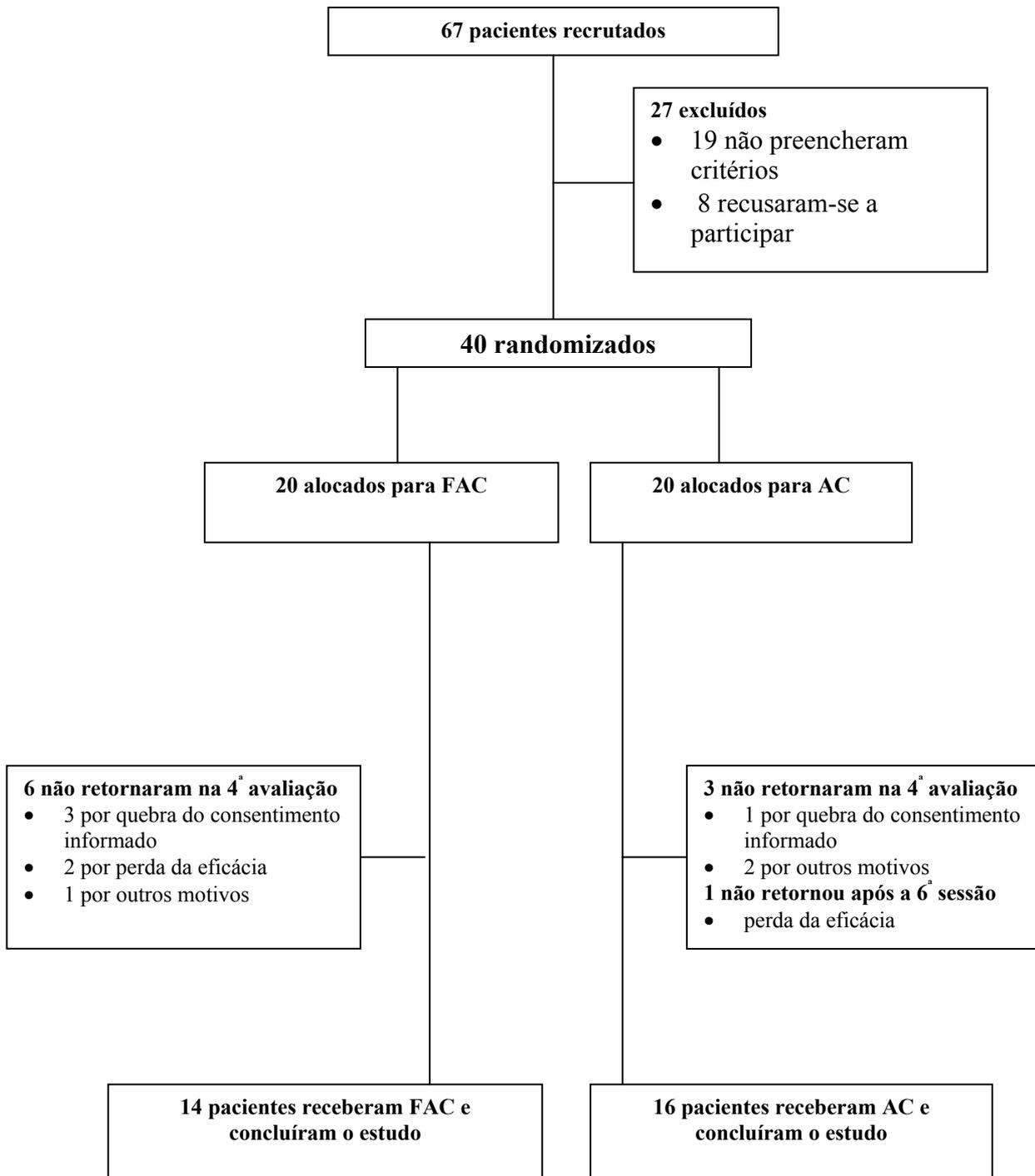


Figura 1: Perfil da Amostra

11.6.2. Características Basais

Não houve diferença estatística quanto às características basais entre os grupos AC e falsaAC. A tabela 1 sumaria as informações basais.

Tabela 1: Características Clínicas Basais

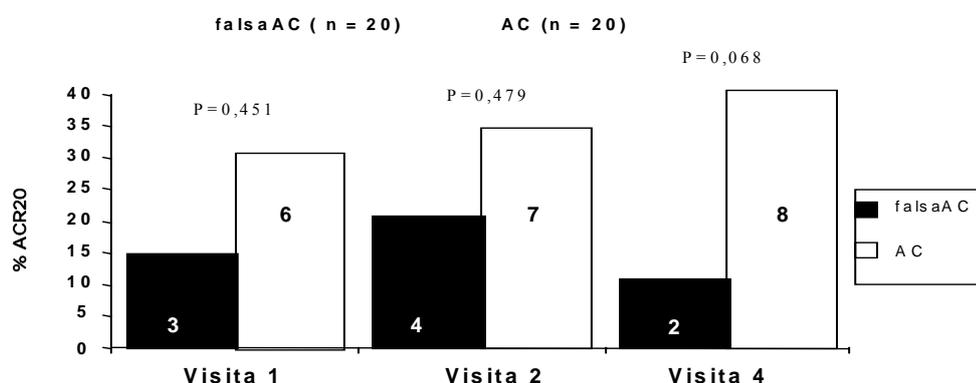
	falsaAC (n=20)	AC (n=20)	p
Demografia			
Idade *	46,5 (9,9)	53,1 (12,44)	0,071
Mulheres *	20 (100%)	17 (85%)	0,231
Duração da doença (anos)**	10 (7 a 15)	13 (8 a 16)	0,495
Medicações em uso			
AINE*	15 (78,9%)	12 (60%)	0,350
Prednisona*	10 (52,6%)	13 (65%)	0,646
DMARD*	18 (94,7%)	17 (85%)	0,605
MTX*	15 (75%)	17 (85%)	0,695
SSZ*	2 (10%)	1 (5%)	1,000
Hidroxicloroquina*	6 (30%)	6 (30%)	1,000
Leflunomide*	2 (10%)	1 (5%)	1,000
Características clínicas			
DAS*	4,96 (1,35)	5,26 (1,54)	0,510
Articulações dolorosas*	28,50 (18,07)	36,25 (21,83)	0,229
Articulações edemaciadas*	13,55 (9,06)	12,6 (7,67)	0,722
HAQ*	1,46 (0,73)	1,42 (0,57)	0,835
VAS dor*	6,62 (2,65)	6,38 (2,59)	0,774
Rigidez matinal (minutos) **	60 (30 a 120)	60 (30 a 143)	0,835
Atividade da doença (médico) ** £	2 (1 a 3)	2 (2 a 3)	0,327
Marcadores Inflamatórios			
VSG*	34,63 (20,97)	42,20 (23,41)	0,295
PCR **	9,59 (2,26 a 17,92)	11,6 (1,5 a 25,98)	0,640

AINE = anti-inflamatório não esteróide; DMARD = droga anti-reumática modificadora da doença; MTX = metotrexate; SSZ = sulfassalazina; DAS = *Disease Activity Score*; HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; VAS dor = Escala Visual Analógica para dor; VSG = velocidade de sedimentação globular; PCR = proteína C reativa. *média (desvio padrão) (teste t); **mediana (percentil 25 - percentil 75) (teste de *Mann-Whitney*); % = porcentagem da variável dentro de cada grupo; £ = Escala de Likert com 5 pontos, onde 0 (muito bom), 1 (bom), 2 (regular), 3 (ruim) e 4 (muito ruim).

11.6.3. Eficácia Clínica

11.6.1. Desfecho Primário

ACR20: Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número de pacientes que atingiram o ACR20 nas reavaliações da 5^a e 10^a sessões, e 1 mês após o término dos protocolos. Nesta última avaliação (visita 4) houve tendência à significância para o grupo AC, onde 40% (8 pacientes) do grupo preencheram os critérios do ACR20 contra 10% (2 pacientes) do grupo falsaAC, com $p = 0,068$ pelo teste de Qi-Quadrado com correção de Yates.



falsaAC = grupo falsa acupuntura; AC = grupo verdadeira acupuntura; visita 2 = avaliação após a 5^a sessão dos protocolos; visita 3 = avaliação após a 10^a e última sessão dos protocolos; visita 4 = avaliação após 1 mês do fim dos protocolos; % que atingiu o ACR20 = porcentagem de pacientes que atingiu 20% de melhora nas variáveis do *American College of Rheumatology* (ACR); n° nos blocos = n° de pacientes que atingiu o ACR20 em cada visita.

