



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

Michelle Catarina Pires

**Efeitos da acupuntura no ponto P6 com antieméticos
na prevenção de náusea e vômito no pós-operatório
de histerectomia: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mes-
quita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obten-
ção do título de Doutor em Anestesiologia.

Orientadora: Profa. Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2020

Michelle Catarina Pires

**Efeitos da acupuntura no ponto P6 com antieméticos na
prevenção de náusea e vômito no pós-operatório de
histerectomia: ensaio clínico randomizado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mes-
quita Filho”, Campus de Botucatu, para obten-
ção do título de Doutor em Anestesiologia

Orientadora: Profa.Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo

Botucatu

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pires, Michelle Catarina.

Efeitos da acupuntura no ponto P6 com antieméticos na prevenção de náusea e vômito no pós-operatório de histerectomia : ensaio clínico randomizado / Michelle Catarina Pires. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Norma Sueli Pinheiro Módolo
Capes: 40102130

1. Histerectomia. 2. Cuidados pós-operatórios.
3. Dopamina. 4. Acupuntura. 5. Náusea - Prevenção.
6. Vômito - Prevenção.

Palavras-chave: Dopamina; Náusea e vômito pós-operatórios; Pontos de acupuntura; Serotonina; Terapia por Acupuntura.

Dedicatória

*A todos profissionais que dedicam suas vidas na busca do bem-estar e da
qualidade de vida da humanidade.*

Agradecimento especial

À minha querida orientadora, Dra. Norma Sueli Pinheiro Módolo, pela sua incansável busca por meios de salvar vidas e promover o bem-estar de nossa população.

Por acreditar em mim, mesmo quando eu mesma não acreditei, sempre me impulsionando na busca do saber.

Por ser orientadora, amiga e mãe sempre que seus alunos, como eu, necessitamos.

Por sempre nos ensinar com carinho e dedicação.

Tenho muito admiração pela profissional e pessoa.

Minha eterna gratidão.

Meus sinceros agradecimentos...

Ao Denis Vivan, meu companheiro e amigo, que sempre me incentivou e auxiliou em tudo que precisei.

Ao amigo Fábio Abagabir por me ajudar a manter a sanidade nesse período de intensa busca pela qualidade desse trabalho.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu: Neli Aparecida Pavan, Joana Jacirene Costa Teixeira, André Passaroni, Sônia Maria Martins da Silva e Tatiane de Fátima Pineiz, pelo apoio, ajuda, amizade e atenção que sempre me dispensaram.

À Maria Regina Moreto pelo carinho e atenção que sempre me dispensou, pelas maravilhosas aulas de técnicas laboratoriais e amizade.

Aos funcionários do centro cirúrgico do HC/Unesp: sem vocês seria impossível realizar este trabalho.

Aos docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela luta constante pela excelência da pesquisa médica.

À Profa. Dra. Lídia Raquel de Carvalho do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu (UNESP), pelas preciosas instruções, pela receptividade e auxílio na execução das análises estatísticas.

À equipe da biblioteca da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, pelo auxílio na revisão bibliográfica.

Aos alunos Rafael Eike Takemura e Lucas Guimarães Ferreira Fonseca, pelo auxílio prestado.

Ao Rodrigo Basso, pela revisão ortográfica e gramatical desta tese.

A todos que direta ou indiretamente, ou mesmo sem saber, inspiraram ou contribuíram na conclusão desse projeto de pós-graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), pelo financiamento com a bolsa de doutorado.

“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito.”

Martin Luther King

PIRES, M.C. Efeitos da acupuntura no ponto P6 com antieméticos na prevenção de náusea e vômito no pós-operatório de histerectomia: ensaio clínico randomizado.

Botucatu, 2020. 65p Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Unesp.

RESUMO

Algumas das complicações mais importantes da anestesia no pós-operatório são a náusea e o vômito. A acupuntura realizada no ponto pericárdio 6 é efetiva na prevenção de náusea e vômito pós-operatórios e isso tem se mostrado nos resultados de diversas pesquisas realizadas em vários países. Este trabalho tem como objetivo investigar os efeitos do ponto pericárdio 6 na prevenção de náusea e vômito decorrentes do pós-operatório em mulheres e se a serotonina e a dopamina estão envolvidas nesse mecanismo. Este é um ensaio clínico randomizado, unicego. Participaram 97 mulheres submetidas à histerectomia eletiva e à anestesia geral. As participantes foram divididas de forma aleatória em 2 grupos: um que recebeu acupuntura bilateral no ponto pericárdio 6, antes da anestesia (n=49), e o grupo controle (n=48). Todas as participantes receberam de forma preventiva ondansetron, dexametasona e tramadol. Os níveis plasmáticos de serotonina e dopamina foram quantificados pelo método ELISA. Os episódios de náusea e vômito foram anotados desde o início da intervenção cirúrgica até 24h após a cirurgia. O ponto pericárdio 6 foi eficaz na prevenção da náusea ($p<0.05$), mas não teve associação com a mudança nos níveis de serotonina e dopamina no plasma. Dessa forma, concluímos que a associação da acupuntura no ponto P6 em conjunto com a profilaxia antiemética é eficaz na redução de náusea pós-operatória.

Palavras-chave: Terapia por Acupuntura, Pontos de Acupuntura, Náusea e Vômito Pós-Operatórios, Serotonina, Dopamina.

PIRES, M.C. **Effects of acupuncture at point P6 with antiemetics on prevention of nausea and vomiting in the postoperative period hysterectomy: randomized clinical trial.** Botucatu, 2020. 65p. [Ph.D. thesis]. Botucatu Medical School, Sao Paulo State University, Unesp.

ABSTRACT

Background: One of the major complications of anesthesia is postoperative nausea and vomiting. Acupuncture at pericardium 6 is an effective method to prevent postoperative nausea and vomiting, demonstrated by a large number of studies. Our goals were to investigate the effects of pericardium 6 acupuncture point to prevent postoperative nausea and vomiting in adults women and if serotonin and dopamine are involved in this mechanism.

Methods: In a randomized single blind trial, 97 women undergoing gynecological surgery under general anesthesia were randomized to either bilateral P6 acupuncture previously to the surgery (n= 49) or standard care (n= 48). All pacientes received prophylactic antiemetics (ondansetron and dexamethasone). Plasma levels of serotonin and dopamine were measured with ELISA technique. Episodes of nausea and vomiting were recorded from the emergence of anesthesia until 24 h postoperative.

Results: The P6 acupuncture was effective in prevent nausea ($p<0.05$), but was not associated with changes in the levels of serotonin and dopamine.

Conclusions: The association between preoperative acupuncture at P6 and prophylactic antiemetic seen to be effective for reduce PON.

Key words: Acupuncture Therapy, Acupuncture Points, Postoperative Nausea and Vomiting, Serotonin, Dopamine.

Lista de ilustrações

Figura 1	Fisiologia do vômito.....	16
Figura 2	Localização anatômica do ponto P6.....	32
Figura 3	Fluxograma da seleção dos pacientes.....	35
Figura 4	<i>Box plot</i> referente à serotonina segundo momento e grupo.....	39
Figura 5	<i>Box plot</i> referente à dopamina segundo momento e grupo.....	40

Lista de Tabelas

Tabela 1	Fatores de risco para o desenvolvimento de PONV em adultos de acordo com as evidências.....	19
Tabela 2	Distribuição de frequências dos pacientes nos 2 grupos de pacientes e a presença das características segundo variáveis.....	36
Tabela 3	Número absoluto e porcentagem de pacientes que apresentaram náusea ou vômito no pós-operatório e uso de medicamento resgate para náusea (Metoclopramida) e dor (opioides).....	37
Tabela 4	Média e desvio-padrão referentes à FC (batimentos por minutos) segundo momento e grupo.....	37
Tabela 5	Média e desvio-padrão referentes à SO_2 (%) segundo momento e grupo.....	38
Tabela 6	Média e desvio-padrão referentes à PAM (mmHg) segundo momento e grupo.....	38
Tabela 7	Mediana, 1º e 3º quartis, entre colchetes, referentes à serotonina (ng/ml), segundo momento e grupo.....	39
Tabela 8	Mediana, 1º e 3º quartis, entre colchetes, referentes à dopamina (pg/ml), segundo momento e grupo.....	40

Lista de abreviaturas

NVPO	Náusea e vômito pós-operatório
P6	Ponto 6 do meridiano pericárdio
Qi	Energia que flui
FC	Frequência cardíaca
SpO ₂	Saturação de oxigênio
PAM	Pressão arterial média
IMC	Índice de massa corpórea
5HT	Serotonina
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
CE	Células enterocromafinas
ZQD	Zona de disparo quimiorreceptora
CV	Centro do vômito
TENS	Eletroestimulação transcutânea
DA	Dopamina
ASA	Classificação do estado físico do paciente

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1 - Náusea e vômito pós-operatórios.....	14
1.2 - Fisiologia do vômito.....	16
1.3 Neurotransmissores.....	17
1.4 - Fatores de risco para náusea e vômito pós operatoria.....	18
1.5 - Tratamento farmacológico de náuseas e vômitos	20
1.6 - Acupuntura.....	22
1.7 - Tratamento de náuseas e vômitos pela acupuntura: ponto P6 (Neiguam).....	23
2 JUSTIFICATIVA.....	26
3 HIPÓTESE.....	27
4. OBJETIVOS.....	28
5 MÉTODO.....	29
5.1- Local e delineamento do estudo.....	29
5.2- Seleção de pacientes.....	29
5.3 - Critério de inclusão.....	29
5.4 - Critérios de exclusão.....	30
5.5 - Técnica anestésica.....	30
5.6 - Método de randomização.....	31
5.7 - Grupos estudados.....	31
5.8 - Ponto de acupuntura P6 (Neiguam) para náusea e vômito.....	31
5.9- Coleta de amostras sanguíneas.....	32
5.10- Atributos estudados.....	33
5.10.1 Atributos para caracterização dos grupos.....	33
5.10.2 Atributos para atender às finalidades do estudo.....	33

5.11 - Momentos estudados.....	33
5.11.1 Avaliação global de náuseas e vômitos.....	33
5.12 Análise estatística.....	34
6 RESULTADOS.....	35
7 DISCUSSÃO.....	42
8 CONCLUSÃO.....	49
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO.....	51
11 REFERÊNCIAS.....	52
APÊNDICE.....	59
ANEXOS.....	62

1 INTRODUÇÃO

1.1 Náusea e vômito pós-operatórios

Cerca de um em cada quatro pacientes apresenta náuseas e vômitos no pós-operatório (PONV) quando utilizados anestésicos inalatórios para a anestesia geral. Há evidências de que os anestésicos voláteis são fatores de risco para PONV, embora não haja diferenças significativas entre eles quanto ao seu potencial emético (APFEL *et al.*, 2005).

Pesquisas mostraram que 78% dos cirurgiões consideram um problema relevante e 82% gostariam de dispor de melhores tratamentos, mas somente 28% dos pacientes cirúrgicos estudados receberam tratamento antiemético adequado (ABREU, 2011; APFEL *et al.*, 2012; SIMANSKI, 2007).

Náuseas e vômitos estão entre as dez complicações mais temidas pelo paciente cirúrgico, inclusive, em alguns estudos, chega a ultrapassar a dor como complicação mais temida. A prevenção e tratamento de náuseas e vômitos tornaram-se temas importantes na literatura médica em anestesiologia. Atualmente, com novas técnicas anestésicas, associadas à profilaxia e à seleção de fármacos com menor potencial emético, a incidência diminuiu para cerca de 20 a 30%, sendo que 0,1 a 0,18% dos pacientes podem apresentar náuseas e vômitos de difícil controle, refratários aos tratamentos ambulatoriais. Em estudo recente para a náusea e vômitos pós-alta em pacientes cirúrgicos ambulatoriais, submetidos à anestesia geral, a incidência global foi de 37% (APFEL *et al.*, 2012; ABREU, 2011; HO KY, 2005).

O tema “náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO)” tem gerado muita atenção e interesse pelo fato de causar um significativo aumento nos custos operacionais da instituição onde é realizada a cirurgia e por ser uma importante causa de insatisfação para o paciente (GOLD *et al.*, 1989; MACARIO *et al.*, 1999).

É uma manifestação debilitante e desagradável que necessita de maior atenção dos médicos e da enfermagem, um consumo de fármacos e fluidos adicionais e de maior permanência hospitalar. As náuseas e vômitos são desencadeados por múltiplos fatores inerentes ao paciente como idade, sexo, ansiedade, doenças associadas e história prévia

de NVPO. Ainda, a fatores associados ao trauma anestésico-cirúrgico incluindo a técnica anestésica, tipo e duração da cirurgia, fatores pós-operatórios como dor de forte intensidade, hipotensão arterial, desidratação, movimentos bruscos e realimentação precoce (ABREU, 2011; APFEL *et al.*, 2012).

Foi publicado em 2003 um consenso para manuseio de náuseas e vômitos no pós-operatório que identifica fatores de risco no adulto para NVPO: paciente do sexo feminino, ausência de tabagismo, antecedentes de NVPO ou náuseas e vômitos com movimento; anestésicos inalatórios, N₂O, e uso de opioides intra e pós-operatórios; cirurgias com duração superior a 30 minutos (aumenta o risco em 60%); e, finalmente, cirurgias como orquidopexia, laparoscopia ginecológica, adenoamigdalectomia, neurocirurgia, mama, estrabismo, laparotomia e cirurgia plástica. Segundo esse mesmo consenso, os pacientes com baixo risco para NVPO não se beneficiam de profilaxia antiemética; os de risco moderado devem receber profilaxia com um fármaco; e os de alto risco devem receber profilaxia com dois ou três fármacos (GAN, 2003).

O tema “profilaxia e tratamento de NVPO” é controverso, pois as drogas antieméticas de que dispomos atualmente não são capazes de eliminar por si sós a NVPO e seu uso profilático em todos os pacientes tem seu custo-benefício questionado, uma vez que muitos deles, com risco reduzido, receberiam a medicação sem necessidade e estariam expostos a efeitos colaterais, enquanto que outros pacientes desenvolveriam NVPO, apesar da profilaxia. Questiona-se assim: todos os pacientes devem ser tratados ou deve-se aguardar a instalação do quadro para tratar? Quais fármacos devem ser utilizados no tratamento com ou sem profilaxia? Quais fármacos devem ser utilizados na profilaxia?

Por ser a NVPO multifatorial, a prevenção e tratamento têm sido vigorados de forma multifatorial, abrindo-se dessa forma espaço para a necessidade de desenvolvimento de técnicas não farmacológicas com um bom custo-benefício para que sejam agregadas às drogas utilizadas atualmente e que reduzam a incidência de NVPO, principalmente nos pacientes de alto risco. Abordagem não farmacológica inclui acupuntura, estimulação elétrica nervosa transcutânea, acupressão, hidratação suplementar, reposição volêmica, oxigênio e hipnose (GAN, 2002; GERMANO FILHO, 2011; KIM, 2011; LEE *et al.*, 1999).

1.2 Fisiologia do vômito

O centro do vômito (CV) e a zona de disparo quimiorreceptora (ZDQ) são as duas áreas cerebrais de grande importância quando falamos de vômito. O centro do vômito, encontrado no tronco cerebral, é responsável pelas ações dos músculos liso e estriado envolvidos no vômito. A zona quimiorreceptora que está na área postrema é sensível a estímulos por substâncias químicas. Vários neurotransmissores (Figura 1) estão envolvidos no reflexo do vômito, entre os mais importantes estão os dopaminérgicos e os serotoninérgicos (IQBAL; SPENCER, 2012).

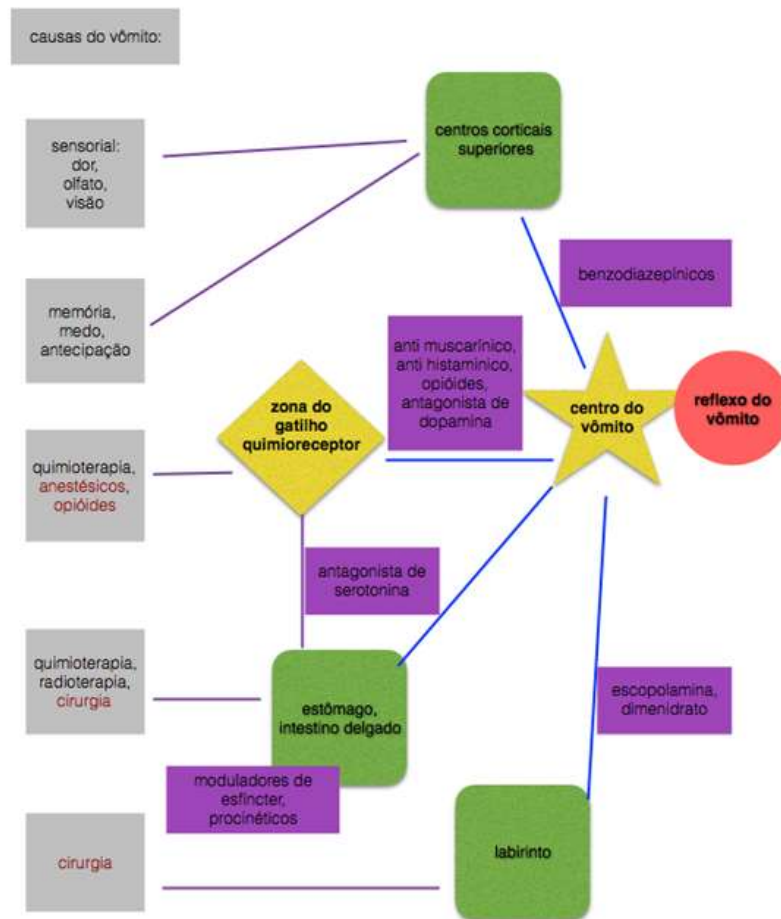


Figura 1. Fisiologia do vômito.

1.3 Neurotransmissores

A serotonina e a dopamina são dois neurotransmissores que induzem a náusea e o vômito. Antagonistas da serotonina e dopamina são comumente usados no seu controle sendo mais usuais os antagonistas da serotonina (GLARE *et al.*, 2011; MINAMI *et al.*, 1997).

Produto intermediário do metabolismo do triptofano, a serotonina, que é bem conhecida por ser um neurotransmissor do sistema nervoso central, está localizada principalmente nas células enterocromafinas (CE) do intestino, neurônios serotoninérgicos cerebrais e plaquetas. As CE produzem 80% da serotonina circulante cuja maior parte está concentrada nas plaquetas. Alterações em seu nível de concentração implicam em várias condições patológicas, posto que sua dosagem sérica tem importância clínica no diagnóstico de síndromes carcinóide (CIPRANDI *et al.*, 2011; OLIVEIRA *et al.*, 2013; SHAHIN *et al.*, 2012).

A serotonina pode ser mensurada na urina, plaquetas, soro, tecidos e plasma, e é sintetizada a partir do aminoácido precursor triptofano e metabolizada no 5-hidroxiindol acetaldeído (STAHL, 2008). Os níveis de serotonina podem variar entre pacientes com diagnósticos iguais de acordo com o estágio da doença no paciente. A acupuntura pode aumentar ou diminuir a concentração de 5-HT nas plaquetas, mantendo assim a homeostase (MARKELOVA *et al.*, 1984).

Em uma análise de 37 estudos sobre acupuntura dos quais 24 analisaram a presença ou a quantidade de serotonina, Lee e Warden (2016) concluem que a acupuntura altera o mecanismo serotoninérgico. No tratamento para dor, a melhora está associada a níveis aumentados de 5-HT sérica ou plasmática e à diminuição dos níveis de serotonina plaquetária.

A Dopamina (DA) é encontrada na medula adrenal, córtex, nervos periféricos, gânglios simpáticos, corpo carotídeo e rim.

A DA circula no plasma e sua concentração na forma livre é equivalente à da epinefrina e a 20% da noradrenalina. Sua forma livre constitui menos de 2% do seu total plasmático e o restante existe predominantemente como conjugados de sulfato ou glucuronídeo.

No entanto, a origem da DA circulante permanece pouco conhecida. A dopamina livre no plasma pode aumentar sua concentração com o aumento do tônus simpático, ou seja, a partir de episódios de estresses emocionais ou físicos, hipoglicemia, andar de bicicleta ou diminuir devido à pouca ingestão de sódio (VAN LOON; SOLE, 1980).

1.4 Fatores de risco para náusea e vômito pós operatoria

Em 2020 foi publicada a atualização das Diretrizes de conduta para identificação, profilaxia e tratamento da náusea e do vômito no pós-operatório. Desenvolvida por um grupo internacional de especialistas e supervisão da *American Society of Enhanced Recovery (ASER)* e da *Society for Ambulatory Anesthesia (SAMBA)*, e baseada em pesquisas desenvolvidas até setembro de 2019 mostrou os fatores de risco para PONV de acordo com o grau de evidência encontrado na literatura (Tabela 1).

Tabela 1. Fatores de risco para o desenvolvimento de PONV em adultos de acordo com as evidências

Fatores de risco para PONV em adultos	
Evidência	Fator de risco
Absoluta (positive overall)	
B1	Sexo feminino
B1	Cinetose ou histórico de PONV
B1	Não fumante
B1	Jovens
A1	Anestesia geral x regional
A1	Uso de anestésicos voláteis ou óxido nítrico
A1	Uso de opioides pós-operatório
B1	Tempo de anestesia
B1	Tipo de cirurgia (laparoscopia ginecológica)
Discrepante (conflicting)	
B1	ASA
B1	Ciclo menstrual
B1	Experiência do anestesista
A2	Antagonista de relaxante muscular
Necessita mais estudos	
B1	IMC
B1	Ansiedade
A1	Tubo nasogástrico
A1	Suplementação com oxigênio
A2	Perioperativo rápido
B1	Enxaqueca

PONV- náusea e vômito pós-operatórios, IMC - índice de massa corpórea, ASA - classificação do estado físico do paciente. Adaptado de Gan *et al.*, 2020.

1.5 Tratamento farmacológico de náuseas e vômitos

Os fármacos utilizados na prevenção ou tratamento de náuseas e vômitos são agrupados de acordo com a ação sobre os receptores farmacológicos, como os antagonistas dopaminérgicos que atuam bloqueando os receptores D2, que incluem certos neurolépticos como as fenotiazinas e butirofenonas, a metoclopramida, os anti-histamínicos que atuam bloqueando os receptores H1, representados pelos grupos etanolaminas (difenidramina, dimenidrato e maleato de carboxamina), piperazinas (ciclinas e meclizina) e fenotiazinas (prometazina), os anticolinérgicos (atropina, escopolamina - hioscina - e glicopirrolato) são conhecidos como antimuscarínicos, uma vez que inibem as ações muscarínicas da acetilcolina, entre outros (ABREU, 2011; GERMANO FILHO, 2011).

Da classe dos antisserotoninérgicos (Ondansetron, Granisetron Tropisetron, Zacoprida, Dolasetron e Palonosetron) todos são seguros, efetivos e com perfil de efeitos adversos semelhantes. Os efeitos colaterais mais comuns são cefaleias, tonturas, constipação e diarreia. A diferença química pode explicar discretas diferenças na afinidade pelo receptor, dose-resposta e duração de ação. Palosetron é o mais recentemente aprovado para uso clínico, pois liga-se mais fortemente ao receptor 5-HT3 e atua como agonista inverso, promovendo internalização do receptor, o que justifica sua longa duração de ação de até 72h.

O Ondansetron, mais estudado do grupo, não apresenta uma curva linear de dose-resposta (GERMANO FILHO, 2011). O Ondansetron é o cloridrato de 1,2,3,9-tetra-hidro-9 metil--3-[(2-metilimidazol-il)metil] apresentando a fórmula $C_{18}H_{19}N_3O$, HCl, $2H_2O$ com peso molecular de 365,8 daltons. Utilizado inicialmente na profilaxia e terapêutica das náuseas e vômitos associados à quimioterapia antineoplásica e radioterapia, o Ondansetron passou a ser empregado com sucesso na prevenção e tratamento das náuseas e vômitos pós-operatório (NVPO) e considerado padrão-ouro na profilaxia desses eventos. É um antagonista seletivo de receptor serotoninérgico 5HT3, excreção hepática. O Ondansetron não antagoniza receptores dopaminérgicos. Não estimula a peristalse gástrica ou intestinal, de maneira que após tratamento com essa substância poderá ocorrer aumento das transaminases hepáticas. As principais reações adversas cardiovasculares são: hipotensão, bradicardia, taquicardia, angina, bloqueio cardíaco de 2º grau; no aparelho respiratório pode desencadear broncoespasmo, dispneia; no sistema

nervoso central, reações extrapiramidais e convulsões; no trato gastrointestinal, constipação e disfunção hepática; além de outros efeitos colaterais relatados como embaçamento de visão, hipocalemia, dor e hiperemia no local da injeção. O número necessário para causar dano (NNH) é 36 para dor de cabeça, 31 para enzimas hepáticas elevadas e 23 para constipação (MARANHÃO *et al.*, 1996; OMOIGUI, 2001; TRAMER *et al.*, 1997).