Figura 2: Porcentagem de Pacientes que Atingiram o ACR20

11.6..2. Desfechos Secundários

11.6.3.2.1. Alteração das Médias desde as Características Basais

A diferença entre as médias dos valores basais e o fim do tratamento (visita 3, após a 10^a sessão) são mostradas na Tabela 2. Não houve diferença significativa das características basais quanto ao DAS, número de articulações dolorosas e edemaciadas, nível funcional (HAQ), quantificação da dor (VAS dor), tempo de rigidez matinal, VSG e PCR. A avaliação global da atividade da doença pelo médico apresentou diferença estatística significativa no grupo AC, quando comparado ao grupo falsaAC ($p < 0,001$), bem como tendência a um melhor efeito na avaliação global da reação ao tratamento pelo médico ($p = 0,072$).

Tabela 2: Alteração das Médias desde as Características Basais (até a visita 3)

	falsaAC	AC	p
Características clínicas			
DAS*	-0,24 (0,63)	-0,61 (0,86)	0,129
Articulações dolorosas*	-2,45 (9,63)	-8,35 (14,88)	0,145
Articulações edemaciadas*	-1,4 (5,42)	-2,65 (6,45)	0,511
HAQ*	-0,28 (0,48)	-0,44 (0,56)	0,317
VAS dor*	-1,46 (2,40)	-2,24 (3,72)	0,421
Rigidez matinal (min)**	0 (-30 a 0)	-30 (-57,5 a 0)	0,149
Efeito do tratamento			
Médico**	0 (0 a 1)	1(0 a 2)	0,072
Paciente**	0 (-0,75 a 0,75)	0,5 (0 a 1)	0,102
Atividade da doença			
Médico**	0 (0 a 0)	-1 (-2 a -1)	<0,001
Marcadores inflamatórios			
VSG**	3 (-8 a 10)	0 (-5,75 a 2)	0,206
PCR**	0 (-6,19 a 3,34)	-2,58 (-5,53 a 0,6)	0,714

FAC = grupo falsa acupuntura; AC = grupo verdadeira acupuntura; DAS = *Disease Activity Score*; HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; VAS dor = Escala Visual Analógica para Dor; VSG = Velocidade de Sedimentação Globular; PCR = Proteína C Reativa; *média (desvio padrão) com p calculado pelo teste t; **mediana (percentil 25 - percentil 75) com p calculado pelo teste de *Mann-Whitney* .

11.6.3.2.2. Evolução dos Desfechos Secundários

As figuras 3 a 13 representam a evolução das médias/medianas para cada variável secundária durante o estudo. A Tabela 3 apresenta a evolução das médias e medianas de cada desfecho secundário no fim dos tratamentos.

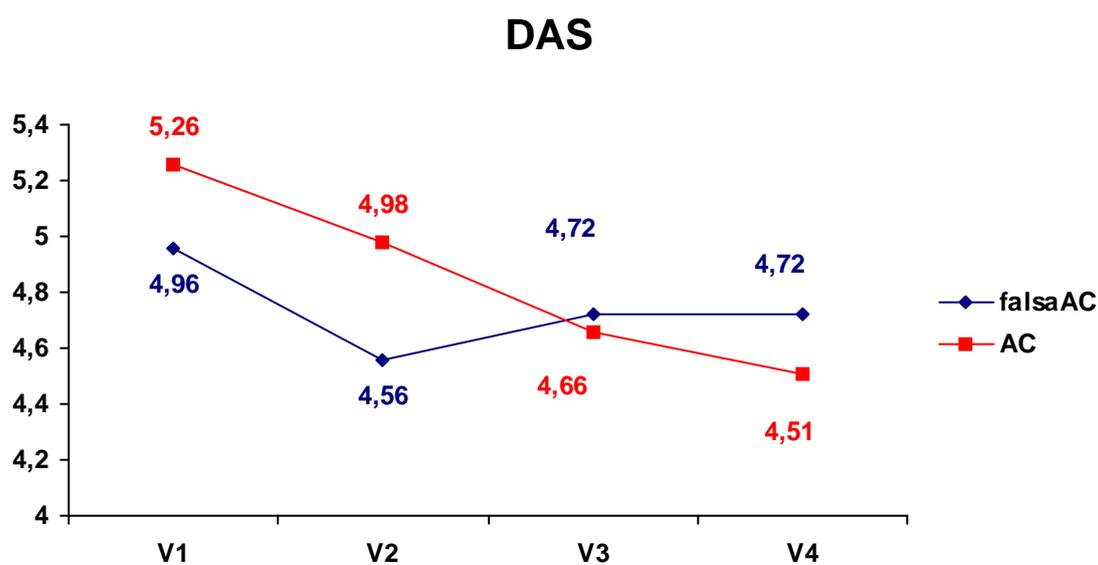


Figura 3: DAS = *Disease Assessment Score*; V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura.

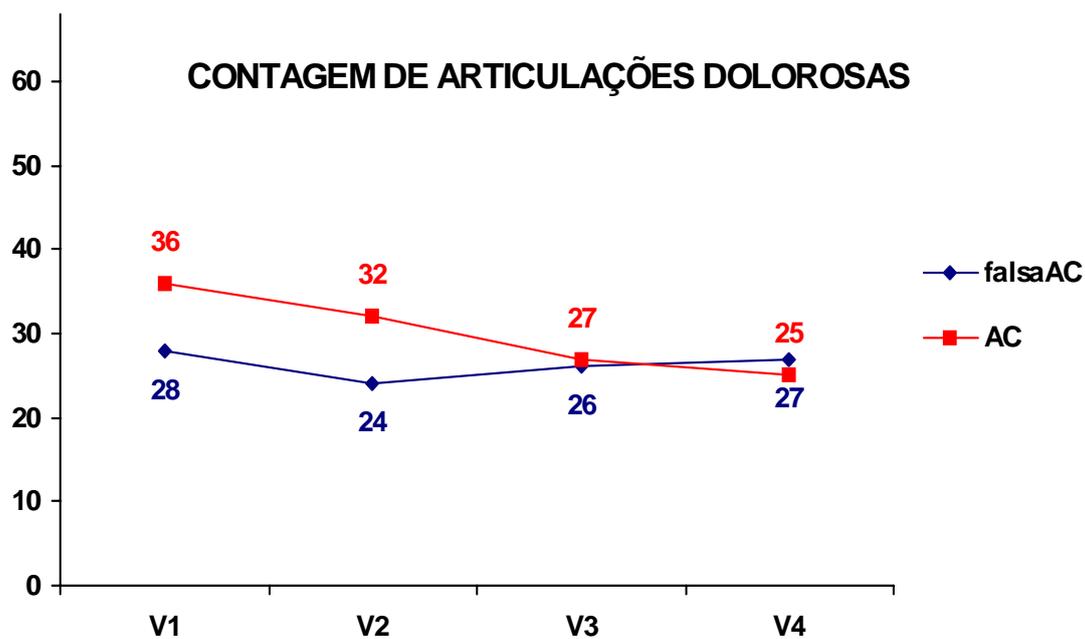


Figura 4: Contagem de Articulações Dolorosas (0 – 68); V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura.