Embora se discuta o mecanismo de ação pelo qual o Ondansetron exerceria sua ação antiemética, acredita-se que a droga atue de duas maneiras: no sistema nervoso central e periféricamente. Os receptores tipo 3 da serotonina (5-HT₃) estão localizados no sistema nervoso central, na área de alta densidade na zona postrema e no núcleo do trato solitário (NTS). Periféricamente, são encontrados nos nervos vago, esplênico e nas paredes do intestino delgado. É conhecido que em cirurgias abdominais a manipulação do trato intestinal pode provocar lesão das células enterocromafins no intestino delgado, com liberação de serotonina que estimularia receptores 5-HT₃ que, por meio da via vagal aferente, enviaria estímulo para o núcleo do trato solitário, na zona quimiorreceptora, no assoalho do IV ventrículo, iniciando o reflexo emetizante. Pelo mesmo mecanismo, a distensão do trato intestinal pelo óxido nítrico poderia lesar a mucosa intestinal induzindo a liberação de serotonina e dessa forma provocar estimulação vagal aferente desencadeando NVPO. Além desse mecanismo periférico, estímulos por conta da manipulação cirúrgica e de agentes anestésicos poderiam atuar centralmente na zona postrema e núcleo do trato solitário, provocando reflexo do vômito. Assim, o Ondansetron pode bloquear os receptores 5-HT₃ no sistema nervoso central, contribuindo para o efeito antiemético profilático da droga. O fármaco é comercializado em comprimidos de 8 mg e preparações para uso por via venosa ou muscular, em solução aquosa isotônica contendo 2 ou 4 mg/ml, com pH de 3,5 pela presença de citrato de sódio ou ácido cítrico mono-hidratado, com validade de uso por três anos. É compatível com soluções de cloreto de sódio a 0,9%, glicose a 5% e Ringer com lactato (BURCE; TYERS, 1992; MARANHÃO *et al.*, 1996; NAYLOR; THALL, 1994; RUDD; NAYLOR, 1992).

As injeções venosas devem ser administradas lentamente ou por infusão. Após administração oral, o Ondansetron é rapidamente absorvido, embora o metabolismo hepático de primeira passagem reduza sua biodisponibilidade (cerca de 60% do fármaco atinge a circulação sistêmica). Quando administrado na dose de 8 mg por via oral, em

voluntários sadios, apresenta pico plasmático de 30 ng/ml após duas horas. Níveis plasmáticos máximos de 80 ng.ml⁻¹ são encontrados com uma dose de 8 mg por via venosa. Apresenta ligação a proteínas plasmáticas (70 a 76%). O volume de distribuição é de 1,8 l.kg⁻¹ E apresenta intenso metabolismo hepático. Inicialmente, ocorre hidroxilação seguida de conjugação com glicuronídeos e sulfatos. O principal metabólito é o 8 hidroxiondansetron que, embora seja farmacologicamente ativo, não foi detectado na circulação sistêmica após a administração oral ou venosa da droga. Menos de 5% é eliminado sob a forma inalterada, principalmente por via renal. A depuração sistêmica total é de 0,38 l.h⁻¹.kg⁻¹. Após uma dose oral ou venosa, a meia-vida de eliminação é de 3,5 horas, que não se modifica após administração oral repetida (BABER *et al.*, 1992; MARANHÃO *et al.*, 1996; RUSSEL; KENNY, 1992).

O Ondansetron é mais eficaz do que metoclopramida e dexmedetomidina (GAN *et al.*, 2020). A eficiência dos antieméticos é limitada e sua administração não é isenta de efeitos colaterais. Nenhuma intervenção isolada pode, completamente, prevenir ou tratar NVPO. O Ondansetron está associado à cefaleia, dor abdominal e aumento de enzimas hepáticas. Os antagonistas da serotonina podem causar manifestações extrapiramidais, síndrome neuroléptica e hipotensão, razão pela qual justifica-se o interesse por métodos alternativos para o tratamento de NVPO e diminuir o consumo desses fármacos.

1.6 Acupuntura

A acupuntura tem sido utilizada como técnica complementar, não farmacológica para prevenção de náuseas e vômitos em situações como na gravidez, pós-quimioterapia e no pós-operatório.

As teorias neurofisiológicas ocidentais tentam explicar como a acupuntura funciona. Ela sugere que a acupuntura ativa os receptores e a secreção de neurotransmissores como endorfinas, serotonina e noradrenalina e que isso acontece segundo a *Teoria do portão do Melzac*, de acordo com a qual quem chega primeiro inibe o outro. Dessa maneira, a acupuntura fecha o portão para dor e reduz a sua percepção no cérebro pela estimulação de grandes fibras nervosas. Novos trabalhos têm mostrado que o resultado da acupuntura para tratamento de dor pode ser aferido por uma substância neuroquímica

- possivelmente a endorfina - e esse efeito analgésico pode ser bloqueado pela naloxane (HAO *et al.*, 2005; KHADILKAR *et al.*, 2005).

É possível que a variedade de estímulos nos pontos para náusea e vômito, com agulhas (estímulo manual ou elétrico) ou por pressão local, pode liberar uma substância neuroquímica que dessensibiliza a zona de gatilho quimiorreceptor no cérebro, prevenindo, assim, a náusea e o vômito causados por medicações endovenosas e anestésicos inalatórios ou drogas quimioterápicas (CHUNG, 2007; HAN; TERENIUS, 1982).

A Medicina Tradicional Chinesa classifica o vômito como tipo excesso ou tipo deficiência. O tipo excesso é causado por excessos alimentares ou dietas impróprias, resultando em rebelião do Qi do estômago. O tipo deficiência é causado por doenças que consomem o Yin do estômago como febre ou doenças crônicas que lesam o Yang do estômago e o Yang do baço, impedindo desse modo a descida do Qi do estômago (GUIMARÃES; BOUCINHAS, 1997; SHIN *et al.* 2013).

A associação de técnicas pode ser uma alternativa para resultados positivos em relação à prevenção e ao tratamento de NVPO. A proposta antiemética baseada no grau de risco proposto por Gan *et al.*, 2007, pode ser uma estratégia de avaliação que leva em consideração o risco individual para NVPO e o custo do ajuste da técnica anestésica, dos fármacos e do retardo na alta hospitalar e readmissão. A redução do risco de base pode ser uma estratégia custo-efetiva (CHUNG, 2007; GAN *et al.*, 2007; GERMANO FILHO, 2011).

1.7 Tratamento de náuseas e vômitos pela acupuntura: ponto P6 (Neiguan)

O emprego da acupuntura para tratar náusea e vômitos pós-operatórios tem sido bem estudado e parece ser eficaz como antiemético, especialmente quando utilizado antes da indução da anestesia geral, como técnica única ou associada a antieméticos convencionais. Sob a denominação acupuntura, agrupam-se diferentes métodos de estimulação neural periférica: acupuntura manual, eletroacupuntura, acupressão e eletroestimulação transcutânea (TENS) de ponto de acupuntura (CARNEIRO, 2007; GARGARIAN *et al.*, 2007).

O ponto P6 (Neiguam) ajuda a aliviar ansiedade, náuseas e cinetose. Revisão sistemática de 16 estudos clínicos em maio de 2002 concluiu a favor da eficácia da acupressão sobre o ponto P6 no controle de náusea e vômitos decorrentes de diversas causas. Os resultados positivos são notavelmente consistentes, sendo que os estudos de alta qualidade representam diferentes investigadores e pacientes e avaliam vários modos de estimulação neural periférica (CARNEIRO, 2007).

Segundo o *NIH Consensus Development Conference of Acupuncture*, realizado em Bethesda no ano de 1997 (NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH) “há evidências claras de que a acupuntura é eficaz para o controle da náusea e vômitos de adultos em pós-operatório e sob tratamento por quimioterapia, e provavelmente para a hiperêmese gravídica”. Uma revisão de Mayer confirmou as evidências da eficácia da acupuntura no tratamento dessas três condições, enquanto uma revisão sistemática de Lee e Done declara que a acupuntura é efetiva no controle da náusea e vômitos que ocorre no pós-operatório de adultos, mas não de crianças (CARNEIRO, 2007; CHUNG, 2007; LEE; DONE, 1999; MAYER, 2000; NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 1997). Entretanto, em 2020, uma metanálise sobre acupuntura na prevenção de PONV em crianças contradiz essa informação, ao mostrar em 16 estudos com crianças maiores de 2 anos que a acupuntura foi eficaz na redução da NVPO e no consumo de antieméticos no pós-cirúrgico (ZHANG *et al.*, 2020).

Existe uma variedade de técnicas de inserção envolvidas na acupuntura. As mais comumente usadas são a acupuntura corporal, a auriculopuntura, a acupuntura craniana, a acupuntura da mão, a acupuntura do pé, a acupuntura do punho e tornozelo e a acupuntura ocular. A moxabustão com utilização de moxa, as ventosas, sementes de mostarda, gengibre, são recursos utilizados no tratamento pela Medicina Tradicional Chinesa, assim como a fitoterapia e o Qi Gong (JUNYING; WENQUAND; YONGPING, 2005).

Diversos estudos têm utilizado a acupuntura no ponto P6 (Neiguam), conhecido como Portão Interno, definido como o que domina a Rebelião do Qi do Estômago (Wei), para a prevenção de náuseas e vômitos. É indicado pela MTC (Medicina Tradicional Chinesa) para dores e mal-estar no coração (Xin), plenitude de tórax, gastralgia, náuseas e vômitos, histeria, epilepsia, insônia, angina do peito, doença cardíaca

reumática, palpitações, hipertireoidismo, convulsão, dor associada à cirurgia, esquizofrenia e todas as desordens mentais. Situa-se dois “tsun” proximal à prega de flexão do punho, no meio da face anterior do antebraço, entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor radial do carpo (YAMAMURA, 1993; MARTINS; GARCIA, 2003).

O método de aplicação é 0,5 a 1 cm com inserção perpendicular que ocasiona sensação de dolorimento, distensão e, às vezes, sensação elétrica irradiada para os dedos da mão. Tem indicação tradicional para dor torácica, doenças do tórax, vômito, desarmonia entre o estômago e o baço, febre intermitente, icterícia, apoplexia e prolapso retal (MARTINS; GARCIA, 2003).

Dessa forma, a realização do presente estudo justifica-se pela escassa literatura que aborda a acupuntura para tratamento da náusea e vômito no pós-operatório, bem como para as substâncias liberadas que contribuíram para este resultado.

2 JUSTIFICATIVA

A técnica de acupuntura é uma alternativa não farmacológica para a prevenção de náuseas e vômitos em cirurgias, sendo economicamente mais viável e sem efeitos colaterais e contraindicações.

3 HIPÓTESE

É possível que o estímulo no ponto P6 (Neiguam) possa liberar substâncias neuroquímicas que dessensibiliza a zona de gatilho quimiorreceptor no cérebro, prevenindo, assim, a náusea e o vômito causados por medicações endovenosas e anestésicos inalatórios.

4 OBJETIVOS

1. Avaliar a ação antiemética do ponto P6 (Neiguan);
2. Comparar a incidência de náusea e vômito entre os grupos estudados;
3. Dosar Dopamina e Serotonina antes e após a aplicação da acupuntura no ponto P6.

5. MÉTODO

5.1 Local e delineamento do estudo

O estudo clínico prospectivo, aleatório e randomizado foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), UNESP, CAAE 56080016.0.0000.5411 e pelo Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (REBEC), n:RBR-9KWJGX. O estudo foi realizado no centro cirúrgico do Hospital das Clínicas de Botucatu. Todos os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) exigido para pesquisa clínica em seres humanos, conforme determina a Resolução nº 196/96 e Resolução CNS nº 251/97 do Ministério da Saúde. Este trabalho foi executado de acordo com as diretrizes CONSORT para ensaios clínicos.

5.2. Seleção de pacientes

Foram selecionadas pacientes internadas no Hospital das Clínicas de Botucatu submetidas à histerectomia de caráter eletivo. A amostra das pacientes foi obtida de acordo com agendamento do mapa cirúrgico do hospital. O estudo foi realizado no período de março de 2017 a outubro de 2018. O sorteio para os grupos foi realizado pela pesquisadora na Sala de Recuperação Pós-Anestésica (SRPA), no dia da cirurgia, de forma aleatória e antes do procedimento.

5.3. Critério de inclusão

Participaram do estudo prospectivo e aleatório 97 pacientes do sexo feminino, na faixa etária de 18 a 65 anos, com estado físico I, II e III segundo a classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA), submetidas a procedimento cirúrgico ginecológico eletivo abdominal (histerectomia) sob anestesia geral inalatória.

5.4. Critérios de exclusão

Foram excluídas pacientes menores de 18 anos, incapazes de informar ou responder ao protocolo, com medo de agulha de acupuntura (e conseqüente impossibilidade de utilizar ponto P6 - Neiguam) e pacientes com uso de outro antiemético diferente do protocolo.

5.5. Técnica anestésica

Após avaliação pré-anestésica realizada no dia anterior ao procedimento cirúrgico, as pacientes que se enquadraram nos critérios de inclusão e consentiram em participar do estudo, 30 minutos antes da cirurgia eram levadas para a SRPA, submetidas à venóclise periférica para a realização da infusão de fluídos e também para a administração de medicamentos. Foram realizadas as medidas rotineiras para monitorização de cada paciente, incluindo oximetria de pulso, cardioscopia contínua e medida de pressão arterial não invasiva desde a sua chegada à SRPA. Naquele momento foi realizada a aplicação de acupuntura com agulha bilateral no ponto P6 (Neiguam) na SRPA, com duração de 30 minutos nas pacientes do grupo acupuntura.