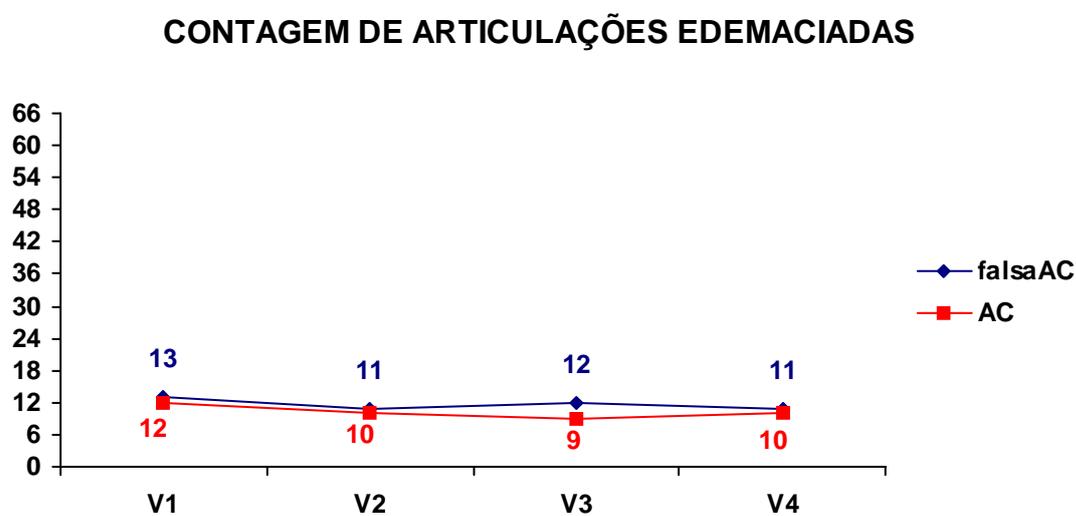


Figura 5: Contagem de Articulações Edemaciadas (0 – 66); V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura.

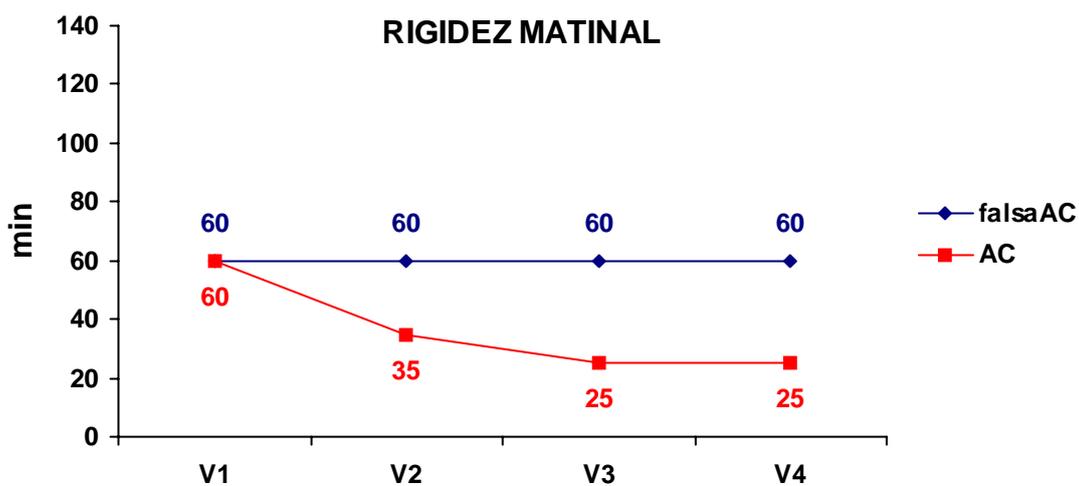


Figura 6: Rigidez Matinal (duração em minutos); V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura.

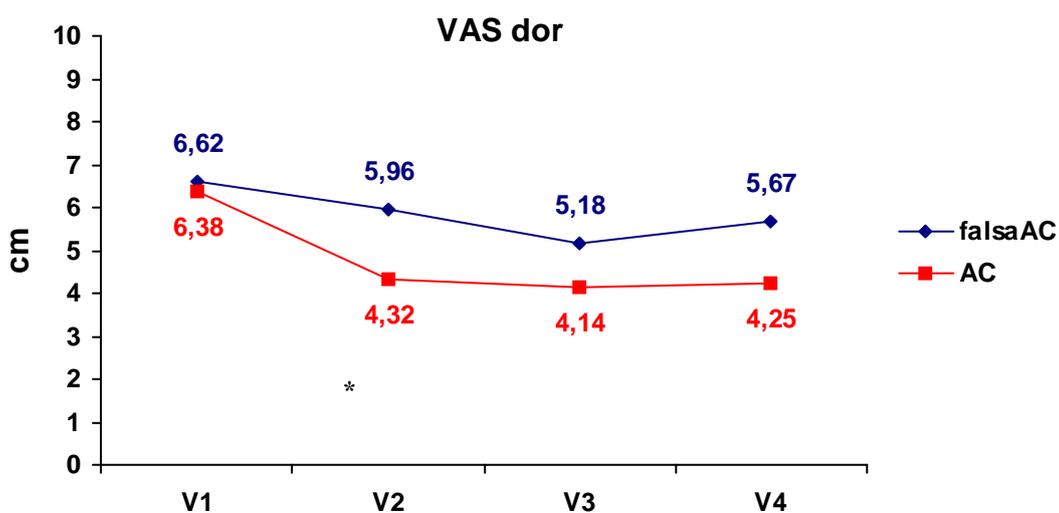


Figure 7: VAS dor = Escala Analógica Visual para Dor (duração de 0 = sem dor a 10 = pior dor possível); * $p = 0,079$; V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura.

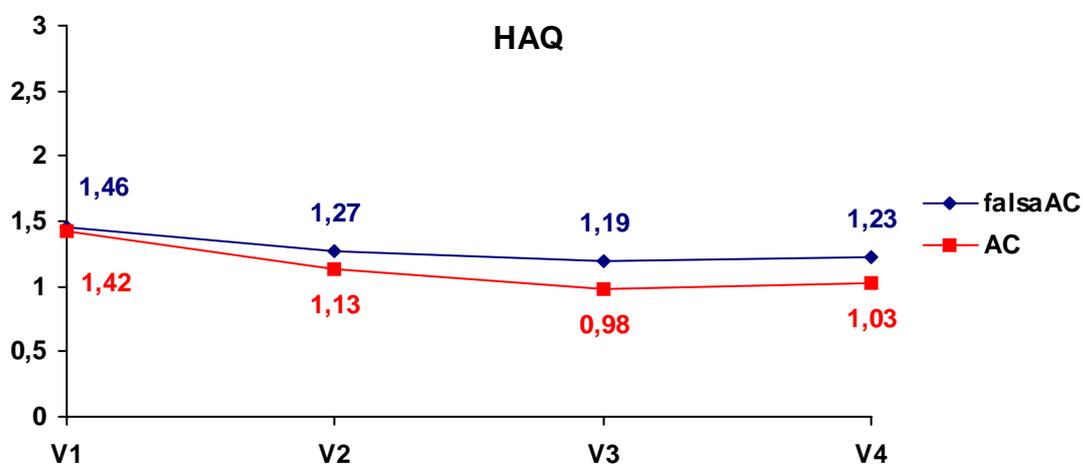


Figura 8: HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura

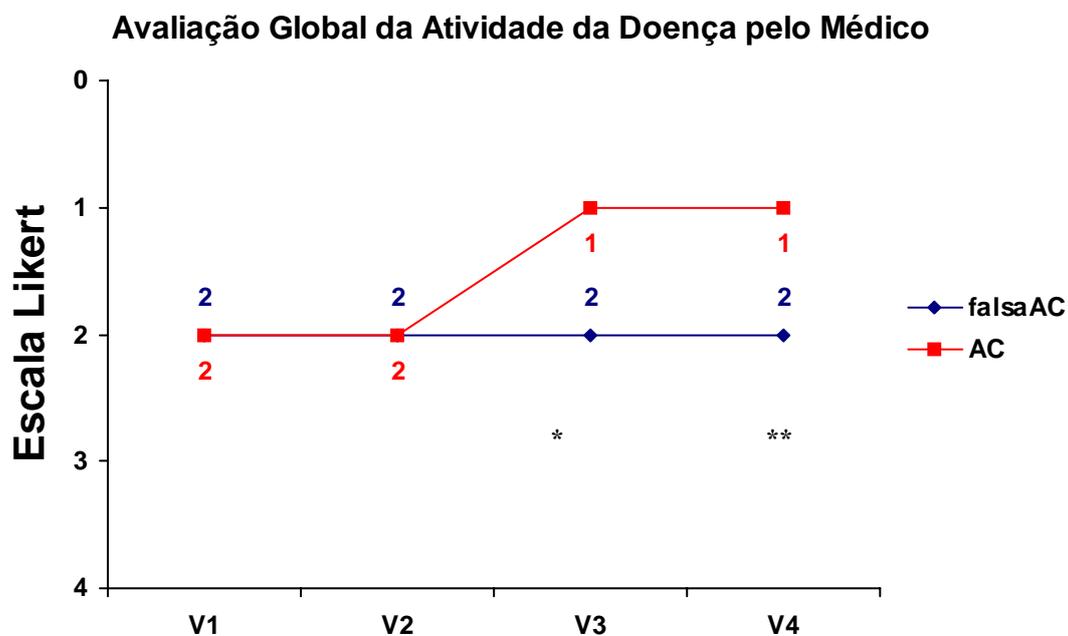


Figura 9: Avaliação Global da Atividade da Doença pelo Médico; * $p = 0,011$, ** $p = 0,030$; V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura; escala Likert com 5 pontos (0 = ótimo, 1 = bom, 2 = regular, 3 = ruim, 4 = muito ruim).