A seguir, foram encaminhadas para a sala cirúrgica e administrado oxigênio a 100% por período de cinco minutos pré-oxigenação sob máscara facial. A anestesia foi induzida com sufentanil (0,5-0,7 $\mu\text{g.kg}$) e propofol (2 mg.kg), de acordo com a necessidade clínica de cada paciente. A anestesia foi mantida com a inalação contínua de isoflurano em concentração variável de acordo com a demanda de cada procedimento e paciente, bem como com a infusão contínua de remifentanil (0,1-0,3 $\mu\text{g.kg.min}$). Após a indução da anestesia, porém antes da administração do bloqueador neuromuscular, a monitorização da função neuromuscular foi iniciada e mantida continuamente utilizando-se o monitor TOF WachtSX e, na sequência administrado rocurônio (0,6 mg.kg) para obtenção de relaxamento neuromuscular. A manutenção do bloqueio neuromuscular foi realizada com doses subsequentes (correspondentes a 20% da dose inicial) do bloqueador neuromuscular utilizado na indução anestésica, no momento em que apareceu a segunda resposta no TOF (TOF=2). Foi realizada intubação orotraqueal, após a instalação do bloqueio neuromuscular (TOF \leq 4). Ao final da cirurgia, todas as pacien-

tes foram submetidas à reversão do bloqueio neuromuscular com sugamadex.

Todas as pacientes receberam medicação para garantir analgesia por via endovenosa (5 mg de metadona após a indução anestésica, 2 g de dipirona e 100 mg de tramadol ao término da cirurgia). Para as pacientes que apresentaram queixa de dor na SRA, foi utilizada a morfina como medicação de resgate, titulando-se a dose da mesma de acordo com a escala analógica verbal de dor (0 a 10). As pacientes receberam, ainda, medicação antiemética após a indução anestésica (dexametasona - 8 mg) e ao término do procedimento (8 mg de ondansetrona).

5.6. Método de randomização

A randomização foi realizada por meio de sorteio. Um envelope opaco lacrado continha os números 1 e 2 que condiziam respectivamente aos grupos Acupuntura e Controle e eram sorteados aleatoriamente pela pesquisadora na SRPA antes do procedimento cirúrgico.

5.7. Grupos estudados

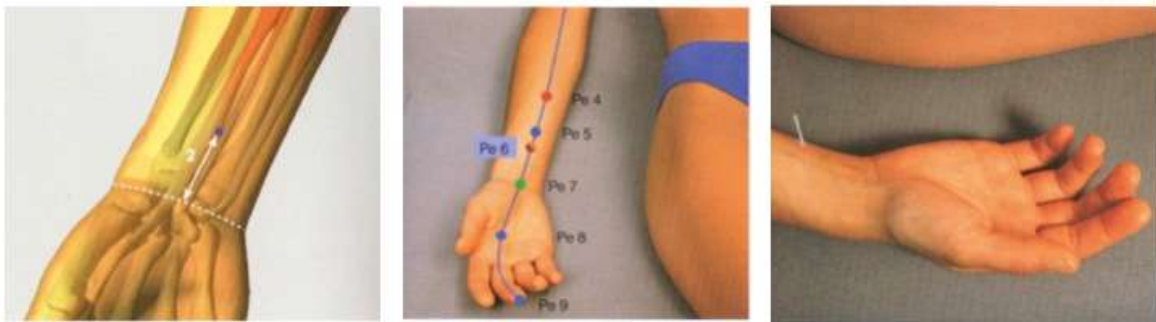
Grupo Acupuntura: Foi realizada a monitorização dos sinais vitais e a aplicação de acupuntura, com agulha bilateral no ponto P6 (Neiguam), na SRPA, com duração de 30 minutos, antes da indução anestésica. A coleta de sangue foi realizada no momento da chegada na sala da cirurgia e 30 minutos após a acupuntura.

Grupo Controle: As pacientes não foram submetidas à acupuntura, sendo realizada somente a monitorização dos sinais vitais e a coleta de sangue no momento da chegada na sala da cirurgia e 30 minutos após a primeira coleta.

5.8. Ponto de acupuntura P6 (Neiguam) para náusea e vômito

O ponto P6 (Neiguam) situa-se dois “tsun” proximal à prega de flexão do punho, no meio da face anterior do antebraço, entre os tendões dos músculos palmar longo e flexor radial do carpo. A agulha de acupuntura atravessa a pele e o tecido subcutâneo, penetra entre os tendões dos músculos flexor radial do carpo e palmar longo, perpassa os músculos flexores superficiais e profundos dos dedos e atinge o músculo

pronador quadrado. Relaciona-se superficialmente com os nervos cutâneo medial e cutâneo lateral do antebraço, com o ramo palmar do nervo mediano e, profundamente, com o nervo mediano. O método de aplicação é 0,5 a 1 cun com inserção perpendicular com sensação de dolorimento, distensão e, às vezes, sensação elétrica irradiados para os dedos da mão (JUNYING *et al.*, 2005; MARTINS; GARCIA, 2003; YAMAMURA, 1993).



Lian et al, 2006

Figura 2. Localização anatômica do ponto P6 (YU-LIAN *et al.*, 2006)

5.9 Coleta de amostras sanguíneas

Amostras sanguíneas de todas as pacientes foram coletadas em dois momentos: ANTES – antes da estimulação com acupuntura; e DEPOIS – após a estimulação com acupuntura. Os frascos foram rotulados com o mesmo número atribuído à paciente na randomização. Foram analisadas nas amostras sanguíneas a presença e a dosagem de serotonina e dopamina (aminas biogênicas) já que a hipótese é que esses hormônios estejam em menor concentração na circulação sanguínea após o estímulo da acupuntura. Após a coleta, centrifugamos o sangue e separamos as amostras, as quais foram conservadas em *freezer* com temperatura -80°C .

As amostras foram utilizadas para quantificar, por meio de teste ELISA, a concentração de serotonina e dopamina.

5.10 Atributos estudados

5.10.1 Atributos para caracterização dos grupos

- ASA;
- Idade (anos);
- Índice de massa corpórea (kg/m^2);
- Presença de doenças associadas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM), cardiopatia;
- Duração da cirurgia (minutos);
- História prévia de náuseas e vômitos ou cinetose;
- Tabagismo.

5.10.2 Atributos para atender às finalidades do estudo

- Incidência de náuseas e vômitos até 24 horas do pós-operatório;
- Dosagem de Dopamina e Serotonina plasmática.

5.11 Momentos estudados

5.11.1 Avaliação global de náuseas e vômitos

Optamos por apresentar a avaliação global de náuseas e vômitos, pelo entendimento de que qualquer episódio de náusea e/ou vômito consiste em uma complicação muito desconfortável para as pacientes, independentemente do momento em que ocorre. O resultado apresentado foi uma somatória dos episódios que aconteceram em momentos distintos e abaixo discriminados:

1. no momento após a extubação da paciente na sala de cirurgia;
2. na chegada à SRPA, de 30 em 30 minutos até 2 horas de permanência, até a alta da SRPA;
3. na Enfermaria, da chegada da paciente até 24h após a cirurgia.

5.12 Análise estatística

Com a estimativa de incidência de náusea e vômito pós operatório em 60% e uma redução de 50% desta incidência com a intervenção, considerando-se α igual 0,05 e um poder estatístico de 80%, 49 pacientes por grupo são necessários para o teste da hipótese.

O cálculo estatístico foi realizado com o emprego do programa StataMP 12.1 (StataCorp. 2011. Stata: Release 12. Statistical Software. College Station, TX: Stata Corp LP).

Para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste do qui-quadrado e para as variáveis quantitativas, na comparação dos grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e, na comparação dos momentos, utilizado o teste de Wilcoxon, uma vez que as variáveis não apresentaram distribuição normal. Para as que apresentaram distribuição normal foi utilizada a análise de perfil ou o teste t de Student. O nível de significância utilizado foi de 5%.

6 RESULTADOS

Cento e sete mulheres preencheram os critérios de inclusão deste estudo. Nove pacientes foram excluídas porque a anestesia não foi a mesma que a estabelecida em nossa metodologia e uma paciente não aceitou participar da pesquisa. As 97 participantes foram divididas em dois grupos: grupo de acupuntura (A) com 49 pacientes e o grupo controle (C) com 48 pacientes (Figura 3).

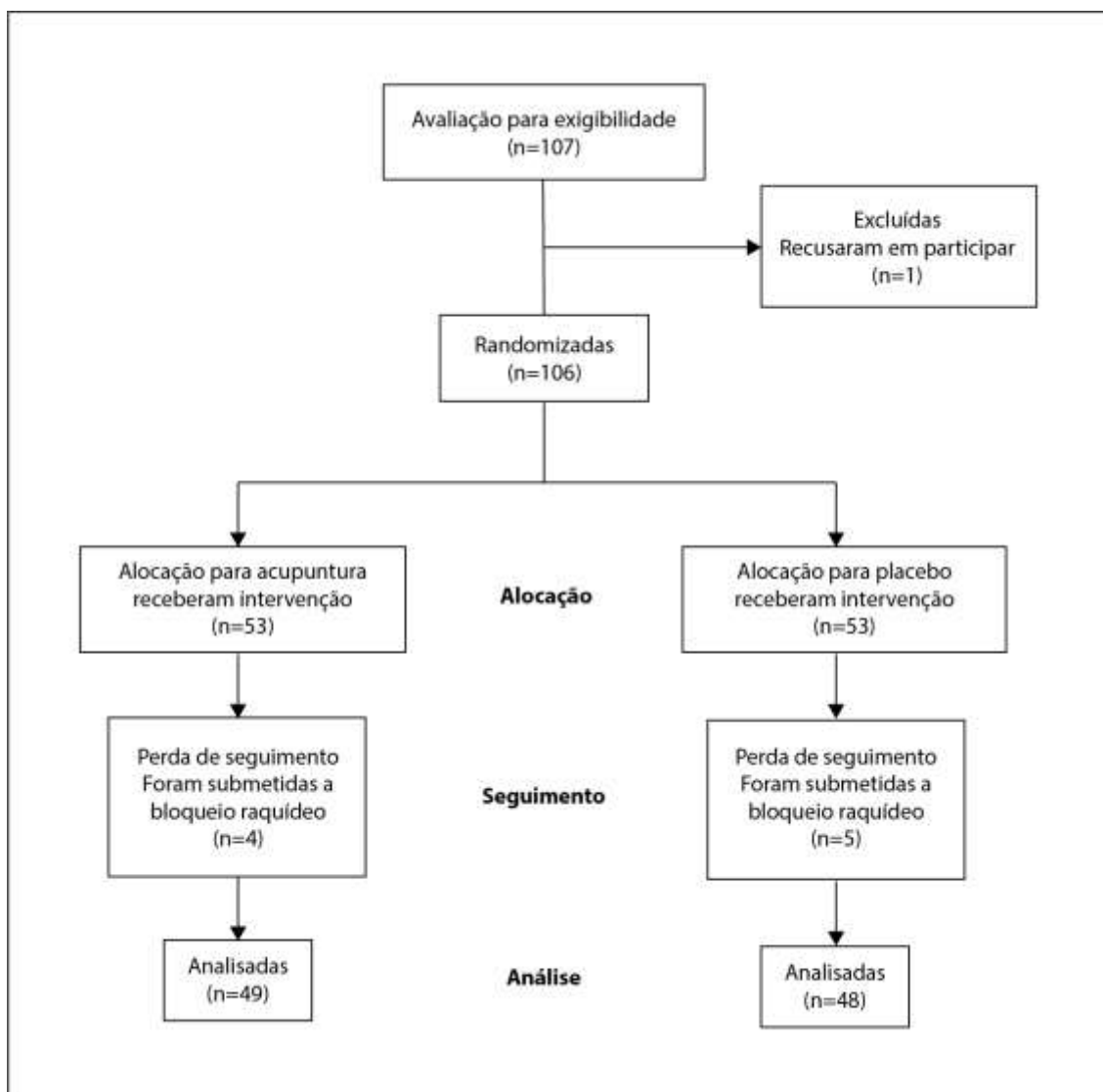


Figura 3. Fluxograma da seleção dos pacientes (CONSORT).

Tabela 2. Distribuição de frequências nos 2 grupos de pacientes e a presença das características segundo variáveis

	Grupos		<i>p</i>
	Controle (C) (n=48)	Acupuntura (A)(n=49)	
Idade (anos)*	48,3 ± 10,9	48,6 ± 11,7	0,91
IMC; kg.m ⁻² *	29,6 ± 5,1	30,1 ± 4,6	0,61
ASA I, II, III (%)	5 (10,4) 40 (83,3) 3 (6,3)	8 (16,3) 34 (69,4) 7 (14,3)	0,25
Cinetose (%)	18 (37,5)	20 (40,8)	0,74
Histórico de PONV (%)	15 (31,2)	17 (34,7)	0,56
Tabagismo (%)	16 (33,3)	16 (32,6)	0,94
Tempo de cirurgia (minutos)*	164 ± 51,1	180,6 ± 59,8	0,15

Teste do qui-quadrado: Cinetose, Histórico de PONV, Tabagismo, Tempo de cirurgia. Teste do qui-quadrado: Fatores de risco APFEL, ASA.