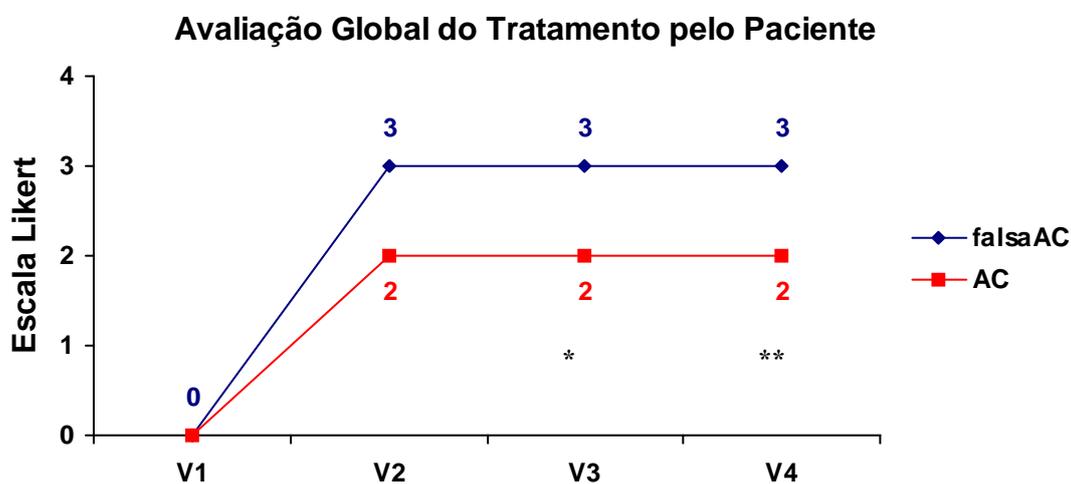


Figura 10: Avaliação Global do Tratamento pelo Paciente; * $p = 0,003$, ** $p = 0,015$; V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura; escala Likert com 5 pontos (0 = nenhum efeito, 1 = efeito pobre, 2 = efeito regular, 3 = efeito bom, 4 = efeito muito bom).

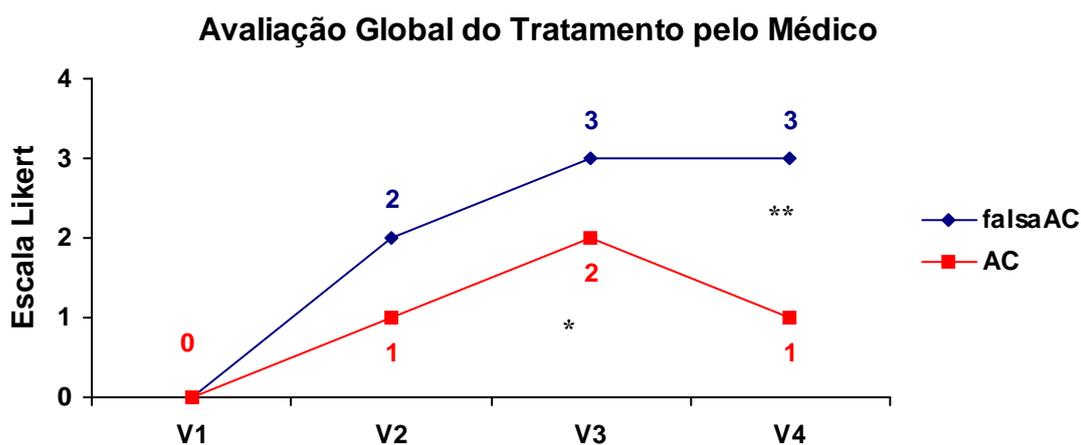


Figura 11: Avaliação Global do Tratamento pelo Médico; * $p = 0,012$, ** $p = 0,007$; V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura; escala Likert com 5 pontos (0 = nenhum efeito, 1 = efeito pobre, 2 = efeito regular, 3 = efeito bom, 4 = efeito muito bom).

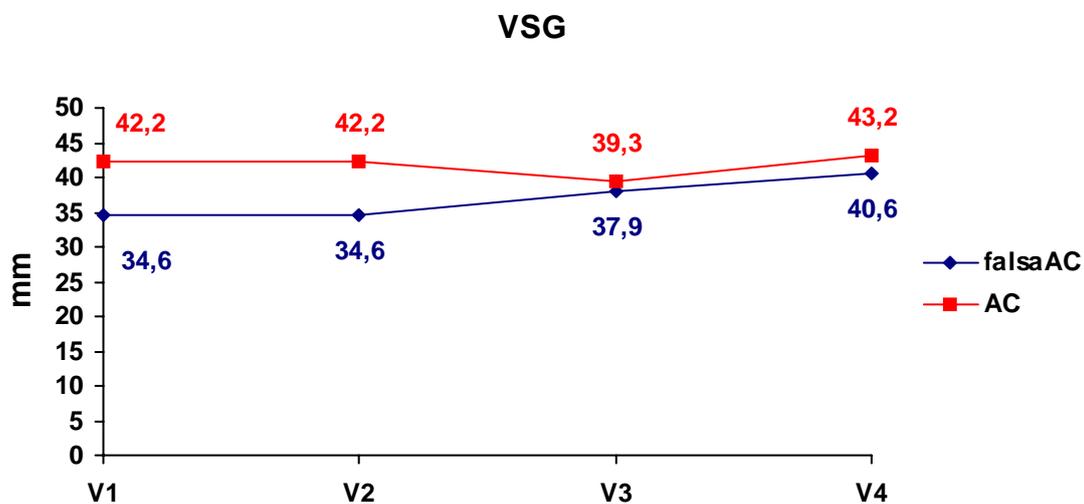


Figura 12: VSG = Velocidade de Sedimentação Globular; V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura.

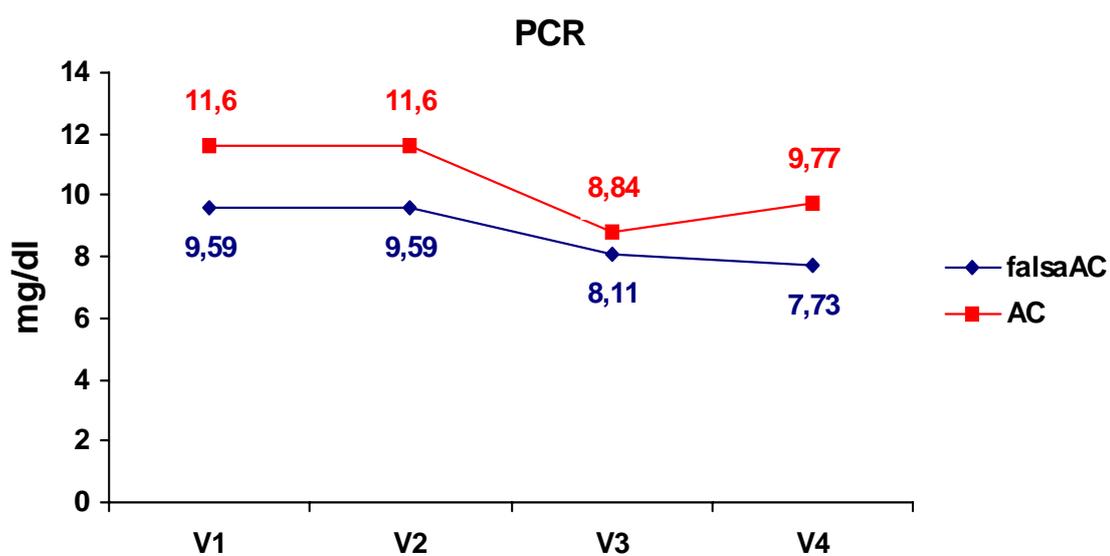


Figura 13: PCR = Proteína C Reativa; V1 = visita 1, V2 = visita 2, V3 = visita 3, V4 = visita 4; falsaAC = grupo falsa acupuntura, AC = grupo verdadeira acupuntura.

Tabela 3: Diferenças dos Desfechos Secundários entre os Grupos

	falsaAC	AC	p
Características clínicas			
DAS*	4,72 (1,46)	4,66 (1,17)	0,875
Articulações dolorosas (até 68)*	26 (18)	27 (21)	0,767
Articulações edemaciadas*	12 (8)	10 (6)	0,363
HAQ*	1,19 (0,74)	0,98 (0,56)	0,312
VAS dor*	5,19 (2,76)	4,14 (2,99)	0,259
Rigidez matinal (min)**	60 (15 – 120)	25 (0 – 120)	0,258
Efeito do tratamento			
Médico**	2 (1 – 2)	3 (1 – 3)	0,012
Paciente**	2 (1 – 3)	3 (2 – 3)	0,003
Atividade da doença			
Médico**	2 (1 – 2)	1(0 – 1)	0,011
Marcadores inflamatórios			
VSG**	37,95 (23,19)	39,30 (24,11)	0,858
PCR**	8,11 (1,5 – 15,55)	8,84 (3,93 – 20,88)	0,445

Visita 3 = avaliação feita após a 10^a e última sessão de tratamento; FAC = grupo falsa acupuntura; AC = grupo verdadeira acupuntura; DAS = *Disease Activity Score*; HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; VAS dor = Escala Visual Analógica para dor (graduação de 0 = sem dor a 10 = pior dor possível); VSG = Velocidade de Sedimentação Globular; PCR = Proteína C Reativa; *média (desvio padrão) com p calculado pelo teste t; **mediana (percentil 25; percentil 75) com p calculado pelo teste de Mann-Whitney .

11.6.3.2.3. Comparação dos Desfechos Secundários Intra-Grupo

Quando comparados dentro de cada grupo, alguns desfechos apresentaram melhora significativa entre a visita basal e a 10^a e última sessão somente no grupo verdadeira acupuntura: DAS (p = 0,032), HAQ (p = 0,002), VAS dor (p = 0,014), avaliação do efeito do tratamento pelo paciente (p = 0,011) e pelo médico (p = 0,002) e avaliação médica da atividade da doença (p < 0,001). Ainda neste grupo, 1 mês após o fim dos protocolos (visita 4) em relação ao basal, a contagem do número de articulações dolorosas (máximo de 68) teve tendência à redução (p = 0,077) e o tempo de rigidez matinal diminuiu significativamente (p = 0,003).

11.6.4. Segurança

Nenhum evento adverso sério foi observado durante o estudo. Uma paciente do grupo da verdadeira acupuntura teve quadro auto-limitado de lombalgia.

11.7. DISCUSSÃO

Este ensaio clínico randomizado e controlado por placebo foi o primeiro a tentar avaliar o uso da acupuntura no tratamento adjunto da artrite reumatóide utilizando-se de um protocolo terapêutico mais amplo, com maior duração, maior número de acupontos e tempo de permanência de inserção das agulhas. Estudos anteriores (28, 29) empregaram protocolos de acupuntura mais limitados, com máximo de 3 pontos, o que pode ser considerado insuficiente para tratar a artrite reumatóide, tendo em vista a natureza sistêmica e de alto grau de complexidade desta doença.

O ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de Man e Baragar (28) comparou eletro-acupuntura (EAC) ou falsa eletro-acupuntura (falsaEAC) em 20 pacientes portadores de AR soro positiva com atividade predominante em ambos os joelhos, caracterizada por sinais flogísticos locais. O grupo EAC (n = 10) constou do uso de 3 acupontos em um dos joelhos, enquanto que no grupo falsaEAC (n = 10) as agulhas foram colocadas em locais distantes destes pontos clássicos, conforme a literatura Chinesa. Em ambos os grupos as agulhas foram eletro-estimuladas durante 15 min e o joelho contralateral acometido foi infiltrado com 50 mg de hidrocortisona. As intervenções foram feitas apenas uma vez e no mesmo dia. A avaliação, feita por profissional cego quanto ao grupo de cada paciente, ocorreu 24 h após o tratamento, semanalmente por 4 semanas e mensalmente por 3 meses; e constaram da evidência qualitativa de inflamação, indicada pela presença ou não de

sinais flogísticos nos joelhos e de uma escala graduada de 0-4 para dor com o paciente em repouso, durante a flexão e extensão do joelho, à descarga de peso sobre os membros e ao deambular. No grupo EAC houve melhora de 90% da dor até o 3^o mês do tratamento, enquanto que no grupo falsaEAC, apenas 10% reportou melhora desta variável. Os sinais inflamatórios não demonstraram diferença significativa entre os grupos. A interpretação dos resultados deste estudo é limitada devido ao tamanho da amostra; ao fato do tratamento ter sido realizado apenas em uma articulação e por apenas uma sessão; ao uso concomitante de hidrocortisona intra-articular no joelho contralateral, com potencial absorção sistêmica e servindo como fator de confusão; e por causa da ausência de descrição e análise estatística das características basais, tais como a presença de outras articulações com sinais inflamatórios e o uso de outros tratamentos concomitantes.

Em 1999, David e Townsend (29) randomizaram 56 pacientes portadores de AR, em um desenho duplo-cego e cruzado, para avaliar o efeito da AC como tratamento adjunto. O tratamento medicamentoso de base não variou nos 3 meses que precederam o estudo. Os pacientes receberam 5 sessões, uma por semana, de verdadeira acupuntura (grupo AC) ou falsa (grupo falsaAC) em um único acuponto (LR 3). Cinco avaliações foram feitas e incluíam dosagem de marcadores inflamatórios; escala visual analógica para dor e para avaliação global da doença pelo paciente; contagem de 28 articulações edemaciadas e dolorosas; número de comprimidos de analgésico usados diariamente; determinação do grau funcional pelo *Health Assessment Questionnaire* (HAQ), e índice modificado do escore de atividade da doença (DAS). Não houve diferença significativa entre os grupos em qualquer uma das variáveis. Embora este estudo tenha sido desenvolvido com metodologia adequada quanto às avaliações (40), a interpretação dos resultados pode ter sido limitada pelo protocolo de tratamento empregado. O uso da AC em apenas um acuponto (LR 3) e com tempo de retenção das agulhas por 4 minutos pode ter sido insuficiente para se esperar uma boa resposta

terapêutica nesta doença sistêmica. Segundo os princípios da medicina oriental e estudos neurofisiológicos com acupuntura, um aumento do efeito analgésico pode ser conseguido com a permanência das agulhas inseridas por um tempo de 30-50 min (19). Em condições crônicas o tratamento pode durar de 45-60 min por sessão, com a possibilidade de uso de mais agulhas do que o convencional e a combinação dos pontos deve incluir pontos locais nas articulações acometidas, além de pontos distais e dorsais(36, 40, 41). Os próprios autores do estudo afirmaram, na introdução do artigo, que este ponto tinha sido usado com efetividade em estudos sobre enxaqueca e febre do feno, mas não para o tratamento da AR.

Em nosso estudo, observamos uma tendência de melhora nas diversas variáveis estudadas e uma melhora significativa da avaliação global da atividade da doença pelo médico e da avaliação global do tratamento pelo médico e pelo paciente no grupo AC. Mais pacientes do grupo AC atingiram o critério de melhora ACR20, o desfecho primário deste estudo, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. Essa observação poderia ser explicada pelo tamanho da amostra, a seleção dos pacientes, a escolha do grupo placebo e/ou pelo protocolo de acupuntura utilizado.

O tamanho da amostra, com 20 pacientes em cada grupo, foi estabelecido com um número intermediário aos dois ensaios clínicos randomizados descritos na literatura (28, 29), provavelmente limitando o poder do estudo para demonstrar um efeito clínico da AC. Além disso, cada grupo apresentou perdas no decorrer do estudo(4 no grupo AC e 6 no grupo falsaAC). Quando comparados os grupos sem a “intenção-de-tratar”, o grupo AC atingiu diferença estatística na maioria das variáveis.