***Teste *t* de Student:** Idade, IMC, Tempo de cirurgia.

Ambos os grupos são homogêneos em termos de idade, IMC, possíveis fatores de risco para náusea e vômito no pós-operatório e outros (Tabela 2).

Tabela 3. Número absoluto e porcentagem de pacientes que apresentaram náusea ou vômito no pós-operatório e uso de medicamento resgate para náusea (Metoclopramida) e dor (opioides)

	Grupos		p
	Controle (n=48)	Acupuntura (n=49)	
Náusea	14 (29,2)	3 (6,1)	0,03
Vômito	2 (4,2)	2 (4,1)	0,98
Metoclopramida	16 (33,3)	5 (10,2)	0,006
Opioides	46 (95,8)	48 (98,0)	0,54

Valores expressos em números absolutos e sua respectiva frequência relativa

Para o cálculo de fator de risco das pacientes foi utilizada a Tabela 1 adaptada a partir de Gan *et al.* (2020). Dessa maneira, observamos que todas as pacientes deste ensaio clínico tinham fator de risco 4 para PONV. A incidência de náusea foi diferente entre os grupos, com uma redução significativa para o grupo acupuntura em comparação ao grupo controle ($p < 0,03$); o mesmo se observa quanto ao uso de medicamento resgate para náusea e vômito ($p < 0,06$) (Tabela 3).

Tabela 4. Média e desvio-padrão referentes à FC (batimentos por minutos) segundo momento e grupo

Grupos	Momentos					
	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Controle	75,7 12,2	74,5 17,0	72,3 17,2	74,8 16,3	86,8 15,6	83,2 14,8
Acupuntura	78,1 16,3	76,6 16,5	77,1 17,1	82,5 18,8	87,4 16,0	86,5 16,0

Análise de perfil

Não houve efeito de grupo ($p=0,26$); houve efeito de momento ($p < 0,0001$); e não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,62$).

Tabela 5. Média e desvio-padrão referentes à SO₂ (%) segundo momento e grupo

Grupos	Momentos					
	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Controle	98,0 2,2	97,6 2,2	98,9 1,8	99,3 1,7	98,0 2,1	95,9 2,7
Acupuntura	97,2 2,4	97,4 2,4	98,3 1,9	98,1 4,1	96,5 2,9	95,8 2,2

Análise de perfil

Não houve efeito de grupo ($p=0,08$); houve efeito de momento ($p<0,0001$); e não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,37$).

Tabela 6. Média e desvio-padrão referentes à PAM (mmHg) segundo momento e grupo

Grupos	Momento					
	M0	M1	M2	M3	M4	M5
Controle	106,6 21,8	106,7 23,8	84,9 18,0	83,5 20,1	103,8 24,9	104,0 27,7
Acupuntura	107,9 28,2	101,4 26,9	96,6 26,3	95,3 20,5	98,2 26,5	97,4 24,9

Análise de perfil

Não houve efeito de grupo ($p=0,86$); houve efeito de momento ($p<0,0001$); e houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,002$).

A estimulação com agulha para acupuntura não mostrou qualquer efeito colateral. A monitorização dos sinais vitais (frequência cardíaca, pressão arterial média não invasiva e oximetria de pulso) iniciou-se antes da estimulação do P6 e terminou quando o paciente recebeu alta da sala de recuperação e não apresentou diferença estatística quando comparados os grupos (Tabelas 4, 5 e 6).

Tabela 7. Mediana, 1º e 3º quartis, entre colchetes, referentes à serotonina (ng/ml), segundo momento e grupo

Grupos	Momento		<i>p</i>
	Antes	Depois	
Controle	29,0[0,4;77,6]	34,9[0,3;67,6]	0,56
Acupuntura	25,0[0,3;63,3]	25,4[0,3;58,1]	0,35
<i>p</i>	0,66	0,59	

Teste de Mann-Whitney e Wilcoxon

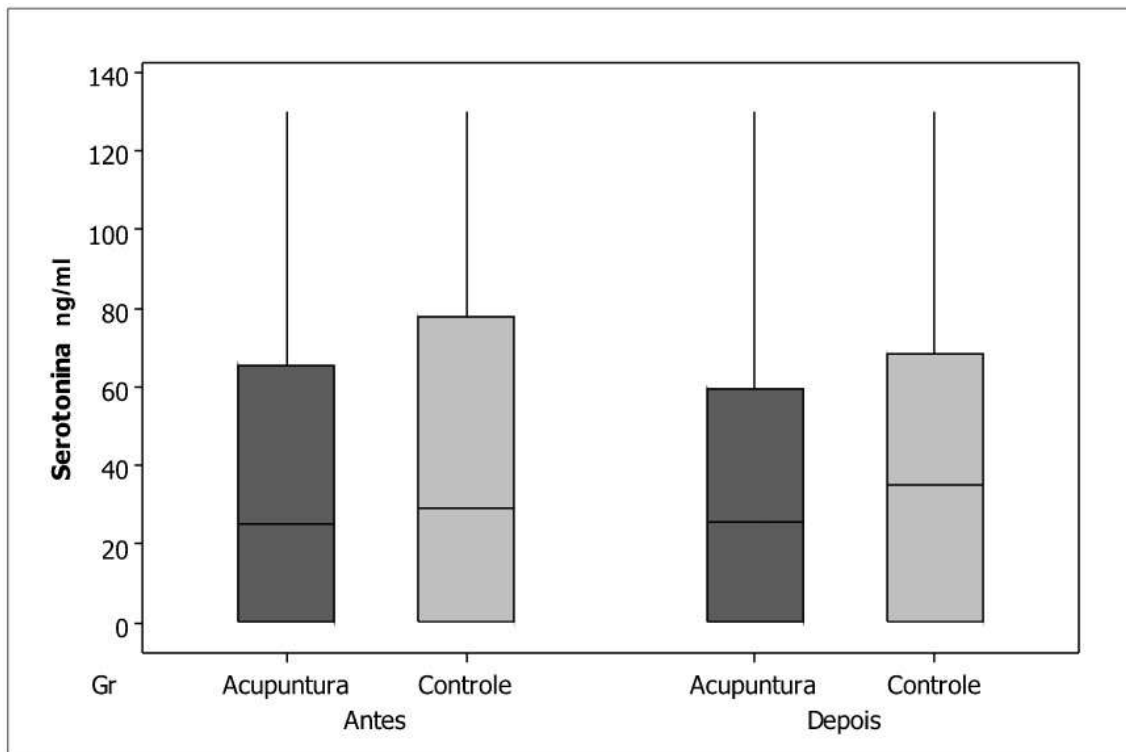


Figura 4. Box plot referente à serotonina segundo momento e grupo.

Tabela 8. Mediana, 1º e 3º quartis, entre colchetes, referentes à dopamina (pg/ml), segundo momento e grupo

Grupos	Momento		<i>p</i>
	Antes	Depois	
Controle	235,2[50,2;561,4]	247,7[44,6;571,4]	0,66
Acupuntura	394,6[36,0;620,2]	459,4[46,3;709,9]	0,66
<i>p</i>	0,98	0,30	

Teste de Mann-Whitney e Wilcoxon.

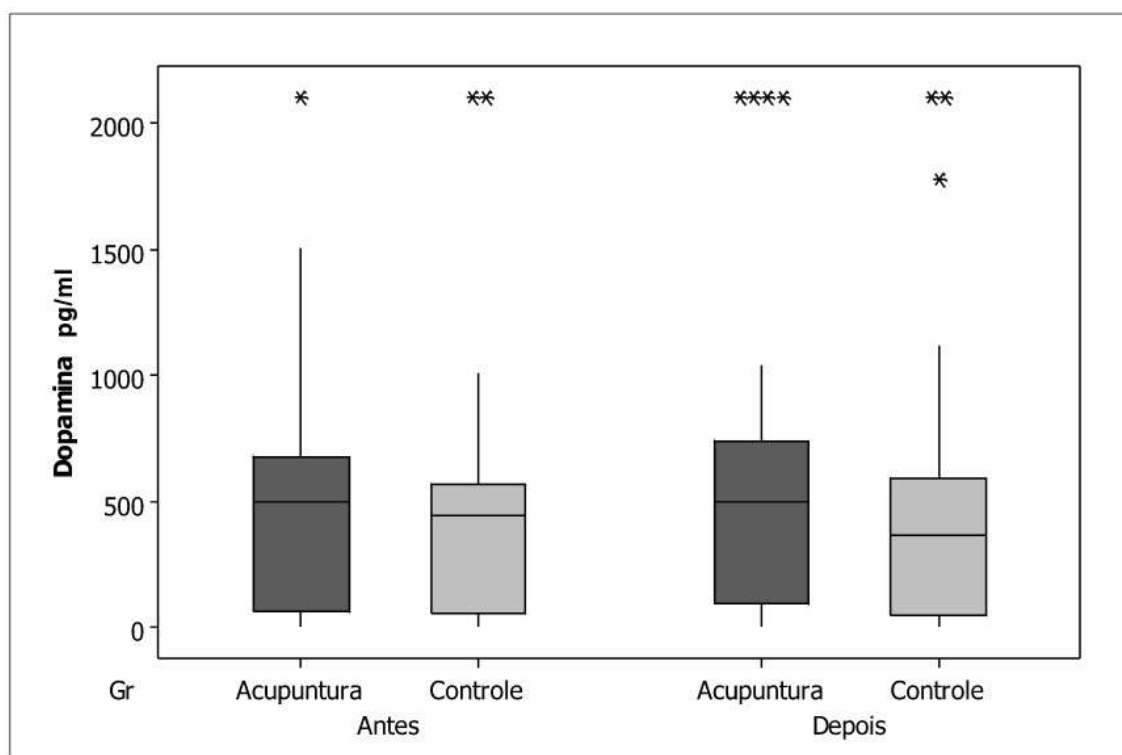


Figura 5. Box plot referente à dopamina segundo momento e grupo.

O grupo controle que nos momentos iniciais apresentou valores próximos ao grupo acupuntura, nos momentos M2 e M3 apresentou médias menores e nos momentos M4 e M5 apresentou médias maiores. No entanto, todos os parâmetros estão dentro dos valores normais de pressão arterial média, o que faz com que este resultado não tenha diferença clínica significativa.

Não houve diferença estatística significativa nas dosagens de serotonina e dopamina quando comparada entre os grupos e momentos (Tabelas 6 e 7 e Figuras 7 e 8).

7 DISCUSSÃO

Quando comparamos o grupo controle com o grupo tratado deste ensaio clínico, observamos que o grupo tratado teve menor incidência de náusea no pós-operatório, mas não no controle do vômito. Os níveis plasmáticos de serotonina e dopamina tiveram variação, embora não tenha sido significativa.

Para prever o risco de PONV, a seleção das pacientes para o estudo deu-se de acordo com o escore de APFEL, validado desde 1999 e que inclui 4 variáveis: sexo feminino, histórico de náusea e vômito pós-operatório, não fumantes e uso de opioides no pós-operatório. De acordo com o quarto consenso para diretrizes de controle de PONV, publicado em 2020 (Tabela 1), quando a paciente apresenta todas as variáveis, a sua chance de ter PONV é de 78% (GAN *et al.*, 2020).

A média de duração das cirurgias avaliadas por este trabalho foi de 172 minutos e o anestésico de escolha foi o isoflurano. Essas características configuram fatores de risco para os grupos analisados na presente pesquisa, posto que em 2003 verificou-se risco associado às cirurgias com tempo maior que 30 minutos, como a laparotomia. Além desse escore, em 2002, estudo publicado pelo mesmo autor acrescenta como fatores de risco para PONV o uso de anestésicos voláteis e a menor idade de pacientes (jovens) (GAN *et al.*, 2002; 2003; 2007).

A escolha do ponto de acupuntura utilizado pautou-se em estudos prévios que mostraram a importância não só do ponto correto, mas também da inserção da agulha na localização exata do ponto. A sensação de DE-Qi reportada pelo paciente é a certeza de que a agulha está no local correto e para bons resultados do estímulo da acupuntura e segurança do paciente é de extrema importância que o acupunturista seja qualificado (AL-SADI *et al.*, 1997; LIN, 1997; VINCENT *et al.*, 1989).

Para garantir melhor eficácia da acupuntura, Lu e colaboradores (2015) descrevem que é de suma importância que a técnica seja aplicada de maneira correta, que o tempo de estimulação seja obedecido e que os pontos corretos sejam escolhidos. Além disso, relatam que o uso da acupuntura após a cirurgia é ineficaz para tratar PONV. Por

essa razão, em nosso trabalho apenas um farmacêutico com especialização em acupuntura foi escolhido para aplicar a acupuntura nas pacientes.

Revisão sistemática publicada em 1996 que contempla a análise de 33 estudos com N de 2305 pacientes avaliados para PONV concluiu que a acupuntura tem eficácia quando utilizada antes do estímulo do vômito acontecer. Desses trabalhos, apenas 4 tiveram resultados negativos para o uso da acupuntura, muito embora o autor tenha verificado que nos referidos trabalhos a acupuntura foi realizada após a anestesia, o que confirma que quando a acupuntura é aplicada antes da indução anestésica obtém-se melhor resultado, posto que a resposta neurofisiológica do estímulo da acupuntura pode ser reduzida quando anestésicos, como exemplo o propofol, são utilizados. Vickers (1996, p. 303) conclui que: “Os artigos revisados mostraram resultados consistentes entre diferentes pesquisadores, diferentes grupos de pacientes e diferentes formas de estimulação do ponto de acupuntura. Exceto quando administrado sob anestesia.”.

Para saber a eficácia da acupuntura no controle de PONV em crianças, a revisão sistemática de Yi Zhang e colaboradores encontrou 16 estudos com crianças maiores de 2 anos que passaram por intervenção cirúrgica com uso de anestesia do tipo geral e sua conclusão foi que a acupuntura antes da anestesia foi eficaz na redução da NVPO e no consumo de antieméticos, principalmente durante as 4 primeiras horas do pós-cirúrgico (ZHANG *et al.*, 2020).

Doran e Halm (2010) recolheram evidências entre 1999 e 2010 referente à acupuntura (pulseira de acupressão, eletroestimulação e pressão com os dedos) no ponto P6, tendo sido encontrados 2 metanálises e 13 ensaios clínicos randomizados que mostraram que a acupuntura aplicada bilateralmente ofereceu resultado mais significativo e completo no controle da PONV.

Neste ensaio clínico, encontramos que a náusea no pós-operatório diminuiu no grupo acupuntura em comparação ao grupo controle. O resultado favorável à acupuntura foi encontrado também em outros estudos sobre PONV, em diferentes populações e tipos de cirurgias, desde 1989 (ALKAISSI *et al.*, 2002; DUNDEE; GHALLY, 1989; GAN *et al.*, 2004; LV *et al.*, 2013), bem como em estudos onde há a combinação do ponto P6 com o ponto LI4 (UNSAI *et al.*, 2020).

O manual de diretrizes para o tratamento de náusea e vômito pós-operatório de 2020 mostra que uma metanálise com nível A1 de evidência, com um total de 4558 pacientes e 10 modalidades diferentes de acupuntura, demonstrou que a estimulação do ponto P6 reduz náusea, vômito e a necessidade de medicamento resgate, comparando sua eficácia a de medicamentos de uso profilático como ondansetron, metoclopramida, entre outros. Também não foi observada diferença na eficácia quando comparados adultos e crianças (GAN *et al.*, 2020).

Em 2019, foi publicada uma metanálise sobre o uso do ponto P6 no tratamento de PONV após cirurgia de mama, com um total de 14 ensaios clínicos que somaram 1009 mulheres participantes. A partir da referida metanálise observou-se que a acupuntura foi eficaz no controle da náusea, mas não do vômito “agudo” (2h). O mesmo estudo recomenda que a estimulação do ponto seja feita por 30 min, antes da indução anestésica e por método TENS (SUN *et al.*, 2019). Em um ensaio clínico realizado com 70 pacientes de ambos os sexos submetidos à cirurgia geral foi realizada a acupressão no ponto P6 para prevenção de PONV e verificada uma diminuição significativa de episódios de náusea no grupo tratado quando comparado ao grupo controle, porém não foi significativa no controle do vômito (ESLAMI *et al.*, 2019). Mesmo com as técnicas de estimulação diferentes da que utilizamos, os resultados encontrados estão de acordo com os resultados deste ensaio clínico, o que corrobora nosso resultado positivo somente para os casos de náusea.

Apesar da maior facilidade de aplicação dos métodos não invasivos, parecem ser menos efetivos que os métodos invasivos, como o trabalho com pulseiras para acupressão utilizada em 157 pacientes propensos a desenvolver PONV. Na oportunidade, os pacientes foram subdivididos em 5 grupos (com ou sem pulseira, bilateral ou unilateral) e os resultados obtidos não revelaram eficácia da acupressão em comparação aos grupos que não tiveram o estímulo (WINDLE *et al.*, 2001) da mesma forma que o efeito da acupressão na prevenção de PONV em crianças submetidas à cirurgia para correção de estrabismo (LEWIS *et al.*, 1991).

Nossa escolha por não utilizar o grupo Sham deve-se às contribuições dos trabalhos de Dundee *et al.* (1989) e de Lee (2015).

Em 1989, o comitê de ética da Universidade de Medicina de *Queen's University of Belfast* decidiu por excluir o grupo Sham de um ensaio clínico, isso após um estudo piloto com 15 pacientes em tratamento quimioterápico utilizando eletroacupuntura no P6 evidenciar que a gravidade e frequência de náusea e vômito foi reduzido. Na sequência, foi realizado um ensaio placebo controlado com 10 pacientes em tratamento quimioterápico, em que a metade dos pacientes recebeu eletroacupuntura fictícia em um ponto do cotovelo, que provou que a acupuntura placebo foi ineficaz. Devido a esses resultados e decisão do comitê de ética, Dundee não utilizou grupo Sham em seu ensaio clínico que contabilizou 105 pacientes de ambos os sexos em tratamento quimioterápico e pôde concluir que a acupuntura foi eficaz na prevenção da náusea e do vômito uma vez que apenas 5% dos pacientes não obtiveram o benefício da acupuntura (DUNDEE *et al.*, 1989).

Em 2016, foi publicada uma revisão sistemática sobre a eficácia da acupuntura no P6 para prevenir a PONV e a conclusão dos autores deixa claro que não há mais necessidade do uso do grupo Sham nestes estudos (LEE, A.; CHAN, S.K.; FAN, L.T. *et al.*, 2015). Portanto, tivemos o cuidado para que o ensaio clínico tivesse dentro desses parâmetros para melhor comparação dos resultados.

O uso de antieméticos para profilaxia da PONV é um protocolo padrão na prevenção da PONV, muito embora as este consegue consiga reduzir o risco de PONV em apenas 26%, de maneira que pesquisadores busquem intervenções complementares para tornar mais eficaz a prevenção a que se propõe.

O ensaio clínico que comparou o uso de anestesia geral (propofol mais remifentanil), com o uso de anestesia inalatória (sevoflurano), mais antiemético profilático (palonossetron) em cirurgias ginecológicas observou que a incidência de PONV foi de 50% nos dois grupos (PARK; CHO, 2011).

Assim como o que encontramos, outros estudos mostram que a acupuntura parece ser mais eficaz na prevenção da náusea, do que do vômito, como um ensaio clínico que avaliou a eficácia da eletroacupuntura, do ondansetron e do placebo na prevenção da PONV em 75 mulheres submetidas à cirurgia de mama com uso de anestesia geral. A conclusão foi que as pacientes dos grupos acupuntura e ondansetron tiveram melhores

resultados que o grupo placebo, e que tanto a gravidade como a incidência de náusea foram menores no grupo tratado com acupuntura (GAN *et al.*, 2004).

Resultados negativos ao uso dessa terapia podem ser encontrados, porém é necessário avaliar se o modo de estimulação escolhido, o tempo de estimulação e a escolha do ponto foram feitas de acordo com a teoria chinesa, assim como o resultado de estudos anteriores, pois esse passo é muito importante para obter uma modulação de qualidade (LU *et al.*, 2015).

A razão por que estimulação do ponto P6 previne a PONV ainda não foi elucidada. A teoria da medicina tradicional chinesa diz que quando o equilíbrio energético do corpo é interrompido devido à agressão causada por fatores externos, como uma cirurgia, acaba por prejudicar o fluxo correto da energia (Qi) e do sangue no estômago, fazendo com que essa energia suba ao invés de descer (rebelião energética), causando a náusea e o vômito. O estímulo no ponto 6 do meridiano pericárdio faz com que essa energia volte ao equilíbrio, prevenindo assim a PONV (LV *et al.*, 2013; SOMRI *et al.*, 2001).

Há outras teorias, como a que a acupuntura estimula os receptores sensoriais da pele e faz com que as fibras alfa, beta e delta sejam ativadas, e quando a sinapse dessas acontece pode liberar endorfina do hipotálamo (CLEMENT-JONES *et al.*, 1980); outra teoria versa que a estimulação do ponto P6, localizado próximo ao nervo mediano, possa liberar substâncias neuroquímicas que dessensibilizam a zona gatilho quimiorreceptor no cérebro (SOMRI *et al.*, 2001).

O mecanismo exato ainda não foi estabelecido. Sendo assim, optamos por coletar o sangue dos participantes antes e depois do estímulo da acupuntura e quantificar a serotonina e dopamina presente no plasma afim de constatar a possibilidade de as aminas biogênicas fazerem parte desse mecanismo. Encontramos uma diferença nas dosagens das pacientes quando comparados os momentos e os grupos, porém não foi estatisticamente significativa.

Zang e colaboradores (2014) realizaram um ensaio clínico com objetivo de investigar a acupuntura preventiva para náusea e vômito por quimioterapia e se a serotonina e a dopamina participavam desse mecanismo. Os pesquisadores envolvidos dosaram a quantidade de serotonina e dopamina plasmática em 2 momentos (antes da acu-

puntura e um dia após acabar o tratamento), por ELISA, em 72 pacientes divididos em grupo acupuntura e grupo Sham. A acupuntura era realizada por 1 hora, 2 vezes ao dia, por 3 dias nos pontos P5 e P6, e resultaram na diminuição da náusea em pacientes que fizeram acupuntura e também na diminuição das aminas biogênicas plasmáticas quando comparado ao grupo Sham, acreditando assim que estas possam atuar no controle da náusea.

No entanto, a maioria dos estudos de acupuntura com dosagens de aminas biogênicas são para controle de dor. Dessa forma, é difícil comparar os resultados, pois pode haver mecanismos diferentes de ação da acupuntura já que o estímulo acontece em meridianos ou pontos diferentes.

A combinação da acupuntura no ponto P6 e antieméticos demonstrou que no grupo acupuntura usou-se menor quantidade de antieméticos de resgate em relação ao grupo controle (LEE *et al.*, 2015), assim como observado neste trabalho.

Entretanto, estudos que utilizaram raquianestesia obtiveram resultados favoráveis tanto para náusea quanto para vômito quando utilizado o ponto P6 (CHEONG *et al.*, 2013; YIN *et al.*, 2017).

Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, baseada em evidências de alta qualidade, sobre a utilização da acupuntura no ponto P6 para PONV em comparação com uso de antieméticos mostrou a eficácia desse tratamento quando comparado com diferentes medicamentos antieméticos e alto potencial deste como terapia complementar para pacientes com alto risco para PONV (YANG *et al.*, 2019).

Não encontramos a relação entre as aminas biogênicas (serotonina e dopamina) e o estímulo do ponto P6 em nosso estudo. Atualmente, existe muito conflito entre os resultados do que se encontra publicado sobre essa relação. Entretanto, ensaio clínico sobre dor no trabalho de parto, com 36 primíparas onde se aplicou acupuntura, verificou a concentração plasmática de serotonina e seus receptores pelo método de radioimunoensaio e resultou no aumento do nível sérico de serotonina, que fez com que os autores concluíssem que o mecanismo de ação pode ser um sinergismo do sistema nervoso central com impacto direto no útero através do aumento da liberação de 5-HT no sangue periférico (QU; ZHOU, 2006).

Um trabalho que verificou o nível plasmático de serotonina e dopamina pelo método ELISA em pacientes com câncer para tratar a náusea e o vômito causados pela quimioterapia, embora não tenha sido encontrado diferença entre os grupos acupuntura e controle, na dosagem após 15 dias do estímulo houve diferença entre os grupos. Isso demonstra que as aminas biogênicas podem fazer parte do mecanismo de ação da acupuntura no ponto P6 (ZANG *et al.*, 2014). Já um artigo que estudou a acupuntura no alívio dos sintomas de ansiedade e mensurou, por ELISA, a serotonina plasmática dos indivíduos estudados mostrou que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos na quantificação de serotonina, seja antes ou após a acupuntura (SURIJADI *et al.*, 2018).

Há mais de 2000 anos, a acupuntura tem sido usada no Extremo Oriente e desde o início da década de 1970 essa técnica vem ganhando popularidade entre a comunidade médica ocidental. Sugere-se que seu mecanismo de efeito pode ocorrer devido à liberação de vários transmissores e moduladores, incluindo a serotonina, substância P, interleucinas e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina e betaendorfina. Por esse motivo, a acupuntura pode ser usada em uma ampla variedade de condições clínicas. Os estudos avaliados nesta discussão mostraram que a acupuntura pode ter efeito benéfico no período perioperatório, no alívio da ansiedade pré-operatória, na diminuição do uso de analgésicos pós-operatório e na diminuição da incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios e, por consequência, no uso de antieméticos de resgate.

8 CONCLUSÃO

A incidência de náusea no grupo tratado com acupuntura foi menor do que no grupo controle, embora para vômito tenha sido a mesma.

Os resultados deste estudo confirmam que a acupuntura no ponto P6 é efetiva como terapia complementar ao uso de antieméticos na prevenção da náusea, mas não do vômito. Neste ensaio clínico, não encontramos resultados que demonstrem que as aminas biogênicas façam parte do mecanismo de ação quando o ponto p6 é utilizado.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Outros pesquisadores têm concluído semelhantemente que a acupuntura é uma terapia efetiva, de baixo custo e sem efeitos adversos. Dessa forma, mais estudos são necessários para que entendamos a neuromodulação da acupuntura e por que a acupuntura não preveniu o vômito.

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Algumas limitações foram observadas pelos pesquisadores, o que não permite extrapolar este resultado para a comunidade em geral:

- * Ensaio clínico realizado em um único hospital;
- * Apenas em histerectomias;
- * Trata-se de um protocolo-padrão de anestesia;
- * Os resultados obtidos para náusea não foram divididos em períodos, o que não permite definir qual o momento em que mais ocorreu a náusea ou ainda que a acupuntura mostrou-se mais efetiva.

11 REFERÊNCIAS

ABREU, M. P. Controle de náuseas e vômitos – Antieméticos. *In*: CANGIANI, L. M. *et al.* **Tratado de anestesiologia Saesp**. 7. ed. São Paulo: Atheneu, 2011. p. 1743-1755.

ALKAISSI, A. *et al.* P6 Acupressure may relieve nausea and vomiting after gynaecological surgery: an effectiveness study in 410 women. **Can. J. Anaesth.**, Toronto, v. 49, n. 10, p. 1034-1039, 2002.

AL-SADI, M.; NEWMAN, B.; JULIOUS, S. A. Acupuncture in the prevention of postoperative nausea and vomiting. **Anaesthesia**, London, v. 52, n. 7, p.658-661, 1997.

APFEL, C. C. *et al.* Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 88, n. 2 p.234-40, 2002.

APFEL, C. C. *et al.* A factorial trial of six interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 350, n. 24, p. 2441-2451, 2004.

APFEL, C.C.; STOECKLEIN, K.; LIPFERT, P. PONV: A problem of inhalational anaesthesia? **Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.**, v.19, n.3, p.485-500, 2005.

APFEL, C. C. *et al.* Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 109, n. 5, p. 742-753, 2012..

BABER, N. *et al.* Clinical pharmacology of ondansetron in postoperative nausea and vomiting. **Eur. J. Anaesthesiol.**, Cambridge, v. 9, n. 6, p. 11-18, 1992.

BURCE, K. T.; TYERS, M. B. The role of 5-HT in postoperative nausea and vomiting. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 69, n. 1, p. 60S-62S, 1992.

CARNEIRO, N. M. **Acupuntura na prevenção e tratamento de náuseas e vômitos**. São Paulo: Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, Colégio Médico de Acupuntura 2007, p. 1-14. (Projeto Diretrizes).

CHEONG, K. B. *et al.* The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting— A systematic review and meta-analysis. **Plos One**, San Francisco, v. 8, n.12, p. e82474, 2013.

- CHUNG, W. T. **Estudo prospectivo do valor da acupuntura no controle da náusea e vômitos em pacientes de câncer de mama submetidas à quimioterapia adjuvante**. 2007. 84 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- CIPRANDI, G. *et al.* Serotonin in allergic rhinitis: a possible role for behavioural symptoms. **Iran J. Allergy Asthma Immunol.**, Tehran, v. 10, n. 3, p. 183-188, 2011.
- CLEMENT-JONES, V. *et al.* Increased betaendorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain. **Lancet**, London, v. 2, n. 8201, p. 946-949, 1980.
- DORAN, K.; HALM, M. A. Integrating acupressure to alleviate postoperative nausea and vomiting. **Am. J. Crit. Care**, Aliso Viejo, v. 19, n. 6, p. 553-556, 2010.
- DUNDEE, J. W. *et al.* Acupuncture prophylaxis of cancer chemotherapy-induced sickness. **J. R. Soc. Med.**, London, v. 82, n. 5, p. 268-271, 1989.
- DUNDEE, J. W.; GHALY, R. G. Does the timing of P6 acupuncture influence its efficacy as a postoperative antiemetic? **Br. J. Anaesth.**, London, v. 63, n. 5, p. 612-618, 1989. Disponível em: [https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(17\)38718-4/pdf](https://bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(17)38718-4/pdf). Acesso em: 24 jul. 2020.
- ESLAMI, J. *et al.* Effect of acupressure in Pericardium 6 acupoint on nausea and vomiting after general surgery. **Nurs. Midwifery Stud.**, Hoensbroek, v. 8, n. 3, p. 143-148, 2019.
- GAN, T. J. Postoperative nausea and vomiting-can it be eliminated? **JAMA**, Chicago, v. 287, n. 10, p. 1233-1236, 2002.
- GAN, T. J. *et al.* A randomized controlled comparison of electroacupoint stimulation or ondansetron versus placebo for the prevention of postoperative nausea and vomiting. **Anesth. Analg.**, Baltimore, v. 99, n. 4, p. 1070-1075, 2004.
- GAN, T. J. *et al.* Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. **Anesth. Analg.**, Baltimore, v. 97, n. 1, p. 62-71, 2003.
- GAN, T. J. *et al.* Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. **Anesth. Analg.**, Baltimore, v. 131, n. 2, p. 411-448, 2020.
- GAN, T. J. *et al.* Society for ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. **Anesth. Analg.**, Baltimore, v. 105, n. 6, p. 1615-1628, 2007.

- GARGARIAN, M. *et al.* Medicina complementar e alternativa. *In: DUNN, P. F. et al. Manual de anestesiologia clínica procedimentos do Massachusetts General Hospital.* 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. p. 510-514.
- GERMANO FILHO, P. A. Anestesia ambulatorial – náusea e vômitos: prevenção e tratamento. *In: CAVALCANTI, I. L. et al. Tópicos de anestesia e dor.* Rio de Janeiro: Saerj – Sociedade de Anestesiologia do Estado do Rio de Janeiro, 2011. p. 131-145.
- GLARE, P. *et al.* Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. **Clin. Interv. Aging.**, Auckland, v. 6, n. 1, p. 243-259, 2011.
- GOLD, B. S. *et al.* Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. **JAMA**, Chicago, v. 262, n. 21, p. 3008-3013, 1989.
- GUIMARÃES, R.; BOUCINHAS, J. **Auriculoterapia visão oriental, visão ocidental.** Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 1997.
- HAO, W. *et al.* Study on a mechanical acupuncture instrument with computer aided controlled. *In: IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY, ANNUAL CONFERENCE, 27., 2005, Shanghai, China. Proceedings [...].* Nova Jersey: Institute of Electrical and Electronics Engineers, 2005. p. 4259-4262.
- HAN, J.S.; TERENIUS, L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. **Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v.22, p.193-220, 1982.
- HO, K.Y.; CHIU, J. W. Multimodal antiemetic therapy and emetic risk profiling. **Ann. Acad. Med. Singapore**, Singapore, v. 34, n. 2, p. 196-205, 2005.
- IQBAL, I. M.; SPENCER, R. Postoperative nausea and vomiting. **Anaesth. Int. Care Med.**, Mumbai, v. 13, n. 12, p. 613-616, 2012.
- JUNYING, G.; WENQUAND, H.; YONGPING, S. **Selecionando os pontos certos de acupuntura: um manual de acupuntura.** 2. ed. Rio de Janeiro: Rocca, 2005. 326 p.
- KHADILKAR, A. *et al.* Transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a systematic review. **Spine**, Hagerstow, v. 30, n. 23, p. 2657-2666, 2005.

- KIM, Y. H. *et al.* The efficacy of several neuromuscular monitoring modes at the P6 acupuncture point in preventing postoperative nausea and vomiting. **Anesth. Analg.**, Baltimore, v. 112, n. 4, p. 819-823, 2011.
- LEE, A.; CHAN, S. K.; FAN, L. T. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Oxford, n. 11, p. CD003281, 2015.
- LEE, A.; DONE, M. L. The use of nonpharmacologic techniques to prevent postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. **Anesth. Analg.**, Baltimore, v. 88, p. 1362-1369, 1989.
- LEE, E. J.; WARDENB, T. S. The effects of acupuncture on serotonin metabolism. **Eur. J. Internal Med.**, Amsterdam, v. 8, n. 4, p. 355-367, 2016.
- LEWIS, I. H. *et al.* Effect of P6 acupressure on postoperative vomiting in children undergoing outpatient strabismus correction. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 67, n. 1, p. 73-78, 1991.
- LIN, J. G. Studies of needling depth in acupuncture treatment. **Chin. Med. J.**, Peking, v. 110, n. 2, p. 154-156, 1997.
- LU, Z. *et al.* Perioperative acupuncture modulation: more than anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 115, n. 2, p. 183-193, 2015.
- LV, J. Q.; FENG, R. Z.; LI, N. P6 acupoint stimulation for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing craniotomy: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, London, v. 28, n. 14, p. 153, 2013.
- MACARIO, A. *et al.* Which clinical anesthesia outcomes are important to avoid? The perspective of patients. **Anesth. Analg.**, Baltimore, v. 89, n. 3, p. 6528, 1999.
- MARANHÃO, M. V. M. *et al.* Farmacologia e emprego clínico do Ondansetron. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Rio de Janeiro, v. 46, n. 5, p. 362-369, 1996.
- MARKELOVA, V. F. *et al.* Changes in blood serotonin levels in patients with migraine headaches before and after a course of reflexotherapy. **Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova**, Moskva, v. 84, n. 9, p. 1313-1316, 1984.
- MARTINS, E. I. S.; GARCIA, E. G. **Pontos de acupuntura: guia ilustrado de referencia.** São Paulo: Rocca, 2003.

MAYER, D. J. Acupuncture: an evidence-based review of the clinical literature. **Ann. Rev. Med.**, Palo Alto, v. 51, p. 49-63, 2000.

MINAMI, M. *et al.* Cyclophosphamide increases 5-hydroxytryptamine release from the isolated ileum of the rat. **Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.**, Westbury, v. 97, n. 1, p. 13-24, 1997.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Acupuncture. **NIH Consens. Statement**, v. 15, n. 5, p. 1-34, 1997.

NAYLOR, R. J.; THALL, F. C. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. **Anaesthesia**, London, v. 49, p. 2-5, 1994. Supplement.

OLIVEIRA, R. B. *et al.* Disturbances of Wnt/ β -catenin pathway and energy metabolism in early CKD: effect of phosphate binders. **Nephrol. Dial. Transplant.**, Oxford, v. 28, n. 10, p. 2510-2517, 2013.

OMOIGUI, S. **Manual de drogas usadas em anestesia**. 2. ed. São Paulo: Santos Editora, 2001.

PARK, S. K; CHO, E. A randomized controlled trial of two different interventions for the prevention of postoperative nausea and vomiting: Total intravenous anaesthesia using propofol and remifentanyl versus prophylactic palonosetron with inhalational anaesthesia using sevoflurane-nitrous oxide. **J. Int. Med. Res.**, London, v. 39, n. 5, p. 1808-1815, 2011.

QU, F.; ZHOU, J. Electro-acupuncture in relieving labor pain. **Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, Oxford, v. 4, n. 1, p. 125-130, 2007.

RUDD, J. A.; NAYLOR, R. J. Pharmacology of ondansetron. **Eur. J. Anaesthesiol.**, Cambridge, v. 9, n. 6, p. 3-10, 1992.

RUSSEL, D.; KENNY, G. N. C. 5-HT₃ antagonists in postoperative nausea and vomiting. **Br. J. Anaesth.**, London, v. 69, n. 7, p. 63S-68S, 1992. Suppl. 1.

SHIN, K-M. *et al.* Effect of Siguan Acupuncture on Gastrointestinal Motility:A Randomized, Sham-Controlled, Crossover Trial. **Hindawi Publishing Corporation. Evid. Based. Complement. Alternat. Med.**, 2013.

SHAHIN, Z. *et al.* Detection of plasma and urinary monoamines and their metabolites in non-segmental vitiligo. **Acta Dermatovenerol. Croat.**, Zagreb, v. 20, n. 1, p. 14-20, 2012.

SIMANSKI, C. *et al.* Postoperative nausea and vomiting (PONV). Clinical significance, basic principles, prevention and therapy. **Chirurg**, Berlin, v. 72, n. 12, p. 1417-1426, 2001.

SOMRI, M. *et al.* Acupuncture versus ondansetron in the prevention of postoperative vomiting. **Anaesthesia**, London, v. 56, n. 10, p. 927-932, 2001.

STAHL, S. M. **Stahl's essential psychopharmacology**. 3. ed. New York: Cambridge University Press, 2008.

SUN, R. *et al.* Non-needle acupoint stimulation for prevention of nausea and vomiting after breast surgery: A meta-analysis. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 10, p. e14713, 2019.

SURIJADI, S. *et al.* Effect of electroacupuncture therapy on serum serotonin levels of patients with anxiety symptoms. **IOP Conf. Ser.: J. Phys.: Conf. Ser.**, Philadelphia, v. 1073, p. 062041, 2018.

TRAMER, M. R. *et al.* Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. **Anesthesiology**, Philadelphia, v. 87, n. 6, p. 1277-1289, 1997.

UNSAL, N. *et al.* Effectiveness of intraoperative laser acupuncture combined with antiemetic drugs for prevention of postoperative nausea and vomiting. **J. Altern. Complement. Med.**, New York, v. 26, n. 1, p. 67-71, 2020.

VAN LOON, G. R.; SOLE, M. J. Plasma dopamine: source, regulation, and significance. **Metabolism**, New York, v. 29, n. 11, p. 1119-1123, 1980. Suppl. 1.

VICKERS, A. J. Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemesis trials. **J. R. Soc. Med.**, London, v. 89, n. 6, p. 303-311, 1996.

VINCENT, C. A. *et al.* The significance of needle placement site in acupuncture. **J. Psychosom. Res.**, London, v. 33, n. 4, p. 489-496, 1989.

WINDLE, P. E. *et al.* The effects of acupressure on the incidence of postoperative nausea and vomiting in postsurgical patients. **J. Perianesth. Nurs.**, Philadelphia, v. 16, n. 3, p. 158-162, 2001.

YAMAMURA, Y. **Acupuntura tradicional: a arte de inserir**. São Paulo: Roca, 1993.

YANG, J. Acupressure the PC6 point for alleviating postoperative nausea and vomiting: a systematic review protocol. **Medicine (Baltimore)**, v. 98, n. 33, p. e16857.

YIN, C. Y. *et al.* A randomized controlled trial comparing the efficacy of P6 acupuncture plus ondansetron versus ondansetron or P6 acupuncture in the prevention of nausea and vomiting after bupivacaine-morphine spinal anesthesia. **Open J. Anesthesiol.**, Irvine, v. 7, p. 253-263, 2017.

YU-LIAN, L.; CHUN-YAN, C.; KOLSTER, M. **Atlas gráfico de acupuntura: um manual ilustrado dos pontos de acupuntura.** Rio de Janeiro: H. F. Ullman, 2006.

ZHANG, X. *et al.* Effects and mechanisms of transcutaneous electroacupuncture on chemotherapy-induced nausea and vomiting. **Evid. Based Complement. Altern. Med.**, Oxford, p. 860631, 2014.

ZHANG, Y. *et al.* The effectiveness of PC6 acupuncture in the prevention of postoperative nausea and vomiting in children: a systematic review and meta-analysis. **Paediatr. Anesth.**, Paris, v. 30, n. 5, p. 552-563, 2020.

APÊNDICE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

RESOLUÇÃO nº 466/2012

(Participante maior de 18anos)

CONVIDO, a Senhora _____ para participar do Projeto de Pesquisa intitulado “O USO DA ACUPUNTURA NA PREVENÇÃO DE NÁUSEA E VÔMITO PÓS-OPERATÓRIA”, que será desenvolvido por mim Michelle Catarina Pires, pós-graduanda do Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia, nível de Doutorado, com orientação Professora Titular Norma Sueli Pinheiro Módolo da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Estamos estudando a utilização da acupuntura para tratamento de náusea e vômitos no pós-operatório de cirurgias ginecológicas. As pacientes que participarão deste projeto poderão receber apenas medicamento para náusea e vômito ou acupuntura mais os medicamentos.

A acupuntura será realizada na parte interna dos braços a aproximadamente 4 cm acima do punho, a agulha tem profundidade de 0,5 cm. Lembrando que as agulhas são estéreis de uso único e descartadas ao fim da sessão.

Para que possamos ter um resultado, precisamos coletar 3 ml de sangue em dois momentos antes da cirurgia, esse sangue será coletado pelo acesso que será colocado no centro cirúrgico, este procedimento acontece para que se possa administrar medicamentos e coletar amostras a qualquer momento durante a cirurgia sem que fique perfurando o paciente, esse acesso será por meio de uma agulha então sentirá a sensação de uma picada e há a possibilidade de ficar uma marca roxa e desaparecerá em 1 ou 2 dias. Dessa maneira não haverá nenhuma ‘picada ou desconforto a mais, para a coleta do sangue’. Essas amostras serão coletas na chegada ao centro cirúrgico (30 min antes da cirurgia) para todas as pacientes, e trinta minutos após a primeira coleta será realizada a segunda coleta, a qual coincide com o término da sessão de acupuntura e o início do procedimento cirúrgico, também para todas as pacientes.

Solicito também seu consentimento para consultar seu prontuário médico para coletar outras informações lá contidas, como doenças, cirurgias/anestésias anteriores, complicações e alergias referentes às contidas na visita pré-anestésica. Além disso, a Senhora responderá um questionário que levará com mais ou menos três minutos de duração respondendo se teve ou não náusea e/ou vômito.

Cada paciente terá um número e por isso não será utilizado o nome deste, preservando assim sua privacidade. Dessa maneira, todos os dados obtidos do prontuário, o resultado do exame, e qualquer informação será anotada neste prontuário numérico, onde os pesquisadores e demais profissionais envolvidos no projeto não terão acesso ao nome dos pacientes.

Os benefícios decorrentes da pesquisa poderão nortear para futuros pacientes um tratamento mais eficaz para náusea e vômito, além de esclarecer qual o mecanismo de ação da acupuntura.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo na continuidade do seu tratamento.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em 2 vias de igual teor, o qual 01 via será entregue à Senhora devidamente rubricada, e a outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa através dos telefones (14) 3880-1608 ou 3880-1609 que funciona de 2ª a 6ª-feira das 8h às 11h30 e das 14h às 17h, na Chácara Butignolli s/nº em Rubião Júnior – Botucatu - São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descrito:

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, CONCORDO EM PARTICIPAR de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem no entanto, que minha identidade seja revelada.

Botucatu, ____ / ____ / ____

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Nome: Michelle Catarina Pires (Pesquisador)

Endereço: Rua Maceió, nº 8-63 – Jardim Brasil – Bauru - SP

Telefone: (14) 981373687

E-mail: catarinamcatarinap@gmail.com.br

Nome: Norma Sueli Pinheiro Módolo (orientadora)

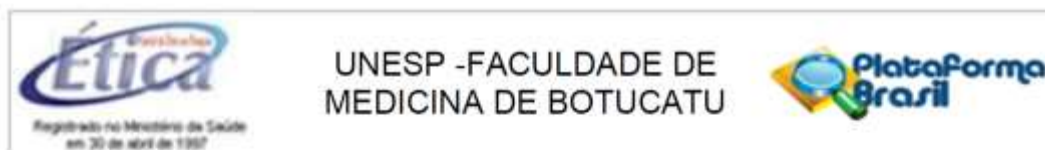
Endereço: Rua Emil Gordon, 1401 – Botucatu - SP

Telefone: (14) 99773-7327

E-mail: nmodolo@fmb.unesp.br

ANEXOS

ANEXO 1 – Parecer consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: O uso da acupuntura na prevenção de náusea e vômito pós-operatória

Pesquisador: Michelle Catarina Pires

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 56080016.0.0000.5411

Instituição Proponente: Departamento de Anestesiologia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.601.967

Apresentação do Projeto:

O tema náuseas e vômitos no pós-operatório (NVPO) tem gerado muita atenção e interesse pelo fato de causar um significativo aumento nos custos operacionais da instituição onde é realizada a cirurgia, e por ser uma importante causa de insatisfação para o paciente. O emprego da acupuntura para tratar náusea e vômitos pós-operatórios tem sido bem estudado, e parece ser eficaz como antiemético, especialmente quando utilizado antes da indução da anestesia geral, essa técnica pode ser utilizada como técnica única ou associada a antieméticos convencionais.

Objetivo da Pesquisa:

- (1) Verificar se há liberação de serotonina e dopamina plasmática após o estímulo da acupuntura no ponto P6 (Neiguam).
- (2) Avaliar a ação antiemética do ponto P6 (Neiguam).
- (3) Avaliar a frequência de NVPO utilizando o ponto de acupuntura P6 (Neiguam).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Critério de Inclusão: Pacientes do sexo feminino, com idade de 18 a 65 anos, estado físico ASA I e II, segundo a classificação da American Society of Anesthesiologists (ASA), submetidos a procedimento cirúrgico ginecológico eletivo abdominal (histerectomia) sob anestesia venosa total.

Endereço: Chácara Butignólli, s/n

Bairro: Rubião Junior

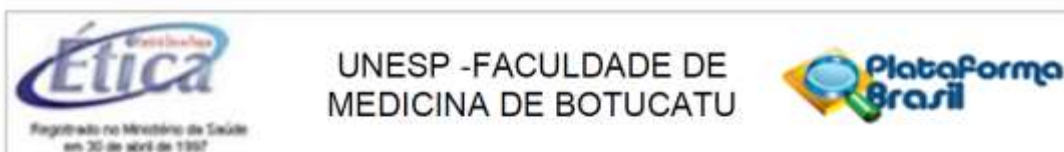
UF: SP

Telefone: (14)3880-1606

Município: BOTUCATU

CEP: 18.618-970

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.601.967

Critério de Exclusão: Pacientes menores de 18 anos, estado físico ASA III ou IV, incapazes de informar ou responder ao protocolo, medo de agulha de acupuntura, impossibilidade de utilizar ponto P6 (Neiguam), pacientes com uso de outro antiemético diferente do protocolo.

Riscos: Não há

Benefícios: A técnica de acupuntura é uma alternativa não farmacológica para prevenção de náuseas e vômitos em cirurgias, sendo essa economicamente mais viável e sem efeitos colaterais e contraindicações.

Metodologia de Análise de Dados:

O tamanho amostral será determinado baseando-se em percentuais de ocorrência de náuseas e vômitos até 24 h depois do estímulo, considerando-se uma diferença esperada entre grupos de 30%, segundo dados da literatura, poder do teste de 80% e nível de 5% de significância, ficando determinado em 33 pacientes por grupo. Para as variáveis quantitativas será realizada a análise de variância no delineamento inteiramente ao acaso. Para as variáveis qualitativas será realizado o teste Exato de Fisher. O nível de significância utilizado será de 5%.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem redigida, é de relevância acadêmica e trará contribuições à comunidade científica em sua área. Investigará 66 pacientes e terá orçamento de aproximadamente 10.000,00 reais solicitados a FAPESP.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora apresentou todos os termos obrigatórios exigidos pelo CEP/FMB.

Recomendações:

Ao final da execução da pesquisa enviar Relatório Final de Atividades.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou inadequações. Aprovar sem a necessidade de envio a CONEP.

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto de Pesquisa APROVADO, deliberado em reunião EXTRAORDINÁRIA do CEP de 22 de Junho de 2016, sem necessidade de envio à CONEP.

O CEP, no entanto, solicita aos pesquisadores que após a execução do projeto em questão, seja enviado para análise o respectivo "Relatório Final de Atividades", o qual deverá ser enviado via Plataforma Brasil na forma de "NOTIFICAÇÃO".

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

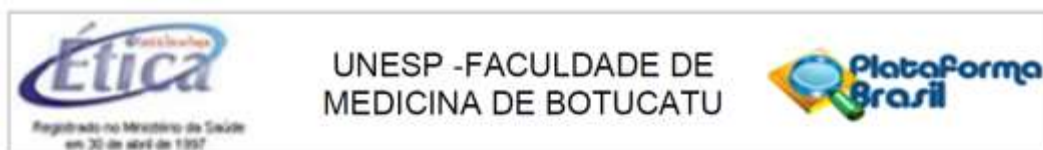
Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP **Município:** BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br



Continuação do Parecer: 1.601.967

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_666296.pdf	08/06/2016 17:29:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_consentimento.doc	08/06/2016 17:28:10	Michelle Catarina Pires	Aceito
Cronograma	Cronograma.doc	08/06/2016 16:29:37	Michelle Catarina Pires	Aceito
Orçamento	declaracao_orcamentaria.pdf	13/05/2016 16:02:06	Michelle Catarina Pires	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao.pdf	13/05/2016 16:01:16	Michelle Catarina Pires	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Anuencia_instituicao.pdf	10/05/2016 16:09:21	Michelle Catarina Pires	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.doc	10/05/2016 15:40:16	Michelle Catarina Pires	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	10/05/2016 15:29:26	Michelle Catarina Pires	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 22 de Junho de 2016

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
 (Coordenador)

Endereço: Chácara Butignolli, s/n

Bairro: Rubião Junior

CEP: 18.618-970

UF: SP

Município: BOTUCATU

Telefone: (14)3880-1608

E-mail: capellup@fmb.unesp.br

ANEXO 2 - ALTERAÇÃO DO TÍTULO DA TESE

MUDANÇA DE TÍTULO EM PROJETO DE PESQUISA*

Objetivo Acadêmico: Tese de Doutorado

Título constante no parecer de aprovação:

O uso da acupuntura na prevenção de náusea e vômito pós-operatória.

Título final do trabalho (constante na capa da tese):

Efeito da acupuntura no ponto P₆ com antieméticos na prevenção de náuseas e vômitos no pós-operatório de histerectomia: ensaio clínico randomizado.

Data da reunião do CEP que aprovou o parecer inicial: 22/06/2016

Declaramos que o trabalho não sofreu alterações nos objetivos e/ou conteúdo metodológico da época de apresentação para análise do CEP.



Norma Sueli Pinheiro Módolo
Orientadora



Michele Catarina Pires
Orientada