A seleção dos pacientes foi baseada na avaliação clínica pelo médico reumatologista, que identificava a necessidade do reajuste medicamentoso independente da presença de critérios objetivos pré-estabelecidos. Desta forma, após a avaliação padronizada do estudo,

alguns pacientes incluídos em ambos os grupos apresentaram baixa atividade da doença (DAS), o que pode ter contribuído para a diminuição do poder do estudo em detectar o efeito da intervenção.

Existe grande controvérsia quanto ao melhor tratamento controle para estudos avaliando a eficácia da acupuntura. O uso de falsa acupuntura conforme descrito por Vincent (35), através da inserção superficial (1 a 2 mm) das agulhas e em pontos fora dos descritos classicamente, foi escolhido pela sua acessibilidade, por parecer-nos mais semelhante à verdadeira acupuntura e também por conferir maior credibilidade ao paciente. Além disso, diminuimos o número de agulhas e o seu tempo de inserção, visando restringir a ação deste procedimento sobre o sistema modulatório da dor. O modelo de agulha placebo de Streitberger (42), cujo dispositivo plástico fixa a agulha e impede sua penetração na pele, pareceu-nos interessante, mas ainda não está comprovado como técnica mais adequada de placebo para estudos com AC (43).

Mesmo com o cuidado de uma mínima inserção da agulha, sem estímulo que produzisse a sensação “*de Qi*” e permanência menor do que o tempo preconizado, o controle inibitório doloroso difuso ou contra-irritativo (21, 44) poderia ter sido ativado e induzido a um efeito analgésico no grupo falsa acupuntura, como reportado em outros estudos clínicos envolvendo dor ser um dos efeitos envolvidos na produção de analgesia também no grupo falsa acupuntura, conforme relatado em outros ensaios clínicos envolvendo acupuntura e dor (45, 46).

Apesar de acreditarmos que o protocolo da verdadeira acupuntura escolhido para o nosso estudo tenha sido mais adequado do que aqueles dos ensaios clínicos prévios, o uso das agulhas com estimulação manual limitada ao início do procedimento pode ter diminuído a eficácia do grupo acupuntura, quando comparada ao grupo falsa acupuntura. Existem

evidências sugerindo que uso da eletro-acupuntura (EAC) experimentalmente apresentam maior efetividade, quando comparada à acupuntura sem estimulação contínua (47). Talvez a artrite reumatóide, por ser uma doença sistêmica e de complexa forma de tratamento, necessite de um maior e mais contínuo estímulo pelas agulhas.

Nosso estudo apresentou melhora significativa no grupo acupuntura, quando comparado ao grupo falsa-acupuntura, na avaliação do médico e do paciente quanto à atividade da doença e efeito do tratamento. A avaliação intra-grupo demonstrou diferença significativa em vários desfechos, o que nos faz supor que a acupuntura possa ter algum efeito benéfico nos pacientes portadores de artrite reumatóide. Por outro lado, não houve diferença ou tendência a melhora na contagem das articulações edemaciadas e nos marcadores inflamatórios (VSG e PCR). Esta observação sugere que a acupuntura não tenha efeito antiinflamatório importante na AR, e que sua eficácia clínica seja restrita a uma ação analgésica, o que coincide com os achados nos estudos de Man e David descritos acima. Contudo, há evidências publicadas da ação anti-inflamatória da AC e, outras doenças, tais como a asma (48). Estudos adicionais com AR são necessários para melhor discutirmos este capítulo.

11.8. CONCLUSÃO

Não houve diferença entre os grupos de acupuntura e falsa acupuntura quanto ao número de pacientes que atingiram o ACR20, em nenhum dos momentos do estudo.

No grupo verdadeira acupuntura houve melhora significativa nos desfechos de avaliação global da atividade da doença pelo médico e reação ao tratamento pelo médico e pelo paciente. Além disso, na visita 3 (avaliação após o 10^o e último tratamento), este grupo demonstrou resultados favoráveis na maioria das variáveis (DAS, HAQ, EVA para dor, rigidez matinal, avaliação global da atividade da doença e efeito do tratamento pelo médico e paciente) em relação às características basais. Não houve efeito detectável da AC sobre a contagem de articulações dolorosas e os marcadores inflamatórios sorológicos.

Nossa interpretação destes achados é que a ausência de melhora significativa no desfecho primário entre as intervenções poderia estar relacionada principalmente ao pequeno tamanho da amostra. Baseados nas observações deste estudo, agora podemos estimar que uma amostra de 40 pacientes em cada grupo seria necessária para um poder de 85% detectar uma diferença no desfecho ACR20. Considerando as limitações atuais no tratamento da AR, especialmente a toxicidade a longo prazo dos tratamentos modificadores do curso da doença e sua resposta incompleta freqüente, acreditamos que estudos adicionais sobre o uso da AC como tratamento adjuvante nesta doença são necessários.

10.9.BIBLIOGRAPHY

1. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27(8):864-72.
2. Pincus T, Brooks RH, Callahan LF. Prediction of long-term mortality in patients with rheumatoid arthritis according to simple questionnaire and joint count measures. *Ann Intern Med* 1994;120(1):26-34.
3. van der Heijde DM. Joint erosions and patients with early rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1995;34 Suppl 2:74-8.
4. Eberhardt KB, Rydgren LC, Pettersson H, Wollheim FA. Early rheumatoid arthritis--onset, course, and outcome over 2 years. *Rheumatol Int* 1990;10(4):135-42.
5. Cash JM, Klippel JH. Second-line drug therapy for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1994;330(19):1368-75.
6. O'Dell JR. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;350(25):2591-602.
7. Kavanaugh A, Keystone EC. The safety of biologic agents in early rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(5 Suppl 31):S203-8.
8. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW, et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2004. *Ann Rheum Dis* 2004;63 Suppl 2:ii2-ii12.
9. NIH Consensus Conference. Acupuncture. *Jama* 1998;280(17):1518-24.
10. Scognamillo-Szabó M, Bechara G. Acupuntura: bases científicas e aplicações. *Ciência Rural (Santa Maria)* 2001;31(6):1091-9.
11. Wang KM, Yao SM, Xian YL, Hou ZL. A study on the receptive field of acupoints and the relationship between characteristics of needling sensation and groups of afferent fibres. *Sci Sin [B]* 1985;28(9):963-71.
12. Han Z, Jiang YH, Wan Y, Wang Y, Chang JK, Han JS. Endomorphin-1 mediates 2 Hz but not 100 Hz electroacupuncture analgesia in the rat. *Neurosci Lett* 1999;274(2):75-8.
13. Han JS. Acupuncture and endorphins. *Neurosci Lett* 2004;361(1-3):258-61.
14. Han JS, Ding XZ, Fan SG. Cholecystokinin octapeptide (CCK-8): antagonism to electroacupuncture analgesia and a possible role in electroacupuncture tolerance. *Pain* 1986;27(1):101-15.
15. Han JS, Xie GX. Dynorphin: important mediator for electroacupuncture analgesia in the spinal cord of the rabbit. *Pain* 1984;18(4):367-76.
16. Mayer DJ, Price DD, Rafii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res* 1977;121(2):368-72.
17. Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm* 2003;12(2):59-69.
18. Rossier J, French ED, Rivier C, Ling N, Guillemin R, Bloom FE. Foot-shock induced stress increases beta-endorphin levels in blood but not brain. *Nature* 1977;270(5638):618-20.
19. McLennan H, Gilfillan K, Heap Y. Some pharmacological observations on the analgesia induced by acupuncture in rabbits. *Pain* 1977;3(3):229-38.
20. Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull* 1992;29(5):617-34.

21. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain* 1979;6(3):283-304.
22. Dundee JW, Ghaly G. Local anesthesia blocks the antiemetic action of P6 acupuncture. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50(1):78-80.
23. Lao L, Bergman S, Langenberg P, Wong RH, Berman B. Efficacy of Chinese acupuncture on postoperative oral surgery pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(4):423-8.
24. Guerra de Hoyos JA, Andres Martin Mdel C, Bassas y Baena de Leon E, Vigara Lopez M, Molina Lopez T, Verdugo Morilla FA, et al. Randomised trial of long term effect of acupuncture for shoulder pain. *Pain* 2004;112(3):289-98.
25. He D, Veiersted KB, Hostmark AT, Medbo JI. Effect of acupuncture treatment on chronic neck and shoulder pain in sedentary female workers: a 6-month and 3-year follow-up study. *Pain* 2004;109(3):299-307.
26. Irnich D, Behrens N, Gleditsch JM, Stor W, Schreiber MA, Schops P, et al. Immediate effects of dry needling and acupuncture at distant points in chronic neck pain: results of a randomized, double-blind, sham-controlled crossover trial. *Pain* 2002;99(1-2):83-9.
27. Berman BM, Lao L, Langenberg P, Lee WL, Gilpin AM, Hochberg MC. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141(12):901-10.
28. Man SC, Baragar FD. Preliminary clinical study of acupuncture in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1974;1(1):126-9.
29. David J, Townsend S, Sathanathan R, Kriss S, Dore CJ. The effect of acupuncture on patients with rheumatoid arthritis: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(9):864-9.
30. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31(3):315-24.
31. Ferraz MB, Oliveira LM, Araujo PM, Atra E, Tugwell P. Crosscultural reliability of the physical ability dimension of the health assessment questionnaire. *J Rheumatol* 1990;17(6):813-7.
32. Ritchie DM, Boyle JA, McInnes JM, Jasani MK, Dalakos TG, Grieveson P, et al. Clinical studies with an articular index for the assessment of joint tenderness in patients with rheumatoid arthritis. *Q J Med* 1968;37(147):393-406.
33. Felson D, Anderson J, Boers GH, al. e. American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The committee on outcome measures in rheumatoid clinical trials. *Arthritis Rheum* 1995;36:729-740.
34. van Gestel AM, Prevoo ML, van 't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LB, van Riel PL. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39(1):34-40.
35. Vincent C, Lewith G. Placebo controls for acupuncture studies. *J R Soc Med* 1995;88(4):199-202.
36. White AR, Filshie J, Cummings TM. Clinical trials of acupuncture: consensus recommendations for optimal treatment, sham controls and blinding. *Complement Ther Med* 2001;9(4):237-45.
37. MacPherson H, White A, Cummings M, Jobst K, Rose K, Niemtzw R. Standards for reporting interventions in controlled trials of acupuncture: The STRICTA

recommendations. Standards for Reporting Interventions in Controlled Trials of Acupuncture. *Acupunct Med* 2002;20(1):22-5.

38. Pomeranz B, Stux G. Scientific basis of acupuncture. In: *Acupuncture: textbook and atlas*. Berlin: Springer-Verlag; 1987. p. 3-36.

39. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38(6):727-35.

40. Casimiro L, Brosseau L, Milne S, Robinson V, Wells G, Tugwell P. Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of RA. *Cochrane Database Syst Rev* 2002(3):CD003788.

41. Tukumachi E. Acupuncture and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(10):1153-4.

42. Streitberger K, Kleinhenz J. Introducing a placebo needle into acupuncture research. *Lancet* 1998;352(9125):364-5.

43. White P, Lewith G, Hopwood V, Prescott P. The placebo needle, is it a valid and convincing placebo for use in acupuncture trials? A randomised, single-blind, cross-over pilot trial. *Pain* 2003;106(3):401-9.

44. Levine JD, Gormley J, Fields HL. Observations on the analgesic effects of needle puncture (acupuncture). *Pain* 1976;2(2):149-59.

45. Dowson DI, Lewith GT, Machin D. The effects of acupuncture versus placebo in the treatment of headache. *Pain* 1985;21(1):35-42.

46. Leibing E, Leonhardt U, Koster G, Goerlitz A, Rosenfeldt JA, Hilgers R, et al. Acupuncture treatment of chronic low-back pain -- a randomized, blinded, placebo-controlled trial with 9-month follow-up. *Pain* 2002;96(1-2):189-96.

47. Thomas M, Lundberg T. Importance of modes of acupuncture in the treatment of chronic nociceptive low back pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38(1):63-9.

48. 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.

12. ANEXOS

CONSENTIMENTO INFORMADO:

Nome do paciente:

Prontuário:

Data:

TÍTULO: USO DA ACUPUNTURA NA ARTRITE REUMATÓIDE

PROTOCOLO: Você está convidado a participar de um estudo sobre acupuntura e seu efeito na artrite reumatóide. Por favor, leia o que está escrito a seguir e qualquer dúvida tire com o médico avaliador. Este estudo está sendo conduzido pelo Serviço de Reumatologia do HCPA.

O QUE É ACUPUNTURA? A acupuntura é uma técnica milenar chinesa que utiliza agulhas confeccionadas em aço, colocadas em pontos específicos do corpo. Estas agulhas estimulam os pontos a produzirem substâncias para o alívio da dor e, talvez, da inflamação da juntas.

POR QUE ESTE ESTUDO ESTÁ SENDO FEITO? Para avaliar o efeito da acupuntura na artrite reumatóide. Serão realizadas consultas médicas e exames sangue, conforme o seu atendimento usual no Hospital.

QUEM PARTICIPARÁ DO ESTUDO: você poderá participar do estudo se concordar e for portador de artrite reumatóide há mais de 6 meses, homem ou mulher de 18 à 75 anos, em tratamento com medicamentos, sem alterações nas doses no último mês, mantendo a atividade da doença (dor, calor, vermelhidão e inchaço articular); em uso de corticóide ou equivalente a até 15 mg de prednisona, o que será avaliado pelo médico examinador no início do estudo.

QUEM NÃO PARTICIPARÁ DO ESTUDO: você não participará se não quiser; se tiver alterações do tato nas extremidades; se fez cirurgia nas articulações comprometidas pela artrite; se estiver grávida ou amamentando; se for portador de outra doença grave que impossibilite você de comparecer às sessões; se estiver usando anticoagulantes ou presença de infecção; se tiver outra doença reumatológica além da artrite reumatóide; se tiver vício em drogas ou etilismo; se fez acupuntura previamente ao início do protocolo; se tiver medo de agulhas; se tiver complicações graves da artrite ou qualquer situação que o médico avaliador julgue difícil de impedir a mudança da medicação.

TÉCNICA UTILIZADA: Serão 5 semanas de estudo, com 10 sessões ao todo, 2 sessões por semana. Cada sessão durará em torno de 20-30 minutos de permanência das agulhas, sendo no primeiro momento, deitado de barriga para cima, com as agulhas na frente do corpo, e após, de barriga para baixo, com as agulhas nas costas. Todas as agulhas são retiradas no final de cada sessão. As agulhas são esterilizadas da mesma maneira que o equipamento de cirurgia. Antes de colocar as agulhas, a pele será limpa com álcool a 70%. Os pacientes serão divididos em 2 grupos: o grupo da acupuntura e o grupo placebo. Há estudos que demonstram que o uso de qualquer um destes métodos produzem o mesmo efeito no tratamento das doenças reumáticas. A acupuntura placebo é semelhante à técnica tradicional, também usa agulhas estéreis, mas os pontos são diferentes dos originalmente descritos.

COMPLICAÇÕES QUE PODEM OCORRER COM A ACUPUNTURA: infecções como furúnculos, por exemplo, são raras de ocorrer. Pode ocorrer um pouco de sangramento ou hematoma após a retirada das agulhas, mas normalmente é mínimo; dor e sensação de peso na colocação das agulhas, que deverá passar logo após; sono também.

OUTRAS INFORMAÇÕES: estes procedimentos serão realizados pela Dra. Simone Zanette, médica especialista em acupuntura, e qualquer complicação que ocorrer relacionada

ao procedimento, deve ser comunicada à ela pelo fone (51) 99673271 ou o endereço: Serviço de Fisiatria do HCPA. Você receberá acetaminofeno em comprimidos, durante o estudo, para ser tomado ao sentir dor. A quantidade da medicação será medida a cada reavaliação. Um médico reumatologista avaliará o(a) senhor(a) 4 vezes: no início do estudo, na 5ª sessão, após a última (10ª sessão) e 1 mês após o término do estudo. Este médico não saberá qual o grupo (acupuntura ou placebo) do paciente.

Após ter lido atentamente este documento, concordo em participar do estudo sobre os efeitos da acupuntura na artrite reumatóide.

Assinatura do paciente ou responsável:

Médica responsável pela pesquisa: Simone de Azevedo Zanette, telefone: 9967 3271/33168556.

FICHA DE AVALIAÇÃO

PROTOCOLO DE ACUPUNTURA COMO TRATAMENTO ADJUVANTE DA AR

Nome: _____ **prontuário:** _____

Visita: _____ **número do paciente:** _____ **data:** _____ **sexo:** _____

Duração da rigidez matinal: _____ minutos

Medicações em uso (tipo, dose e tempo de uso):

Corticóide:

Aine:

Acetaminofeno:

Outros:

Escala visual analógica de dor;

Avaliação global do estado da doença pelo médico e pelo paciente;

Contagem de articulações dolorosas (máximo de 68) e edemaciadas (máximo 64);

Avaliação de incapacidade funcional (“Health Assessment Questionnaire – HAQ”);

Reações adversas da acupuntura da 2^a visita em diante.

Exames (1^a, 3^a e 4^a visitas): VSG e PCR.

HEALTH ASSESSMENT QUESTIONNAIRE (HAQ)

Nome _____ Raça _____ Sexo: M F Idade _____ Anos
 Doença _____ Tempo De Doença _____ Tipo Funcional _____ Data ____/____/____

Você é capaz de:	Nível de dificuldade			
	Sem Qualquer	Com alguma	Com muita	Incapaz de fazer
vestir-se, inclusive amarrar cordões dos sapatos e abotoar suas roupas?	0	1	2	3
lavar sua cabeça e seus cabelos?	0	1	2	3
levantar de maneira ereta de uma cadeira de encosto reto e sem braços?	0	1	2	3
deitar-se e levantar-se da cama?	0	1	2	3
cortar um pedaço de carne?	0	1	2	3
levar à boca um copo ou uma xícara cheio de café, leite ou água?	0	1	2	3
abrir um saco de leite comum?	0	1	2	3
caminhar em lugares planos?	0	1	2	3
subir 5 degraus?	0	1	2	3
lavar e secar seu corpo após o banho?	0	1	2	3
tomar banho de chuveiro?	0	1	2	3
sentar-se e levantar-se do vaso sanitário?	0	1	2	3
levantar os braços e pegar um objeto de aproximadamente 2,5 Kg, que está posicionado pouco acima da cabeça?	0	1	2	3
curvar-se para pegar suas roupas no chão?	0	1	2	3
segurar-se em pé no ônibus ou metrô?	0	1	2	3
abrir potes ou vidros de conservas, que tenham sido previamente abertos?	0	1	2	3
abrir e fechar torneiras?	0	1	2	3
fazer compras nas redondezas onde mora?	0	1	2	3
entrar e sair de um ônibus?	0	1	2	3
realizar tarefas tais como usar a vassoura para varrer e rodo para água?	0	1	2	3

Escores dos componentes:

- Componente 1, questão 1 e 2 Maior escore = ___ Média Aritmética
 Componente 2, questão 3 e 4 Maior escore = ___ dos escores dos componentes
 Componente 3, questão 5, 6 e 7 Maior escore = ___
 Componente 4, questão 8 e 9 Maior escore = ___
 Componente 5, questão 10,11 e 12 Maior escore = ___
 Componente 6, questão 13 e 14 Maior escore = ___ **Escore do HAQ**
 Componente 7, questão 15, 16 e 17 Maior escore = ___
 Componente 8, questão 18, 19 e 20 Maior escore = ___

ESCALA VISUAL ANALÓGICA PARA DOR:

O questionário foi respondido? NÃO (caso NÃO, dê as razões nos comentários)
SIM

Data em que foi respondido: _____
(dia/mês/ano)

AValiação DO PACIENTE:
(a escala a seguir deve ser preenchida pelo paciente)

A pergunta a seguir refere-se à intensidade da dor devida à artrite nas últimas 48 horas.

Por gentileza, indique a intensidade da dor sofrida recentemente fazendo um “X” ao longo da linha correspondente:

NENHUMA DOR |—————| **MUITA DOR**

Comentários:

Atesto que as informações desta seção são exatas e correspondem à verdade.

Iniciais do paciente:

Data:

A SER USADO APENAS PELO COORDENADOR DO ESTUDO: _____ mm

CONTAGEM DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS (Ritchie)

Data:		EXAME FOI FEITO? NÃO: <input type="checkbox"/> (dê a razão nos comentários) SIM: <input type="checkbox"/>				
EXAME FEITO COM O PACIENTE EM POSIÇÃO SENTADA						
ESCALA DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS 0 = sem dor 1 = manifestação de dor 2 = manifestação de dor e estremeamento 3 = manifestação de dor, estremeamento e retirada				ESCALA DE ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS 0 = sem edema 1 = espessamento sinovial sem perda do contorno ósseo 2 = perda do contorno ósseo 3 = sinóvia edemaciada com características císticas		
Articulação não avaliada	DIREITA Escore de articulações dolorosas 0 1 2 3	Escore de articulações edemaciadas 0 1 2 3	ARTICULAÇÃO	Articulação não avaliada	ESQUERDA Escore de articulações dolorosas 0 1 2 3	Escore de articulações edemaciadas 0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	ATM	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	Acromioclavicular	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	Esternoclavicular	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	Ombro	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	Cotovelo	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	Punho	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MCF 1	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MCF 2	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MCF 3	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MCF 4	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MCF 5	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IF polegar	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP 2	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP 3	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP 4	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP 5	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFD 2	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFD 3	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFD4	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFD5	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
Comentários:						

CONTAGEM DE ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS

Data:	EXAME FOI FEITO? NÃO: <input type="checkbox"/> (dê a razão nos comentários) SIM: <input type="checkbox"/>					
EXAME FEITO COM O PACIENTE EM POSIÇÃO SENTADA						
ESCALA DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS 0 = sem dor 1 = manifestação de dor 2 = manifestação de dor e estremelecimento 3 = manifestação de dor, estremelecimento e retirada				ESCALA DE ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS 0 = sem edema 1 = espessamento sinovial sem perda do contorno ósseo 2 = perda do contorno ósseo 3 = sinóvia edemaciada com características císticas		
Articulação não avaliada	DIREITA Escore de articulações dolorosas	Escore de articulações edemaciadas	ARTICULAÇÃO	Articulação não avaliada	ESQUERDA Escore de articulações dolorosas	Escore de articulações edemaciadas
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3		Quadril	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	Joelho	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	Tornozelo	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	Tarso	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MTF 1	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MTF 2	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MTF3	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MTF 4	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	MTF 5	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP Hálus	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP/IFD 2	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP/IFD 3	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP/IFD 4	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3	IFP/IFD 5	<input type="checkbox"/>	0 1 2 3	0 1 2 3
Comentários:						
CONTAGEM DE ARTICULAÇÕES DOLOROSAS (considerar os escores 1, 2 e 3) CONTAGEM DE ARTICULAÇÕES EDEMACIADAS (considerar os escores 1, 2 e 3) 						

AVALIAÇÃO GLOBAL DA ATIVIDADE DA DOENÇA (médico)

O questionário foi respondido? **NÃO** _____ (caso **NÃO**, dê as razões nos comentários)

SIM _____

Data em que foi respondido: ____ / ____ / ____ (dd/mm/aa)

AVALIAÇÃO DO INVESTIGADOR

(a escala a seguir deve ser preenchida pelo médico reumatologista)

Faça uma avaliação global da atividade da doença do paciente marcando um “x” nos quadros abaixo:

- Muito boa**
- Boa**
- Regular**
- Ruim**
- Muito ruim**

Comentários:

Iniciais do investigador:

Data:

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO GLOBAL DA REAÇÃO (médico)

O questionário foi respondido? NÃO ___ (caso NÃO, dê as razões nos comentários)
SIM ___

Data em que foi respondido: _____
(dia/mês/ano)

AVALIAÇÃO DO INVESTIGADOR:

(a escala a seguir deve ser preenchida pelo médico reumatologista)

Como você classificaria a reação do paciente à acupuntura deste estudo, recebida para o tratamento da artrite reumatóide? (Assinale com um (X) o quadrado abaixo que for mais apropriado)

() **NENHUM** – não fez nenhum efeito

() **RUIM** – mínima resposta, inaceitável

() **REGULAR** – efeito razoável, mas poderia ser melhor

() **BOM** – boa resposta, mas menos que a melhor possível

() **EXCELENTE** – melhor efeito possível, considerando-se a severidade e estágio da doença

Comentários:

Iniciais do investigador:

Data:

