

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E
INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Lauren Giusti Mazzei

USO DOS DOMÍNIOS IMPACT EM ENSAIOS CLÍNICOS DE
ACUPUNTURA PARA DOR CRÔNICA: UMA PESQUISA METODOLÓGICA

Sorocaba / SP

2018

Lauren Giusti Mazzei

**USO DOS DOMÍNIOS IMPACT EM ENSAIOS CLÍNICOS DE ACUPUNTURA
PARA DOR CRÔNICA: UMA PESQUISA METODOLÓGICA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes
Co-orientadora: Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi Motta

Sorocaba / SP

2018

Ficha Catalográfica

Mazzei, Lauren Giusti
M429u Uso dos domínios IMMPACT em ensaios clínicos de acupuntura
para dor crônica : uma pesquisa metodológica / Lauren Giusti
Mazzei. – 2018.
67 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes
Co-orientadora: Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi
Motta
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) –
Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2018.

1. Acupuntura. 2. Dor crônica. 3. Medição da dor. I. Lopes,
Luciane Cruz, orient. II. Motta, Cristiane de Cássia Bergamaschi, co-
orient. III. Universidade de Sorocaba. IV. Título.

Lauren Giusti Mazzei

**USO DOS DOMÍNIOS IMPACT EM ENSAIOS CLÍNICOS DE ACUPUNTURA
PARA DOR CRÔNICA: UMA PESQUISA METODOLÓGICA**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Luciane Cruz Lopes
Universidade de Sorocaba

Prof. Dra. Taís Freire Galvão
Universidade Estadual de Campinas

Prof. Dr. Silvio Barberato Filho
Universidade de Sorocaba

Dedico este trabalho aos meus pais, meus alicerces e eternos admiradores. Meu marido, meu grande parceiro, que me compreende, me dá forças e acredita em meus sonhos. Vocês são fundamentais em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Superar é saber esperar pela germinação da semente que, lançada na terra, brotará no tempo da vida. É ter paciência para a chegada do espetáculo mais profundo da natureza: a floração. Superar é entender a plenitude dos ciclos, das etapas, dos tempos! É aceitar os desafios e continuar.

Aos meus pais Edmir e Elza, e marido Paulo, pela admiração que sempre expressaram e por nunca me abandonarem nos momentos de desespero.

Aos meus sogros Juarez e Roseli e cunhados Pedro e Mariana, pelo respeito ao meu trabalho, pela partilha e pelo apoio nos momentos difíceis.

Aos meus familiares e amigos pelas palavras de ânimo, compreensão e pelo conforto de estarmos sempre juntos, independente das dificuldades enfrentadas em nossas jornadas individuais.

À Universidade de Sorocaba, por me proporcionar esta experiência tão ímpar e enriquecedora.

Aos professores que compuseram ou compõem o time de Fisioterapia da Uniso: Cristiane, Ana Carolina, Aline, Carla, Thaís, Hugo, Renata, Amanda, Bruneta. Muito grata pela tolerância, incentivo e resiliência durante estes dois anos.

Às minhas colegas de trabalho e amigas Simone e Tatiane, pela incessante torcida e por dividir os muitos momentos de angústia e aflição. Também se estende aos amigos Flávio e Valéria; obrigada pela parceria!

À grande equipe do CETN, que sempre me incentivou a buscar o melhor da nossa paixão pela Medicina Tradicional Chinesa e pela acupuntura.

Aos alunos de Fisioterapia da Uniso por acreditarem em nossa ciência, e aos colegas do programa pela caminhada conjunta. Em especial aos que partilharam momentos de dúvidas e descobertas, e aos que acrescentaram seus conhecimentos na construção deste trabalho: Fernando, Paula, Laura, Liliam, Lívia, Caio, Mariana, Izabela, Sueli, Kátia.

Aos professores do Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas que participaram direta ou indiretamente na construção desta dissertação. Muito grata pela competência profissional e pela partilha do conhecimento.

À minha co-orientadora Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi Motta, pelo inestimável auxílio, pelas doces palavras de acolhimento e pela calma na condução de todo o processo de aprendizado e construção.

E finalmente, à minha orientadora Dra. Luciane Cruz Lopes, por acreditar na proposta deste estudo, pela perseverança nos ensinamentos, pela confiança em mim depositada, pela paciência nos momentos de desespero, pelo apoio e incentivo nesta empreitada acadêmica, e por apresentar os constantes desafios que a saúde enfrenta quando baseada em evidências, e quanto o nosso árduo trabalho é fundamental. Muito obrigada por toda a contribuição em meu crescimento profissional e pessoal.

*“Não dirigir para mais nada a atenção,
encarar a agulha como um tigre na mão, o
Shen não desconcentrar, e o paciente
como um nobre tratar.”*

Biao You

RESUMO

Introdução: A dor é uma queixa comum e debilitante, que afeta relações com amigos e familiares, a força de trabalho e sociabilidade dos indivíduos. A acupuntura é um dos recursos terapêuticos utilizados para o manejo da dor crônica. Variabilidade nas aferições de desfechos em ensaios clínicos randomizados sobre dor crônica não oncológica geram inconsistências na determinação dos efeitos dos tratamentos. Diante de tais conflitos, a *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) recomenda quatro domínios fundamentais a serem abordados nas avaliações dos tratamentos para a dor crônica: dor, função física, estado emocional e percepção de melhora do paciente. **Objetivos:** Avaliar a adesão às recomendações IMMPACT na mensuração dos desfechos da dor crônica não oncológica em ensaios clínicos randomizados sobre acupuntura. **Métodos:** Trata-se de pesquisa metodológica na qual foi realizada busca sistemática por estudos elegíveis em diversas fontes de informação. Estudos elegíveis incluíram aqueles que randomizaram e alocaram pacientes com dor crônica não oncológica para serem tratados com acupuntura e controle com acupuntura “*sham*” ou não acupuntura, e com número de pacientes igual ou superior a 100. Seis revisores, de forma independente e em duplicata, fizeram a triagem dos títulos e resumos e a revisão do texto completo para determinar a elegibilidade e subsequentemente realizaram a extração dos dados e avaliação do risco de viés. Foram extraídos a presença dos quatro domínios de desfechos recomendados, a fonte de obtenção das informações do desfecho dor e as ferramentas utilizadas para medir tais domínios. Os dados foram analisados por meio de regressão logística e metanálises, onde calculou-se a diferença de médias padronizadas a partir da técnica de DerSimonian e Laird para modelos aleatórios. **Resultados:** De 2.182 estudos encontrados, 24 foram incluídos. Onze estudos apresentaram baixo risco de viés. A dor foi mensurada em 23 estudos, a função física em 22 estudos, o estado emocional em 14 estudos e a percepção de melhora do paciente em um estudo. No desfecho dor, o paciente foi a fonte de obtenção da informação em 50% dos estudos. Os instrumentos de mensuração recomendados pela IMMPACT foram utilizados em oito estudos (35%) que avaliaram dor, um estudo que avaliou o estado emocional (7%), e um estudo que avaliou a percepção de melhora e satisfação do paciente. Ano de publicação, país de origem, fator de impacto dos periódicos e qualidade metodológica dos estudos não apresentaram associação estatisticamente significativa com a adesão aos domínios recomendados pela IMMPACT. **Conclusão:** Ensaios clínicos randomizados que utilizaram a acupuntura no manejo da dor crônica falharam em aderir às recomendações IMMPACT. Sociedades clínicas e a IMMPACT não compartilham as mesmas recomendações e isso reflete na diversidade dos desfechos e instrumentos adotados nos estudos, dificultando a comparação dos resultados.

Palavras-Chave: Acupuntura. Dor crônica. Pesquisa metodológica.

ABSTRACT

Background: Pain is a common and debilitating complaint which affects relationships with friends, family, the workforce and the sociability of persons. Acupuncture is one of the therapeutic resources used for the management of chronic pain. Variability in outcome measurements in randomized clinical trials of non-oncologic chronic pain, generates inconsistencies in determining effects of treatments. In view of such conflicts, the Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) recommends four key domains to be addressed in evaluations of treatments for chronic pain: pain, physical function, emotional state and perception of patient improvement. **Objectives:** Assessing adherence to the IMMPACT recommendations in the measurement of non-oncologic chronic pain outcomes in randomized clinical trials of acupuncture. **Methods:** It's about a methodological research in which a systematic search was made for eligible studies from different sources of information. Eligible studies included those who randomized and allocated patients with chronic non-oncologic pain to be treated with acupuncture and "sham" acupuncture or non-acupuncture with a number of patients equal or greater than 100. Six reviewers, independently and in duplicate, screened titles and abstracts and reviewed the full text to determine eligibility and subsequently performed data extraction and bias risk assessment. Six reviewers, independently and in duplicate, made the screened of titles, abstracts and reviewed the full text to determine the eligibility and subsequently they made the data extraction and risk assessment of bias. Was extracted, the presence of four outcome domains recommended, the source of obtaining the outcome information pain and the tools used to measure such domains. The data were analyzed by logistic regression and meta-analysis that used the difference of standardized means was calculated from the DerSimonian and Laird technique for random models. **Results:** from 2,182 founded studies, 24 were included. Eleven studies presented low risk of bias. Pain was measured in 23 studies, the physical function in 22 studies, emotional estate in 14 studies and improvement perception of patient in one study. In the pain, the patient was information source in 50% of the studies. The measurement tools recommended for the IMPACT were included in eight studies (35%) that evaluated pain, one study that stimulated the emotional state (7%), and one study that evaluated the improvement perception and patient satisfaction. Year of publication, country of origin, impact factor of journals and methodological quality of the studies was not statistically associated with the participation of countries in the IMMPACT domains. **Conclusions:** Randomized clinical trials that used acupuncture to manage chronic pain failed to adhere to the IMMPACT recommendations. Clinical societies and IMMPACT do not share the same recommendations and this reflect in the diversity of outcomes and instruments adopted in the studies making it difficult to compare the results.

Keywords: Acupuncture. Chronic Pain. Methodological Survey.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos	31
Tabela 2 - Características dos estudos incluídos e desfechos mensurados.....	33
Tabela 3 - Domínios recomendados pela IMMPACT, instrumentos utilizados nos estudos incluídos e fonte de obtenção das informações sobre o desfecho dor.....	38
Tabela 4 - Fatores associados à adesão aos domínios recomendados pela IMMPACT	41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção de estudos	30
Figura 2 - Sumário do risco de viés dos estudos individuais	37
Figura 3 - Metanálise do efeito da acupuntura na dor, estratificada pelo uso ou não de escala recomendada	42
Figura 4 - Metanálise do efeito da acupuntura em pacientes com dor nas costas, estratificada pelo uso ou não de escalas recomendadas	43
Figura 5 - Metanálise do efeito da acupuntura em pacientes com osteoartrite, estratificada pelo uso ou não de escalas recomendadas	43
Figura 6 - Metanálise do efeito da acupuntura em pacientes com dor lombar, estratificada pelo uso ou não de escalas recomendadas	44
Figura 7 - Metanálise do efeito da acupuntura em pacientes com dor no pescoço, estratificada pelo uso ou não de escalas recomendadas	44

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCNO	Dor Crônica Não Oncológica
DP	Desvio padrão
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
IC	Intervalo de confiança
IMMPACT	<i>Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials</i>
IQR	Intervalo interquartil
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MT/MCA	Medicina Tradicional e Medicina Complementar/Alternativa
MTC	Medicina Tradicional Chinesa
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNPIC	Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares
RRC	Resultados reportados pelo clínico
RRP	Resultados reportados pelo paciente
RRT	Resultados reportados por terceiros
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1	Dor e possíveis intervenções	15
2.2	Acupuntura no manejo da dor.....	17
2.3	As recomendações IMMPACT	19
2.4	Justificativa para a realização deste estudo	21
3	OBJETIVOS	24
3.1	Objetivo geral.....	24
3.2	Objetivos específicos.....	24
4	MÉTODOS	25
4.1	Desenho do estudo	25
4.2	Questão de pesquisa	25
4.3	Fontes de consulta e busca.....	25
4.4	Critério de elegibilidade dos estudos	26
4.5	Determinação da elegibilidade	26
4.6	Extração de dados.....	27
4.7	Risco de viés.....	27
4.8	Definições de domínios de desfechos IMMPACT e instrumentos de mensuração recomendados.....	28
4.9	Análise estatística	29
5	RESULTADOS.....	30
5.1	Características dos estudos.....	31
5.2	Domínios de desfechos recomendados pela IMMPACT e instrumentos utilizados nos estudos incluídos	38
5.2.1	Dor	39
5.2.2	Função física.....	40
5.2.3	Estado emocional.....	40
5.2.4	Percepção de melhora e satisfação do paciente.....	41
5.3	Fatores associados	41
5.4	Análises secundárias	42
6	DISCUSSÃO	45
6.1	Síntese dos resultados	45

6.2	Relação com a literatura existente.....	46
6.3	Limitações e pontos fortes	48
6.4	Implicações clínicas	49
7	CONCLUSÃO	50
	REFERÊNCIAS.....	51
	APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	57
	ANEXO A - ORIENTAÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÕES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DE SOROCABA	59
	ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO: USE OF IMPACT DOMAINS IN CLINICAL TRIALS OF ACUPUNCTURE FOR CHRONIC PAIN: A PROTOCOL FOR A METHODOLOGICAL SURVEY	62

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que 19% da população mundial apresentem dor crônica, e seu manejo impulsiona o desenvolvimento de novas tecnologias e tratamentos mais efetivos. Embora pesquisas tenham se esforçado para compreender a biologia molecular e as vias de transmissão nociceptivas, resultando em avanços significativos no tratamento da dor e melhoria da qualidade de vida dos pacientes, a avaliação da eficácia de determinadas terapias para o manejo desta condição permanece abaixo do ideal (RNAO, 2013).

Na Dinamarca, um estudo estimou os custos com pacientes que sofriam de dor crônica não oncológica que aguardavam tratamento em ambiente hospitalar em 2.300 dólares/paciente em serviços públicos e em 1.900 dólares/paciente em serviços particulares, até o ano de 2006 (KRONBORG; HANDBERG; AXELSEN, 2009).

O projeto canadense STOP-PAIN publicou em 2010 o custo médio mensal de 1.462 dólares/indivíduo com dor crônica em lista de espera de instalações para tratamento multidisciplinar da dor, sendo 95% das despesas totais de financiamento privado (GUERRIERE et al., 2010).

Um estudo econômico de base populacional com sub-amostra de 562 indivíduos de um total de 5.094 adultos portugueses com dor crônica identificou o custo de 1.883,30 euros/indivíduo, somando 4.611,69 milhões de euros a nível nacional no ano de 2010 (AZEVEDO et al., 2016).

Enquanto uma porcentagem menor de pacientes necessita de acesso a serviços especializados secundários e terciários no cuidado da dor, a maioria dos pacientes será assistida na própria comunidade ou em centros de cuidados primários. É vital que os clínicos e outros profissionais da saúde tenham acesso ao melhor recurso possível para apoiar e gerir os seus pacientes adequadamente, assim como instalações para oferecer serviços especializados apropriados quando necessário (RASU et al., 2014).

A acupuntura é um dos recursos que compõe a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) do Brasil, sendo uma possibilidade terapêutica no manejo da dor crônica com sensível redução de custos ao governo e de efeitos adversos ao paciente (BRASIL, 2006).

Variabilidade nas medidas dos desfechos em ensaios clínicos controlados randomizados sobre dor crônica não oncológica (ECR-DCNO) geram imprecisões na avaliação da efetividade de determinados tratamentos. Diante de tais inconsistências, a *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT) recomendou quatro domínios de desfechos fundamentais a serem abordados nas avaliações da eficácia e efetividade dos tratamentos para a dor crônica (TURK et al., 2008b).

Desta forma, este estudo verificou a forma de reportar e avaliar os desfechos após a publicação das recomendações IMMPACT em ensaios clínicos controlados randomizados realizados em pacientes com dor crônica não oncológica e o uso da acupuntura.

Esta dissertação foi elaborada conforme as recomendações do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (ANEXO A).

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Dor e possíveis intervenções

A dor é definida pela *International Association for the Study of Pain* como uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial. Na prática clínica, este tempo pode ser inferior a quatro semanas, ou em muitas vezes, superior a seis meses. Na dor não oncológica, o marco de três meses tem sido usado para distinguir dor aguda e crônica, mas para fins de investigação prefere-se o tempo de seis meses (IASP, 1994).

A dor crônica é um sintoma complexo, com consequentes desafios para a sua avaliação e manejo, tanto em ensaios clínicos quanto na prática clínica. Um fator complicador é o fato de que, em condições similares, os mecanismos de dor nos pacientes podem ser muito diferentes. Enquanto as mudanças no processamento da dor periférica podem predominar em um paciente, alterações centrais podem ser muito mais importantes em outro paciente (FAIRBANKS; GORACKE-POSTLE, 2015).

A dor é uma condição de difícil tratamento devido a fatores como falta de conhecimento ou atitudes inadequadas entre os profissionais de saúde envolvidos no cuidado, recursos inadequados, falta de analgésicos opioides, além da falta de prioridade do governo (KOPF, 2010).

Determinados tratamentos podem se mostrar muito eficazes em uma determinada população, mas podem não funcionar em outros pacientes com a mesma condição. Em ensaios clínicos, a menos que haja avaliação cuidadosa e individualizada da síndrome de dor crônica em cada paciente, tratamentos considerados úteis podem ser descartados como sendo ineficazes, se apenas a média dos resultados for considerada (DWORKIN et al., 2008).

Uma vasta gama de estratégias de gerenciamento, farmacológicas e não-farmacológicas, estão disponíveis para a dor crônica. O desafio é entender a extensa evidência publicada para diferentes tratamentos e determinar quando e onde usá-las para obter os melhores resultados em longo prazo para o paciente (RNAO, 2013).

De acordo com a *Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva*, para o tratamento farmacológico da DCNO recomenda-se analgésicos não-opiáceos, anti-inflamatórios não esteroides inibidores da ciclooxigenase-2, infiltrações de anestésicos locais e opioides fortes (no caso de dores

viscerais e somáticas) como nível de evidência “A” (ou seja, evidência suportada por ECR e metanálises) (AMBROSIO et al., 2006).

Os opioides fracos em monoterapia ou fortes para dor neurogênica quando não há resposta aos tratamentos anteriores, e antidepressivos em algumas condições álgicas possuem nível de evidência “B” (evidência suportada por experiência clínica); e os corticosteroides sistêmicos, benzodiazepínicos como miorrelaxantes e guanetidina em síndromes de dor regional complexa apresentam nível de evidência “C” (evidência suportada por indicações terapêuticas e/ou técnicas que ainda geram controvérsias) (AMBROSIO et al., 2006).

Os opioides têm sua importância no controle da DCNO, mas são necessários criteriosos cuidados para sua prescrição, a fim de evitar dependência ou possíveis eventos adversos (MANCHIKANTI et al., 2012).

Pela diretriz *Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain*, opioides fracos como codeína e tramadol são recomendados para dores leves a moderadas que não responderam aos tratamentos de primeira linha. E quando estes não são eficazes, podem ser prescritos os de ação mais potente, como oxicodona, hidromorfina e morfina (KAHAN et al., 2011).

Em lombalgias crônicas por exemplo, recomenda-se como abordagem de primeira linha a terapia cognitivo-comportamental, e como terapias auxiliares reabilitação interdisciplinar, acupuntura, terapias por injeção, neuroestimulação periférica, antidepressivos tricíclicos, analgésicos opioides e em alguns casos cirurgia (BMJ, 2016).

A DCNO é um problema de saúde pública, consumindo em média 22% dos gastos de saúde primários a nível mundial. Nos Estados Unidos os custos nacionais giram em torno de US\$ 17,8 bilhões por ano com medicamentos para dor. Aproximadamente 29% da população americana toma cinco ou mais medicamentos por dia (RASU et al., 2014).

A *International Association for the Study of Pain* publicou um guia para o tratamento da dor em contextos de poucos recursos, ofertando uma ferramenta aos que lidam com pessoas nesta condição em países em desenvolvimento, que enfrentam barreiras na disponibilidade de medicamentos necessários ao cuidado e manejo da DCNO. O guia recomenda que sejam considerados no controle da dor crônica, além de fármacos, recursos complementares como acupuntura, massagens

terapêuticas e outras modalidades, considerando um menor custo e menos efeitos secundários (KOPF, 2010).

2.2 Acupuntura no manejo da dor

A acupuntura é um dos recursos terapêuticos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), que consiste em aplicar pressão, agulhas, calor e/ou estimulação elétrica em determinados pontos distribuídos estrategicamente pelo corpo, com o objetivo de restaurar a boa saúde no tratamento de diversas desordens musculoesqueléticas, viscerais, emocionais e até mesmo metabólicas (MACIOCIA, 2007). Segundo os princípios da MTC, a circulação da energia, denominada Qi, percorre caminhos específicos, conhecidos como meridianos, onde se localizam grande parte dos acupontos.

A analgesia induzida por acupuntura é usada em muitos programas de diversos países, como os Estados Unidos, porém seu mecanismo de ação ainda permanece obscuro. A perspectiva oriental da MTC não se baseia em anatomia, fisiologia ou achados bioquímicos, portanto, não formam uma base sólida para o entendimento científico da filosofia. As teorias ocidentais são baseadas principalmente na presunção de que a acupuntura induz sinais aferentes que modulam a transmissão dos sinais de dor e sua percepção a nível cerebral (WANG; KAIN; WHITE, 2008).

Observam-se tentativas para estabelecer correlações entre a estimulação por acupuntura e suas respostas neurais através de exames de imagem, como a tomografia por emissão de pósitrons e a ressonância magnética funcional. Baseados em resultados de neuroimagem e evidências experimentais anteriores, foi proposto um modelo denominado eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, sugerindo que o sistema nervoso central tem papel importante na modulação da dor sob efeito da acupuntura, através de respostas do sistema nervoso autônomo, neuroimune e cascata hormonal (CHO et al., 2006).

Uma revisão sistemática que incluiu treze ECR avaliou os efeitos analgésicos da acupuntura em comparação com acupuntura *sham* ou sem acupuntura em pacientes adultos com dor crônica nas condições de osteoartrite de joelho, cefaleia tensional, enxaqueca, lombalgia, fibromialgia, dor em cicatriz abdominal, pós-operatória e dor processual decorrente de colonoscopia. Os resultados obtidos

apontaram efeitos analgésicos positivos a favor da acupuntura, mas sem relevância clínica (MADSEN; GOTZSCHE; HRÓBJARTSSON, 2009).

Uma revisão sistemática que incluiu 31 ECR abordou a coleta dos dados brutos individuais, com metanálises, e forneceu dados sobre os efeitos positivos da acupuntura no tratamento da dor crônica, apontando que há pouca evidência que características como tipo da acupuntura ou tempo de experiência do acupunturista são modificadores de efeitos (VICKERS et al., 2012).

A busca por diretrizes internacionais que abordam o uso da acupuntura para o manejo da DCNO na população adulta resulta em poucos achados ou com recomendações conflitantes. A acupuntura é recomendada como adjuvante ao tratamento convencional da DCNO, mas somente a diretriz americana especifica o momento em que é utilizada dentro do fluxograma do tratamento convencional medicamentoso (ASA, 2010; CPSO, 2000; SIGN, 2013).

Dentre as diretrizes consultadas, a recomendação do uso da acupuntura para diversas condições dolorosas é pautada em evidências de baixa qualidade devido à variabilidade nos métodos dos ECR (ASA, 2010; CPSO, 2000; HOOTEN et al., 2011; SIGN, 2013). Além disso, estas diretrizes não discriminam a força da recomendação, com exceção das diretrizes do Canadá (nível de evidência “C”, devendo considerar a acupuntura no manejo da dor crônica) e Escócia (nível de evidência “A”, recomenda fortemente a acupuntura para alívio da dor a curto prazo em lombalgia crônica e osteoartrite) (CPSO, 2000; SIGN, 2013).

No Brasil, em junho de 2003 foi instituído um grupo de trabalho entre o Ministério da Saúde e representantes das Associações Nacionais de Fitoterapia, Homeopatia, Acupuntura e Medicina Antroposófica, para a formulação de um documento técnico e consolidação, em 2006, da PNPIC no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2006).

Ainda se observa o despreparo de gestores para implantação da PNPIC no SUS, o desconhecimento da política pelos profissionais da saúde, a dificuldade na aquisição de insumos para as referidas práticas, além da falta de divulgação para profissionais e usuários, o que poderia contribuir fortemente na promoção da saúde (ISCHKANIAN; PELICIONI, 2012). Diante de cenários semelhantes a este, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou uma estratégia sobre Medicina Tradicional para que as autoridades competentes ampliem seus conceitos a respeito da melhora da saúde e autonomia dos pacientes (OMS, 2013).

Quadro 1 - Diretrizes clínicas internacionais que recomendam a acupuntura para o manejo da dor crônica não oncológica em adultos

País	Quem as desenvolveu	Recomendações ao uso da acupuntura
Canadá (CPSO, 2000)	Sociedade médica	Classifica a acupuntura como nível III de evidência – contraditória, indicando somente para o tratamento da dor crônica não oncológica em distúrbios musculoesqueléticos.
Escócia (NHS, 2006)	Agência governamental	A acupuntura é considerada em abordagem multidisciplinar para o manejo da dor crônica em adultos nos cuidados primários, realizada por enfermeiros, em pessoas com necessidades complexas. As terapias complementares são comumente utilizadas para o manejo da dor crônica, porém não devem ser vistas como substitutas para agentes farmacológicos.
Estados Unidos (ASA, 2010)	Sociedade médica	Recomenda fortemente intervenções multimodais para o tratamento da dor crônica não oncológica, se possível, em programas multidisciplinares. A acupuntura é recomendada como adjuvante ao tratamento convencional (medicamentos, fisioterapia e exercícios), no tratamento da lombalgia inespecífica.
Estados Unidos (HOOTEN et al., 2011)	Agência governamental	Recomenda a acupuntura como adjuvante e como tratamento de primeira linha em algumas condições, como fibromialgia (alta qualidade de evidência), dor nas costas, dor no pescoço, dor de cabeça e osteoartrite de joelho (baixa qualidade de evidência).
Reino Unido (ABDULLA et al., 2013)	Agência não-governamental	Recomenda a acupuntura como recurso adjuvante à terapia medicamentosa de primeira linha, e também associada à estimulação elétrica nervosa transcutânea (baixo nível de evidência).
Escócia (SIGN, 2013)	Agência governamental	Recomenda a acupuntura como estratégia para alívio da dor crônica a curto prazo em pacientes com lombalgia crônica e osteoartrite.

Fonte: Elaboração própria

2.3 As recomendações IMMPACT

Mesmo de boa qualidade, ECR com randomização e cegamento adequados podem não fornecer a melhor abordagem para o desenvolvimento de uma forte base de evidências para o manejo da dor, caso os desfechos e seus instrumentos de avaliação não forem adequados (DWORKIN et al., 2010). Essas limitações têm sido

reconhecidas internacionalmente, levando ao desenvolvimento da *Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* em 2002.

Esta iniciativa reuniu 27 especialistas de universidades, agências governamentais e da indústria farmacêutica em 2003, e gerou um consenso com um núcleo de seis domínios de desfechos que devem ser considerados em ECR para dor crônica. Os objetivos do desenvolvimento deste núcleo de domínios é o de facilitar a comparação e compartilhamento de dados, incentivar a comunicação mais completa de resultados, simplificar a preparação e avaliação dos artigos e assim permitir melhor tomada de decisão clínica sobre os riscos e benefícios do tratamento (TURK et al., 2003).

Em um levantamento realizado com 959 indivíduos com dor crônica, os participantes avaliaram a importância de 19 aspectos, anteriormente destacados por grupos focais, que foram significativamente impactados pela presença da dor. Todos os aspectos foram considerados importantes, não só a redução da dor, mas bem-estar emocional, fadiga, fraqueza e sono, indicando que as pessoas que sofrem desta condição consideram a função e o bem-estar, áreas tão importantes quanto a redução da dor, e são objetivos almejados com o tratamento (TURK et al., 2008b).

Durante o IV consenso da IMMPACT, os pesquisadores convocados forneceram novas recomendações para a interpretação da importância clínica dos resultados de tratamentos em ECR de dor crônica, propondo assim, mudanças nas medidas de desfechos recomendados em 2003. Os domínios de desfechos principais passaram de seis para quatro, bem como seus instrumentos ideais de mensuração: intensidade da dor, avaliada por escala numérica de 0-10 ou escala visual analógica; função física, avaliada pelo Inventário Multidimensional para Dor ou Inventário Resumido da Dor; estado emocional, avaliado pelo Inventário de Depressão de Beck ou Perfil de Estado de Humor; e percepção geral de melhora do paciente, avaliada pelo questionário de Impressão Global de Mudança do Paciente (DWORKIN et al., 2008).

Em 2006, Turk et al. publicaram um artigo sobre as fontes de obtenção das informações ligadas aos desfechos de ECR sobre dor, que podem ser agrupados nas seguintes categorias: resultados reportados pelo paciente (RRP), relacionados à dor, função física, estado emocional, melhoria e satisfação dos participantes com o tratamento; resultados reportados pelo clínico (RRC), como exames laboratoriais, medições por dispositivos e observação comportamental; e resultados reportados por

terceiros (RRT), em casos de pacientes com deficiências assistidos por cuidadores (TURK et al., 2006).

O estudo destaca que RRT apresentam limitações como o peso dos respondedores e as suposições na interpretação das respostas. Os RRC devem ser considerados na interpretação de resultados secundários como exames laboratoriais. E os RRP são particularmente importantes para as condições que envolvem sintomas como dor e fadiga, onde as medidas objetivas das percepções dos pacientes não estão disponíveis (TURK et al., 2006).

Outros fatores também devem ser considerados, a fim de otimizar a concepção dos ensaios que estudam a dor crônica. Estes incluem a seleção dos pacientes (diagnóstico da dor, duração e intensidade), o tamanho da amostra, a duração do estudo, os grupos de tratamento (incluindo intervenção ativa versus comparador placebo inativo), as estratégias de dosagem (fixo versus flexível) e o tipo do ensaio (DWORKIN et al., 2011).

2.4 Justificativa para a realização deste estudo

A OMS publicou uma estratégia que contempla o período de 2014 a 2023 para integrar a medicina tradicional e complementar ao sistema de saúde de forma segura, respeitosa, acessível e efetiva. O objetivo do documento é apontar os desafios de implementação, possíveis estratégias para solucioná-las e estimular a formulação de políticas efetivas. As referências de base para redação do documento foram, principalmente, diretrizes e estratégias desenvolvidas pela própria organização (OMS, 2013).

Diretrizes internacionais que abordam a acupuntura como recurso adjuvante no tratamento da DCNO, descritas no Quadro 1, têm recomendações conflitantes. O recurso é recomendado, porém com baixa qualidade de evidência. O fato é explicado quando são apresentadas as revisões sistemáticas e metanálises que sustentam tais diretrizes, ECR de acupuntura apontam diminuição significativa no controle da dor em determinadas condições, mas têm qualidade variada e questionável, justificado por falhas metodológicas em seu desenvolvimento (ABDULLA et al., 2013; ASA, 2010; CPSO, 2000; HOOTEN et al., 2011; NHS, 2006; SIGN, 2013).

Além das limitações de avaliação e desenho dos ensaios, preocupações foram levantadas sobre como os métodos de análise podem suplantam resultados positivos

cl clinicamente importantes, ou superestimar os efeitos do tratamento (DWORKIN et al., 2008). Múltiplos desfechos muitas vezes são necessários para avaliar adequadamente os benefícios do tratamento da dor, sendo necessários ajustes de sensibilidade, pois se apenas a média dos resultados for considerada, pode caracterizar um tratamento ineficaz sem, no entanto, levar em conta o potencial de efetividade quando os resultados são analisados em subgrupos.

Outro fator importante é a forma como são tratadas na análise as perdas de seguimento durante a realização do estudo. Sabe-se que em um ECR, abandonos ocorrem aleatoriamente entre os grupos de tratamento. O tratamento ativo pode ser um analgésico eficaz, mas se ele tem um perfil de efeitos colaterais desagradáveis, o número de não aderência pode ser maior, de forma não aleatória neste grupo de tratamento. Perdas de seguimento dos participantes do estudo podem enviesar os resultados, e assim diminuir a credibilidade dos resultados e do poder estatístico. Quando estiver presente, os autores devem deixar claro suas análises feitas por intenção-de-tratar (HULLEY et al., 2011).

Um ECR deve seguir criteriosamente etapas indispensáveis, como orientado pela *Consolidated Standards of Reporting Trials*, e ter a avaliação crítica de sua qualidade garantida, no caso das revisões sistemáticas, por instrumentos como *Jadad*, *Cochrane risk of bias* ou *Scottish Intercollegiate Guidelines Network 50* (PEREIRA; GALVÃO, 2014).

O estabelecimento de um conjunto padrão de domínios de desfechos em ECR sobre dor crônica tem vários méritos. Primeiro, ele incentiva os pesquisadores a considerarem a dor crônica como um fenômeno complexo que afeta pacientes em múltiplas dimensões, protege contra a polarização de resultados seletivos, sendo um problema comum em toda a literatura médica, e facilita a realização de revisões sistemáticas e metanálises, as quais permitem aos pesquisadores gerar estimativas dos efeitos do tratamento mais precisas através da partilha de dados de resultados comuns em ensaios individuais (HIGGINS; GREEN, 2011).

Com os fatores anteriormente mencionados, as evidências do uso da acupuntura no manejo da DCNO são inconclusivas, o que dificulta o reconhecimento pelas diretrizes nacionais e internacionais com boa força de recomendação. Esforços são necessários para melhorar a qualidade dos ensaios produzidos, uma vez que eles são o produto-base das revisões sistemáticas, para garantirmos com transparência

sua efetividade e eficácia. Só assim os sistemas de saúde podem melhorar a gestão dos pacientes que sofrem de dor crônica.

Neste cenário, o presente estudo justifica-se uma vez que a acupuntura pode ser uma terapêutica eficaz no controle da dor crônica, evitando gastos dispendiosos com medicamentos analgésicos que geram dependência (como opioides) ou efeitos adversos limitantes de medicamentos que impactam diretamente na qualidade de vida do paciente.

A verificação do atendimento das recomendações IMMPACT em ECR sobre dor crônica não oncológica permite maior transparência nas decisões quanto ao uso da acupuntura como alternativa viável nesta condição clínica.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Verificar a adesão às recomendações IMMPACT em ensaios clínicos randomizados realizados em pacientes com dor crônica não oncológica em uso de acupuntura.

3.2 Objetivos específicos

- Identificar as principais características dos ECR-DCNO que utilizaram a acupuntura como tratamento.
- Explorar a extensão na qual os ECR-DCNO aderiram aos domínios de desfechos recomendados pela IMMPACT.
- Apontar quais foram os domínios de desfechos recomendados pela IMMPACT mais relatados, bem como os instrumentos de mensuração utilizados.
- Identificar qual foi a principal fonte de obtenção das informações para o desfecho dor.
- Determinar quais os fatores associados com a adesão dos domínios de desfechos de acordo com as recomendações IMMPACT.

4 MÉTODOS

O protocolo deste estudo foi publicado no periódico BMJ Open com número de identificação DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014904 (ANEXO B).

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo de inquérito metodológico de ensaios clínicos randomizados que utilizaram a acupuntura para o tratamento da dor crônica não oncológica.

4.2 Questão de pesquisa

A questão que orientou este estudo foi formulada usando a estratégia PICO, que representa uma sigla para Paciente, Intervenção, Comparador e Desfechos (*outcomes*).

Usando a estratégia PICO, a pergunta desta pesquisa foi: ECR com indivíduos com dor crônica não oncológica (população) tratados com acupuntura (intervenção), em comparação com acupuntura falsa ou não acupuntura (comparação), aderiram aos domínios recomendados pela IMMPACT (desfecho)?

4.3 Fontes de consulta e busca

A revisão sistemática realizada por Vickers e colaboradores (2012) selecionou 31 ensaios clínicos obtidos por meio de busca nas bases eleitas até dezembro de 2010. Pesquisa adicional foi realizada nas mesmas bases, considerando estudos publicados até agosto de 2017.

As fontes de dados incluíram: *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*, *Excerpta Medica Database (EMBASE)*, *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE)*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), *Allied and Complementary Medicine Database*, *Web of Science* e *Cochrane Central Registry of Controlled Trials*, sem restrição de idioma.

Foram combinados os termos principais "Dor crônica" e "Acupuntura" indexados no sistema *Medical Subject Headings (MeSH)*. Em primeiro lugar, foram

pesquisados os termos isolados e os seus sinônimos, e então realizada uma segunda busca, combinando e cruzando os termos (APÊNDICE A).

Verificou-se a lista de referências ou citações encontradas em estudos secundários para identificar estudos possivelmente elegíveis.

4.4 Critério de elegibilidade dos estudos

Delineamento: ensaios clínicos randomizados, cujo número de pacientes foi igual ou superior a 100. A data de recrutamento do primeiro participante não foi um critério de elegibilidade, diferindo do exposto em nosso protocolo já publicado, para ampliar a captura de estudos (MAZZEI et al., 2017).

Condição clínica: estudos que incluíram pacientes com 18 anos ou mais, com dor crônica não oncológica. As condições de dor elegíveis foram: osteoartrite, dores de cabeça crônicas ou recorrentes, dores nos ombros específicas e inespecíficas, e dor nas costas ou cervical não específica. Para dor no ombro, nas costas e no pescoço, o episódio de dor deveria ser de pelo menos quatro semanas de duração. Para osteoartrite ou dores de cabeça, não foi necessário a duração da dor, uma vez que ambos são de natureza crônica.

Intervenção: os estudos que incluíram um grupo de pacientes tratados com acupuntura, onde pontos de acupuntura ou pontos de gatilho foram estimulados com agulhas de acupuntura e outro grupo em que os pacientes foram tratados com acupuntura simulada ou sem acupuntura e estudos onde o cegamento foi adequado.

Critérios de exclusão: ensaios clínicos com relatos de dores no pescoço ou nas costas associadas a condições clínicas específicas (por exemplo, fraturas resultantes da osteoporose).

4.5 Determinação da elegibilidade

Seis revisores¹, em pares, avaliaram de forma independente se resumos e títulos estavam de acordo com os critérios de elegibilidade. As diferenças foram resolvidas por consenso entre todos os revisores.

¹ Cristiane de Cássia Bergamaschi, Silvio Barberato Filho, Izabela Fulone, Mariana Del Grossi Moura, Lauren Giusti Mazzei, Caio Guimaraes.

Para excluir artigos duplicados, um revisor analisou todos os artigos elegíveis e identificou aqueles que tinham um ou mais autores em comum, com o mesmo título. Em caso de publicação duplicada, usamos o artigo com os dados mais completos.

4.6 Extração de dados

Adotamos uma planilha em Excel® para extração de dados realizadas pelos seis revisores de forma independente. Os revisores foram calibrados pela extração de pelo menos três artigos e, em seguida, realizaram o consenso, em pares e de forma independente. O processo de calibração ocorreu até a padronização dos dados extraídos.

Um outro revisor confirmou a extração para garantir a coerência das respostas obtidas entre os colaboradores, arbitrando nas discordâncias quando necessário.

Os dados coletados foram: autor, data de publicação, país de origem, fator de impacto da revista, data de recrutamento do primeiro participante, presença de domínios de desfechos IMMPACT e ferramentas utilizadas para medir os domínios de desfechos, método de acupuntura, condição clínica do paciente e duração do tratamento. Além disso, o estudo verificou se os resultados do desfecho dor foram reportados pelo paciente (RRP), se foram reportados pelos clínicos (RRC), se o resultado foi reportado por uma terceira pessoa (RRT) ou uma combinação dos itens anteriores.

Foi quantificado o número de artigos que realizaram medição da dor, função física, estado emocional e percepção de melhora e satisfação do paciente, de acordo com as recomendações IMMPACT. Também foi computado o número de domínios IMMPACT que foram atendidos, de modo a gerar uma pontuação entre 0-4 pontos. A pontuação foi descrita em média, desvio padrão, mediana e intervalo interquartil.

A consulta do fator de impacto das revistas foi realizada na base *Journal Citation Reports*, e o ano adotado para a consulta foi de 2016.

Os dados extraídos foram submetidos posteriormente à análise estatística.

4.7 Risco de viés

Uma versão modificada da ferramenta Cochrane para avaliação do risco de viés foi utilizada (AKL et al., 2012; HIGGINS; GREEN, 2011). Os revisores avaliaram

o risco de viés para cada ensaio clínico de forma independente, de acordo com os seguintes critérios: geração de sequência aleatória; sigilo da alocação; cegamento de participantes e profissionais; cegamento de avaliadores de desfecho; desfechos incompletos; relato seletivo de desfecho; e outras fontes de viés.

Os revisores atribuíram como alternativas de resposta "definitivamente sim", "provavelmente sim", "provavelmente não" e "definitivamente não" para cada um dos domínios (BUSSE; GUYATT, 2013). Em última análise, "definitivamente sim" e "provavelmente sim" foram atribuídos como baixo risco de viés, enquanto que "definitivamente não" e "provavelmente não" significaram alto risco de viés. Os revisores resolveram divergências através de discussão, e uma terceira pessoa julgou divergências não resolvidas.

Conforme descrito no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, a avaliação resumida do risco de viés entre estudos pode ser julgada de baixo risco de viés quando a maioria dos estudos apresenta baixo risco nos sete domínios, e pode ser julgada como alto risco, quando a proporção de informações de estudos com alto risco de viés é suficiente para afetar a interpretação dos resultados (HIGGINS; GREEN, 2011).

O software Review Manager versão 5.3 foi utilizado para agrupar os dados relacionados ao risco de viés.

4.8 Definições de domínios de desfechos IMMPACT e instrumentos de mensuração recomendados

Os quatro domínios IMMPACT recomendados em 2008 são dor, função física, estado emocional e percepção de melhora e satisfação do paciente, conforme as definições:

1. Dor: inclui vários aspectos de sua avaliação (por exemplo, intensidade de dor, duração e frequência). A avaliação global da dor é uma avaliação geral que examina como a dor mudou durante o tratamento. Os instrumentos recomendados para medição da dor são Escala Visual Analógica ou Escala Visual Numérica.

2. Função física: refere-se à capacidade do participante de realizar suas atividades diárias (por exemplo, tarefas, caminhadas, viagens e autocuidado), força e resistência. Os instrumentos recomendados para medição da função física são o Inventário Multidimensional para Dor ou o Inventário Resumido da Dor.

3. Estado emocional: refere-se ao tratamento associado à angústia emocional (por exemplo, depressão, ansiedade, raiva ou irritabilidade). Os instrumentos recomendados para medição do estado emocional do paciente são o Inventário de Depressão de Beck ou o Perfil de Estado de Humor.

4. A percepção do paciente quanto à melhora e satisfação com o tratamento: refere-se ao sentimento do participante com o tratamento (isto é, se eles sentem que as características positivas do tratamento superam as negativas). O instrumento recomendado para medição da melhoria do paciente e satisfação com o tratamento é a Impressão Geral de Mudança do Paciente.

A aplicabilidade correta do instrumento também foi mensurada (se o relato de domínio foi reportado pelo paciente, clínico ou por terceiros).

4.9 Análise estatística

Ano de publicação, o local de estudo, o fator de impacto da revista e os itens de avaliação da qualidade metodológica (risco de viés) foram avaliados descritivamente.

Foi previsto no protocolo deste inquérito metodológico a análise dos fatores associados à aderência aos domínios da IMMPACT por meio de regressão logística, considerando os domínios da IMMPACT como variáveis dependentes e as características do estudo como variáveis independentes (ano de publicação, local de estudo, fator de impacto do periódico e itens de avaliação da qualidade metodológica). Os resultados foram expressos em *odds ratios* com respectivos intervalos de confiança de 95% (OR, IC95%). Todas as análises foram testes bilaterais a um nível de significância de 0,05.

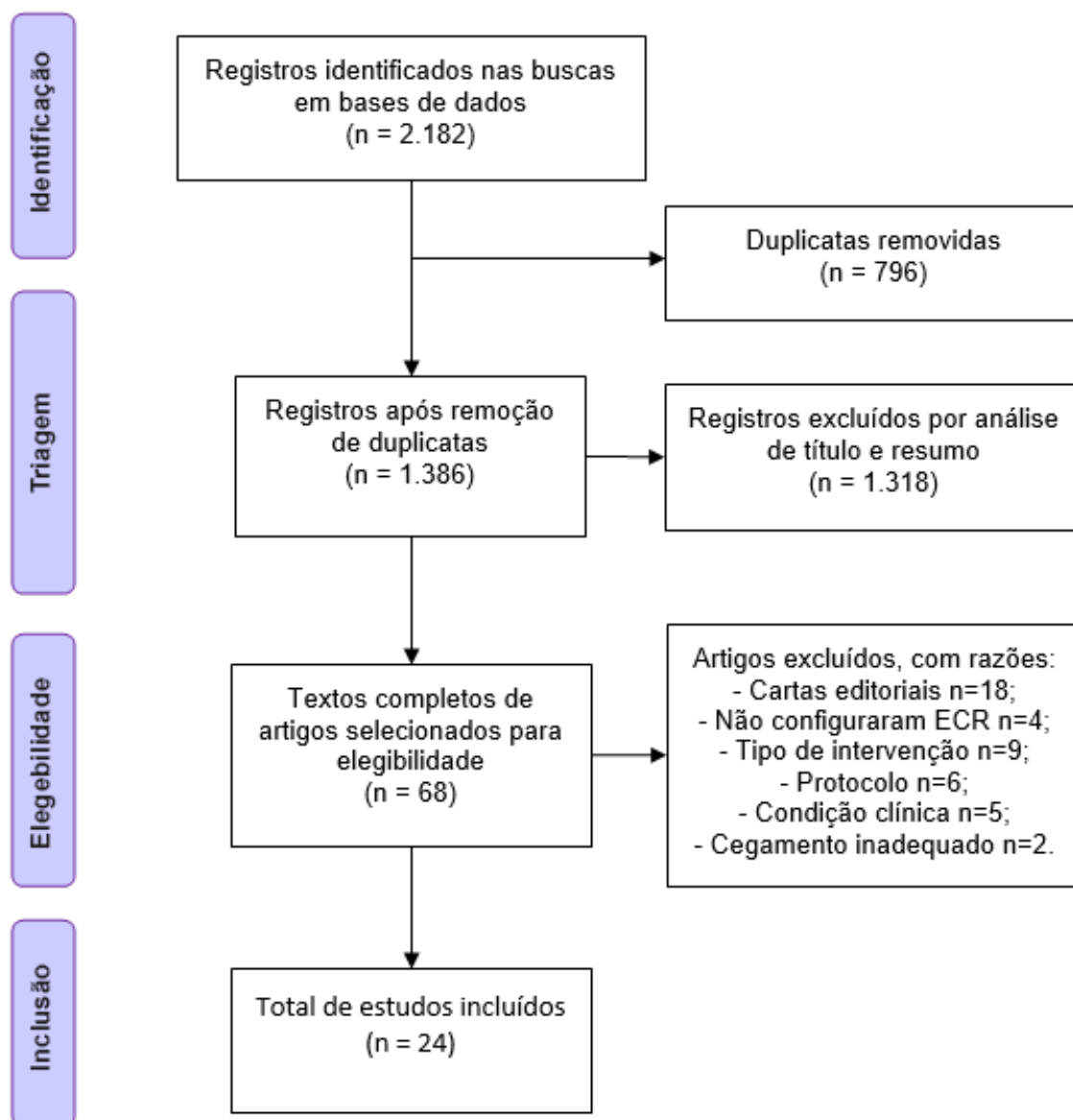
Para explorar a influência do uso dos instrumentos recomendados pela IMMPACT na mensuração da dor, os dados deste desfecho foram agrupados por meio de metanálises. Utilizou-se como medida de efeito a diferença de média padronizada e intervalo de confiança a 95%. Empregou-se o modelo de efeitos aleatórios proposto por DerSimonian e Laird (BORENSTEIN et al., 2010). A presença de heterogeneidade foi estimada pelo cálculo do I^2 .

Os cálculos foram executados no software STATA versão 14.2 e Review Manager versão 5.3.

5 RESULTADOS

Foram encontrados 1.386 registros, excluindo as duplicatas. Após seleção de títulos e resumos foram excluídos 1.318 registros. Dos 68 artigos que passaram por triagem de texto completo, 24 preencheram os critérios de elegibilidade (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma de busca e seleção de estudos



5.1 Características dos estudos

A Tabela 1 sumariza as características dos estudos incluídos. Os estudos em sua maioria foram publicados na Alemanha (BRINKHAUS et al., 2006; DIENER et al., 2006; ENDRES et al., 2007; HAAKE et al., 2007; IRNICH et al., 2001; JENA et al., 2008; LINDE et al., 2005; MELCHART et al., 2005; MOLSBERGER et al., 2002, 2011; SCHARF et al., 2006; WITT et al., 2005, 2006a, 2006b, 2006c).

Os estudos originados da China, Inglaterra, Austrália, Estados Unidos e nove estudos da Alemanha relataram fonte de financiamento pública (BERMAN et al., 2004; BRINKHAUS et al., 2006; CHEN et al., 2013; DIENER et al., 2006; HINMAN et al., 2014; IRNICH et al., 2001; LIANG et al., 2011; LINDE et al., 2005; MOLSBERGER et al., 2002, 2011; SCHARF et al., 2006; THOMAS et al., 2006; WITT et al., 2006a, 2006c). Os estudos do Reino Unido, Coreia e seis estudos da Alemanha declararam financiamento privado (CHO et al., 2013; ENDRES et al., 2007; FOSTER et al., 2007; HAAKE et al., 2007; JENA et al., 2008; MELCHART et al., 2005; WHITE et al., 2004; WITT et al., 2005, 2006b); e um estudo, originado da Itália, não declarou a fonte de financiamento (FACCO et al., 2008).

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos

Variável	n (número de estudos)
País do estudo	
Alemanha	15
Austrália	1
China	1
Coréia do Sul	1
Estados Unidos	2
Inglaterra	1
Itália	1
Reino Unido	2
Fator de impacto, mediana (IQR)	17,2 (4,21-20,78)
Financiamento (n = 23)	
Agência pública	14
Agência privada	9
Registro prévio do protocolo	12
Tamanho da amostra para análise, mediana (IQR)	231 (159,5-619,5)

IQR, intervalo interquartil.

Fonte: Elaboração própria.

Dos 24 estudos incluídos, apenas metade apresentou o número de registro de protocolo. A mediana do fator de impacto dos periódicos em que os ECR foram publicados foi 17,2 (4,21-20,78). A mediana do tamanho da amostra utilizado para as análises primárias nos ensaios foi de 231 (159,5-619,5).

A maioria dos pacientes incluídos nestes ensaios apresentou cefaleia crônica/enxaqueca (n = 6) e osteoartrite (n = 7). Todos os estudos utilizaram a acupuntura tradicional, com a seleção de pontos baseada em sua função energética para cada condição clínica, e considerando as características individuais dos participantes.

O tipo de controle variou entre os estudos incluídos: dez estudos utilizaram acupuntura *sham*, com inserção de agulhas em locais que não apresentam pontos de acupuntura (CHO et al., 2013; DIENER et al., 2006; IRNICH et al., 2001; LIANG et al., 2011; LINDE et al., 2005; MELCHART et al., 2005; MOLSBERGER et al., 2002, 2011; SCHARF et al., 2006; WITT et al., 2005); sete estudos utilizaram agulha não penetrante, simulando a sessão de tratamento nos mesmos pontos selecionados para o grupo intervenção (BERMAN et al., 2004; BRINKHAUS et al., 2006; CHEN et al., 2013; ENDRES et al., 2007; FACCO et al., 2008; FOSTER et al., 2007; HAAKE et al., 2007), ou eletroestimulação simulada, com estimulador que emite sinais de áudio e vídeo, mas com cabos desativados (WHITE et al., 2004); quatro estudos utilizaram como controle a lista de espera (HINMAN et al., 2014; JENA et al., 2008; WITT et al., 2006b, 2006c), e dois estudos utilizaram cuidados usuais (THOMAS et al., 2006; WITT et al., 2006a). Os detalhes de cada estudo incluído são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos e desfechos mensurados

continua

Estudo	Condição clínica	Número de sessões/ frequência/ duração por tratamento	Tamanho total da amostra (n=39.916)	Grupo Acupuntura			Tipo de acupuntura	Grupo controle			Tipo de controle	Desfechos mensurados	Escala
				n	Mulheres	Média de idade		n	Mulheres	Média de idade			
Estudo que mensurou os quatro domínios recomendados													
Chen 2013	Osteoartrite	18 sessões/ 20 minutos	214	104	53	60,5	Tradicional	109	57	60,4	Agulha não penetrante	Dor Função física Estado emocional Melhora do paciente	WOMAC SF-36 SF-36 PGIC
Estudos que mensuraram três dos domínios recomendados													
Liang 2011	Dor no pescoço inespecífica	9 sessões/ 3 semanas/ 30 minutos	178	88	63	36,7	Tradicional	90	66	37,2	Acupuntura sham	Dor Função física Estado emocional	VAS NPQ SF-36
Jena 2008	Cefaleia crônica	15 sessões/ 3 meses	3404	1613	1243	43,6	Tradicional	1569	1219	43,7	Lista de espera	Dor Função Física Estado emocional	Nº dias SF-36 SF-36
Endres 2007	Cefaleia crônica	10 sessões/ 5 semanas/ 30 minutos	409	209	163	39,2	Tradicional	200	158	38,9	Agulha não penetrante	Dor Função física Estado emocional	GCPS SF-12 SF-12
Haake 2007	Dor nas costas inespecífica	10 sessões/ 5 semanas/ 30 minutos	1162	387	222	49,6	Tradicional	387	247	49,2	Agulha não penetrante	Dor Função física Estado emocional	GCPS SF-12 SF-12
Diener 2006	Enxaqueca	10 sessões/ 6 semanas/ 30 minutos	960	290	247	37,1	Tradicional	317	257	38,3	Acupuntura sham	Dor Função física Estado emocional	GCPS SF-12 SF-12

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos e desfechos mensurados

continuação

Estudo	Condição clínica	Número de sessões/ frequência/ duração por tratamento	Tamanho total da amostra (n=39.916)	Grupo Acupuntura			Tipo de acupuntura	Grupo controle			Tipo de controle	Desfechos mensurados	Escala
				n	Mulheres	Média de idade		n	Mulheres	Média de idade			
Scharf 2006	Osteoartrite	10 sessões/ 6 semanas/ 20-30 minutos	1007	330	220	62,8	Tradicional	367	255	63,0	Acupuntura <i>sham</i>	Dor Função física Estado emocional	WOMAC SF-12 SF-12
Brinkhaus 2006	Dor nas costas inespecífica	12 sessões/ 8 semanas/ 30 minutos	298	147	93	59,1	Tradicional	75	55	58,2	Agulha não penetrante	Dor Função física Estado emocional	VAS PDI ADS
Witt_a 2006	Osteoartrite	15 sessões/ 3 meses	3553	322	182	60,6	Tradicional	310	198	61,9	Cuidados usuais	Dor Função física Estado emocional	WOMAC WOMAC SF-36
Linde 2005	Cefaleia recorrente	12 sessões/ 8 semanas/ 30 minutos	302	145	129	43,3	Tradicional	81	73	41,3	Acupuntura <i>sham</i>	Dor Função física Estado emocional	Questionário PDI ADS
Melchart 2005	Cefaleia crônica	12 sessões/ 6 semanas/ 30 minutos	270	132	95	42,3	Tradicional	65	46	43,4	Acupuntura <i>sham</i>	Dor Função física Estado emocional	PDI SF-36 ADS
Witt 2005	Osteoartrite	12 sessões/ 8 semanas/ 30 minutos	294	149	105	64,5	Tradicional	75	49	63,4	Acupuntura <i>sham</i>	Dor Função física Estado emocional	WOMAC SF-36 ADS
White 2004	Dor no pescoço inespecífica	8 sessões / 4 semanas/ 20 minutos	135	70	46	53,9	Não informado	65	41	52,8	Estimulação elétrica simulada	Dor Função física Estado emocional	VAS NDI SF-36

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos e desfechos mensurados

continuação

Estudo	Condição clínica	Número de sessões/ frequência/ duração por tratamento	Tamanho total da amostra (n=39.916)	Grupo Acupuntura			Tipo de acupuntura	Grupo controle			Tipo de controle	Desfechos mensurados	Escalas
				n	Mulheres	Média de idade		n	Mulheres	Média de idade			
Estudos que mensuraram dois dos domínios recomendados													
Irnich 2001	Dor no pescoço inespecífica	5 sessões/ 10 semanas/ 30 minutos	177	56	39	52,3	Tradicional	61	40	52,2	Acupuntura sham	Dor Função física	VAS SF-36
Hinman 2014	Osteoartrite	12 sessões/ 12 semanas/ 20 minutos	282	70	32	64,3	Tradicional	71	40	62,7	Lista de espera	Dor Função física	VAS WOMAC
Cho 2013	Dor nas costas inespecífica	12 sessões/ 6 semanas	116	57	47	42,3	Tradicional	59	51	41,7	Acupuntura sham	Dor Estado emocional	VAS BDI
Molsberger 2011	Dor no ombro inespecífica	15 sessões/ 20 minutos	424	154	88	50,3	Tradicional	135	89	51,3	Acupuntura sham	Dor Função física	VAS Teste físico
Foster 2007	Osteoartrite	6 sessões/ 6 semanas/ 30 minutos	352	117	71	63,1	Tradicional	119	66	62,8	Agulha não penetrante	Dor Função física	WOMAC WOMAC
Thomas 2006	Dor nas costas inespecífica	10 sessões/ 30 minutos	239	160	99	42,0	Tradicional	81	46	44,0	Cuidados usuais	Dor Função física	McGill OPI
Witt_b 2006	Dor no pescoço inespecífica	15 sessões	13846	1753	1225	49,8	Tradicional	1698	1152	51,4	Lista de espera	Dor Função física	Wheeler HFAQ
Witt_c 2006	Dor lombar	10 sessões/ 3 meses	11378	1451	837	53,1	Tradicional	1390	791	52,6	Não acupuntura	Dor Função física	LBPRS HFAQ
Berman 2004	Osteoartrite	23 sessões/ 26 semanas/ 20 minutos	570	190	120	65,2	Tradicional	191	118	66,2	Agulha não penetrante	Dor Função física	WOMAC HFAQ

Tabela 2 - Características dos estudos incluídos e desfechos mensurados

conclusão

Estudo	Condição clínica	Número de sessões/ frequência/ duração por tratamento	Tamanho total da amostra (n=39.916)	Grupo Acupuntura			Tipo de acupuntura	Grupo controle			Tipo de controle	Desfechos mensurados	Escalas
				n	Mulheres	Média de idade		n	Mulheres	Média de idade			
Estudos que mensuraram um dos domínios recomendados													
Facco 2008	Enxaqueca	20 sessões/ 10 semanas	160	40	18	35,2	Tradicional	40	16	39,4	Agulha não penetrante	Função física	MIDAS
Molsberger 2002	Dor lombar	12 sessões/ 4 semanas/ 30 minutos	186	65	29	49,0	Tradicional	61	28	50,0	Acupuntura sham	Dor	VAS

WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; SF-36/SF-12, Short - Form Health Survey; PGIC, Patient Global Impression of Change; VAS, Visual Analogue Scale; NPQ, Neuropathic Pain Questionnaire; GCPS, Von Korff Chronic Pain Grade Scale; PDI, Pain Disability Index; ADS, Allgemeine Depressionsskala; NDI, Neck Disability Index; BDI, Beck Depression Inventory; OPI, Oswestry Pain Index; LBPRS, Low Back Pain Rating Scale; HFAQ, Hannover Functional Ability Questionnaire; MIDAS, Migraine Disability Assessment Scale.

Fonte: Elaboração própria.

Os ensaios clínicos incluídos apresentaram, no contexto geral, baixo risco de viés (Figura 2).

No critério sigilo da alocação, um estudo apresentou alto risco, onde a alocação ao clínico foi por disponibilidade de compromissos e conveniência para os pacientes (THOMAS et al., 2006), e quatro estudos não apresentaram o critério com clareza (FACCO et al., 2008; FOSTER et al., 2007; WITT et al., 2006a, 2006c).

Em seis estudos os autores não tornaram claro o cegamento de avaliadores de desfecho ou que o cegamento não foi realizado (DIENER et al., 2006; LIANG et al., 2011)(BRINKHAUS et al., 2006; FACCO et al., 2008) (WITT et al., 2006a, 2006c).

Em um estudo não houve clareza se os desfechos foram reportados adequadamente pela ausência do registro do protocolo em seu ensaio (FACCO et al., 2008), e um estudo por apresentar desfecho incompleto quando comparado com os métodos reportados em seu protocolo (DIENER et al., 2006).

Sete estudos apresentaram alto risco no critério relato seletivo de desfecho (BRINKHAUS et al., 2006; FACCO et al., 2008; IRNICH et al., 2001; JENA et al., 2008; MOLSBERGER et al., 2011; WHITE et al., 2004; WITT et al., 2006b). Em cinco estudos não foi encontrada informação suficiente para outras fontes de viés (FACCO et al., 2008; IRNICH et al., 2001; JENA et al., 2008; MOLSBERGER et al., 2011; WITT et al., 2006c).

Figura 2 - Sumário do risco de viés dos estudos individuais

Estudo	Random sequence generation	Allocation concealment?	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting	Other sources of bias
Berman 2004	+	+	+	+	+	+	+
Brinkhaus 2006	+	+	+	+	+	+	+
Chen 2013	+	+	+	+	+	+	+
Cho 2013	+	+	+	+	+	+	+
Diener 2006	+	+	+	+	+	+	+
Endres 2007	+	+	+	+	+	+	+
Facco 2008	+	+	+	+	+	+	+
Foster 2007	+	+	+	+	+	+	+
Haake 2007	+	+	+	+	+	+	+
Himman 2014	+	+	+	+	+	+	+
Irnich 2001	+	+	+	+	+	+	+
Jena 2008	+	+	+	+	+	+	+
Liang 2011	+	+	+	+	+	+	+
Linde 2005	+	+	+	+	+	+	+
Melchart 2005	+	+	+	+	+	+	+
Molsberger 2002	+	+	+	+	+	+	+
Molsberger 2011	+	+	+	+	+	+	+
Scharf 2006	+	+	+	+	+	+	+
Thomas 2006	+	+	+	+	+	+	+
White 2004	+	+	+	+	+	+	+
Witt 2005	+	+	+	+	+	+	+
Witt 2006a	+	+	+	+	+	+	+
Witt 2006b	+	+	+	+	+	+	+
Witt 2006c	+	+	+	+	+	+	+

5.2 Domínios de desfechos recomendados pela IMMPACT e instrumentos utilizados nos estudos incluídos

Os desfechos mais relatados foram dor e função física. O estado emocional do participante foi avaliado em 58% dos estudos, e a percepção de melhora e satisfação do paciente foi abordada em apenas um estudo (CHEN et al., 2013). Dos estudos incluídos, 22 foram publicados a partir de 2004, nenhum se referiu às recomendações IMMPACT publicadas em 2003 e atualizadas em 2008 (Tabela 3).

Tabela 3 - Domínios recomendados pela IMMPACT, instrumentos utilizados nos estudos incluídos e fonte de obtenção das informações sobre o desfecho dor

Domínios de desfecho (n)	Instrumentos de avaliação	Número de estudos (n)
Dor (23)	VAS WOMAC GCPS Outros	8 6 3 6
Função física (22)	WOMAC Short Form-36 Short Form-12 Outros	4 5 4 9
Estado emocional (14)	BDI ADS Short Form-36 Short Form-12	1 4 5 4
Percepção de melhora e satisfação do paciente (1)	PGIC	1
Referência às recomendações IMMPACT* (22)		0
Fonte da informação sobre dor reportada pelo (n=23):		
paciente		12
clínico		1
paciente e clínico		10

VAS, Visual Analogue Scale; WOMAC, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; GCPS, Graded Chronic Pain Scale; BDI, Beck Depression Inventory; ADS, Allgemeine Depressionsskala; PGIC, Patient Global Impression of Change. *ECR publicados a partir de 2004. Fonte: Elaboração própria.

O desfecho dor foi relatado apenas pelos pacientes em 52% dos estudos incluídos (Tabela 3) (BRINKHAUS et al., 2006; CHO et al., 2013; ENDRES et al., 2007; HAAKE et al., 2007; LIANG et al., 2011; LINDE et al., 2005; MELCHART et al., 2005;

SCHARF et al., 2006; THOMAS et al., 2006; WHITE et al., 2004; WITT et al., 2005, 2006c).

Em dez estudos o desfecho foi relatado por ambos, clínicos e pacientes (43,4%) (BERMAN et al., 2004; CHEN et al., 2013; DIENER et al., 2006; FOSTER et al., 2007; HINMAN et al., 2014; IRNICH et al., 2001; JENA et al., 2008; MOLSBERGER et al., 2011; WITT et al., 2006a, 2006b). Apenas em um estudo os resultados foram reportados apenas pelos clínicos (MOLSBERGER et al., 2002).

A fonte da obtenção da informação foi apenas descrita para o desfecho dor uma vez que os estudos não a descreveram para os demais desfechos.

5.2.1 Dor

A dor foi o desfecho principal em 23 ECR. Em oito estudos realizados, o instrumento de avaliação da dor utilizado foi um dos recomendados pela IMMPACT, a *Visual Analogue Scale* (BRINKHAUS et al., 2006; CHO et al., 2013; HINMAN et al., 2014; IRNICH et al., 2001; LIANG et al., 2011; MOLSBERGER et al., 2002, 2011; WHITE et al., 2004).

Três estudos utilizaram como instrumento avaliativo a *Von Korff Chronic Pain Grade Scale* (GCPS) (DIENER et al., 2006; ENDRES et al., 2007; HAAKE et al., 2007).

Em seis estudos, *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) foi o instrumento utilizado (BERMAN et al., 2004; CHEN et al., 2013; FOSTER et al., 2007; SCHARF et al., 2006; WITT et al., 2005, 2006b).

Um questionário de dor que engloba sua intensidade e número de dias foi adotado em dois estudos (JENA et al., 2008; LINDE et al., 2005).

Thomas et al. (2006) adotaram em seu estudo o questionário de dor *McGill*, enquanto Witt et al. (2006a) utilizaram a *Low Back Pain Rating Scale* (LBPRS), Melchart et al. (2005) utilizaram a versão alemã do *Pain Disability Index* (PDI), e Witt et al. (2006c) utilizaram a escala *Wheeler*.

5.2.2 Função física

Nenhum dos estudos que avaliaram a função física utilizou os instrumentos recomendados pela IMMPACT. A função física foi um desfecho avaliado em 22 estudos. Quatro estudos utilizaram como instrumento de avaliação o *Short-Form Health Survey* – 12 (DIENER et al., 2006; ENDRES et al., 2007; HAAKE et al., 2007; SCHARF et al., 2006). O *Short-Form Health Survey* – 36 foi o instrumento adotado em cinco estudos (CHEN et al., 2013; IRNICH et al., 2001; JENA et al., 2008; MELCHART et al., 2005; WITT et al., 2005).

A *Pain Disability Index* (PDI) foi utilizada nos estudos de Linde et al. (2005) e Brinkhaus et al. (2006) e a *Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index* (WOMAC) foi utilizada em quatro estudos (BERMAN et al., 2004; FOSTER et al., 2007; HINMAN et al., 2014; WITT et al., 2006b).

Thomas et al. (2006) utilizaram como instrumento de avaliação da função física o *Owestry Pain Index*; White et al. (2004) utilizaram o *Neck Disability Index*; Facco et al. (2008) utilizaram o *Migraine Disability Assessment Test* (MIDAS); Liang et al. (2011) utilizaram o *Neuropathic Pain Questionnaire* (NPQ) e Molsberger et al. (2011) adotaram testes físicos para avaliar essa função. O *Hannover Functional Ability Questionnaire* foi adotado em dois estudos (WITT et al., 2006a, 2006c).

5.2.3 Estado emocional

O estado emocional do paciente foi um desfecho avaliado em 14 ECR. O questionário de qualidade de vida *Short-Form Health Survey* 12 e 36 foram os instrumentos utilizados em nove estudos (CHEN et al., 2013; DIENER et al., 2006; ENDRES et al., 2007; HAAKE et al., 2007; JENA et al., 2008; LIANG et al., 2011; SCHARF et al., 2006; WHITE et al., 2004; WITT et al., 2006b).

Quatro estudos utilizaram a *Allgemeine Depressionsskala* (BRINKHAUS et al., 2006; LINDE et al., 2005; MELCHART et al., 2005; WITT et al., 2005). O *Beck Depression Inventory*, recomendado pela IMMPACT, foi utilizado como instrumento de mensuração do estado emocional dos pacientes apenas no estudo de Cho et al. (2013).

5.2.4 Percepção de melhora e satisfação do paciente

O desfecho percepção de melhora e satisfação do paciente com o tratamento oferecido foi avaliado apenas em um estudo conduzido por Chen et al. (2013), que utilizou como instrumento avaliativo a *Patient Global Impression of Change*, recomendado pela IMMPACT.

5.3 Fatores associados

.Não foi encontrada associação entre o ano de publicação dos estudos, publicados até 2006 e a partir de 2007 (OR: 0,75; IC 95%: 0,15 – 3,83; p 0,72); o país do autor correspondente, pertencente ou não ao continente europeu (OR: 2,06; IC 95%: 0,28 – 15,36; p 0,48), ou de origem alemã (OR: 4,0; IC 95%: 0,69 – 23,09; p 0,12); o fator de impacto do periódico de publicação acima de 7 (OR: 1,0; IC 95%: 0,94 – 1,06; p 0,88); a qualidade metodológica, considerando estudos que atenderam 6 ou 7 critérios de avaliação crítica (OR: 1,4; IC 95%: 0,28 – 7,02; p 0,862); e a publicação do protocolo dos estudos (OR: 1,04; IC 95%: 0,32 – 3,10; p 0,68) (Tabela 4).

Tabela 4 - Fatores associados à adesão aos domínios recomendados pela IMMPACT

Variáveis exploradas	Estudos n (%)	OR	IC 95%	Valor p
Ano de publicação				
2001 - 2006	14 (58)	1,00		
2007 – 2014	10 (42)	0,75	(0,15 – 3,83)	0,729
País do autor correspondente				
Não europeu	5 (21)	1,00		
Europeu	19 (79)	2,06	(0,28 – 15,36)	0,480
Não alemão	9 (38)	1,00		
Alemão	15 (62)	4,00	(0,69 – 23,09)	0,121
Fator de impacto do periódico				
≤7	11 (46)	1,00		
>7	13 (54)	1,00	(0,94 – 1,06)	0,887
Qualidade metodológica (viés)				
≤ 5	8 (44)	1,00		
> 5	16 (66)	1,40	(0,28 – 7,02)	0,862
Protocolo				
Sem protocolo	12 (50)	1,00		
Com protocolo	12 (50)	1,04	(0,32 – 3,10)	0,682

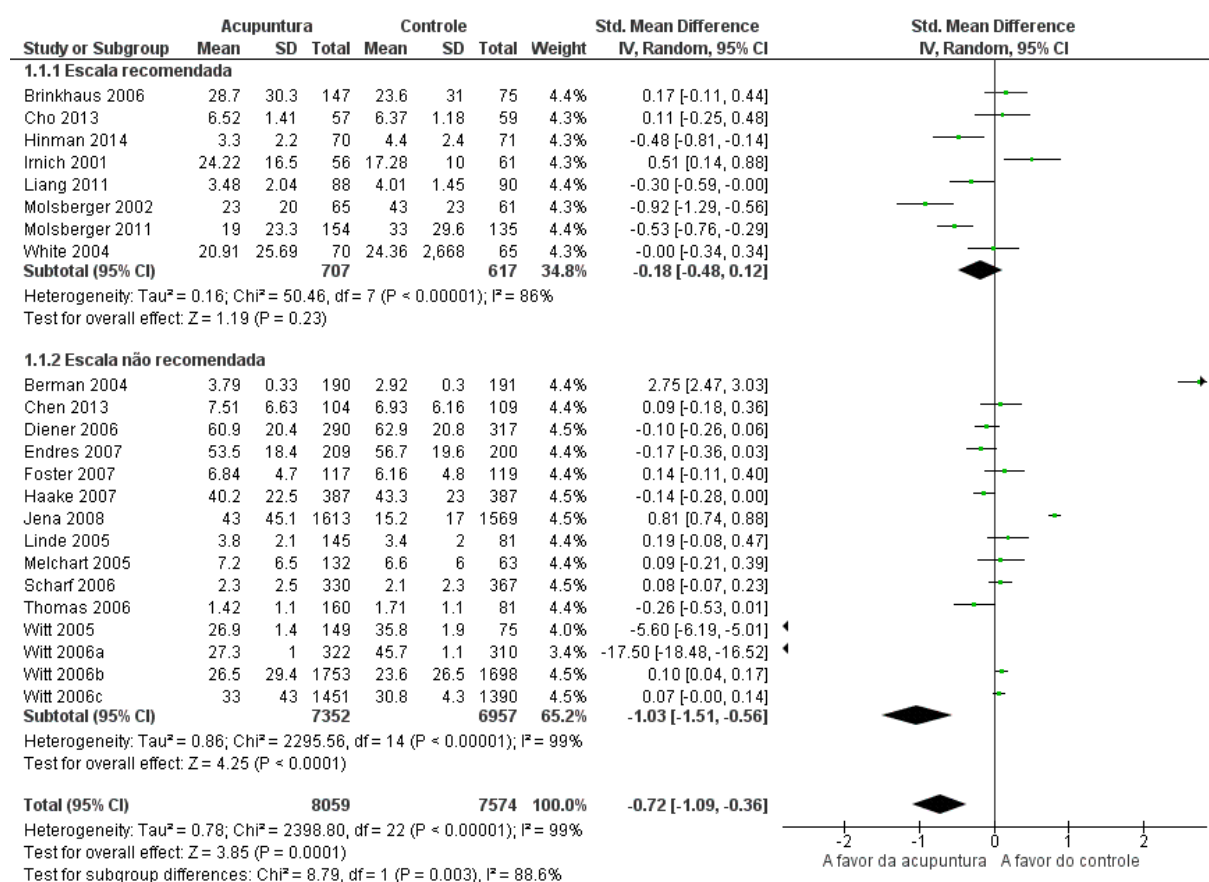
OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança.

Fonte: Elaboração própria.

5.4 Análises secundárias

Estudos que não aderiram às recomendações IMMPACT tiveram resultados favoráveis à acupuntura no desfecho dor (MD = -1,03; IC 95%: -1,51; -0,56; $I^2 = 99\%$), enquanto que aqueles que seguiram as recomendações não tiveram diferenças estatisticamente significantes (MD = -0,18; IC 95%: -0,48; 0,12; $I^2 = 86\%$) (Figura 3).

Figura 3 - Metanálise do efeito da acupuntura na dor, estratificada pelo uso ou não de escala recomendada



Para investigar este achado, foram realizadas análises de subgrupos, separadas por condição clínica (dor nas costas, dor no pescoço, osteoartrite e dor lombar), e estratificadas pelo uso ou não de escalas recomendadas para a mensuração da dor. Estudos em que a condição clínica foi cefaleia ou enxaqueca não foram analisados pois nenhum utilizou de instrumento recomendado, e a condição dor no ombro foi abordada em apenas um estudo.

Nos estudos em que a condição clínica foi dor nas costas e osteoartrite, os dados sugerem que o uso de escalas não recomendadas pode superestimar o efeito da acupuntura na aferição da dor, e nos estudos em que a condição clínica foi dor lombar, o uso de escala não recomendada pode subestimar o efeito da acupuntura na dor (Figuras 4 a 7).

Figura 4 - Metanálise do efeito da acupuntura em pacientes com dor nas costas, estratificada pelo uso ou não de escalas recomendadas

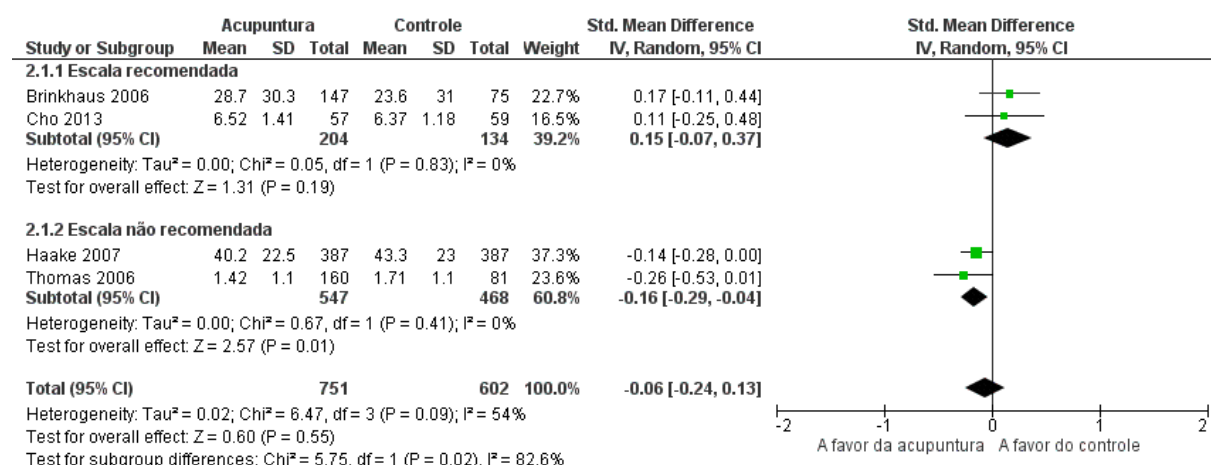


Figura 5 - Metanálise do efeito da acupuntura em pacientes com osteoartrite, estratificada pelo uso ou não de escalas recomendadas

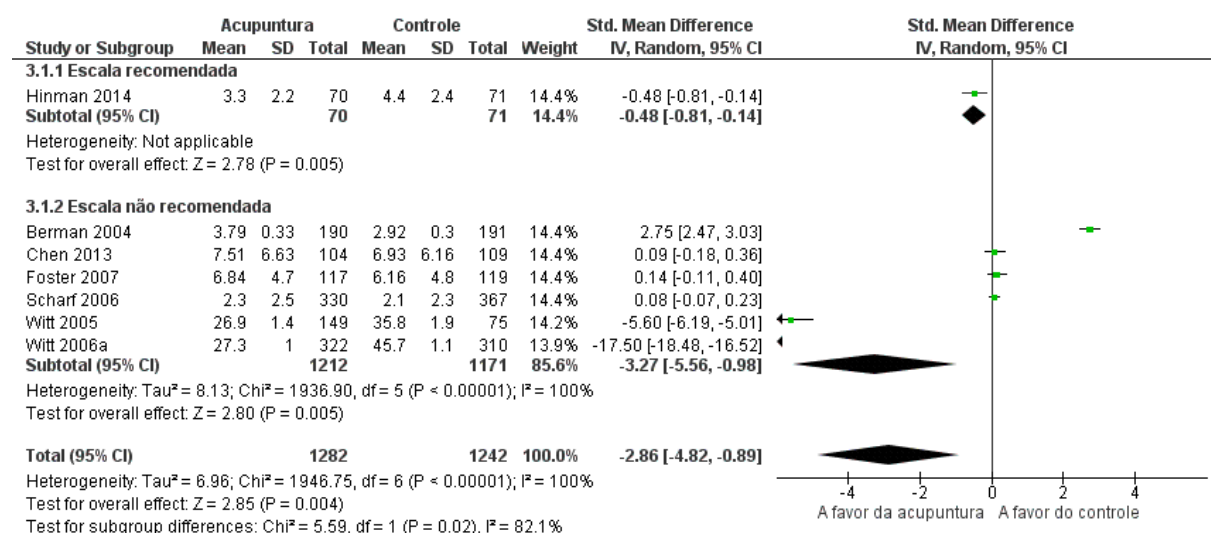


Figura 6 - Metanálise do efeito da acupuntura em pacientes com dor lombar, estratificada pelo uso ou não de escalas recomendadas

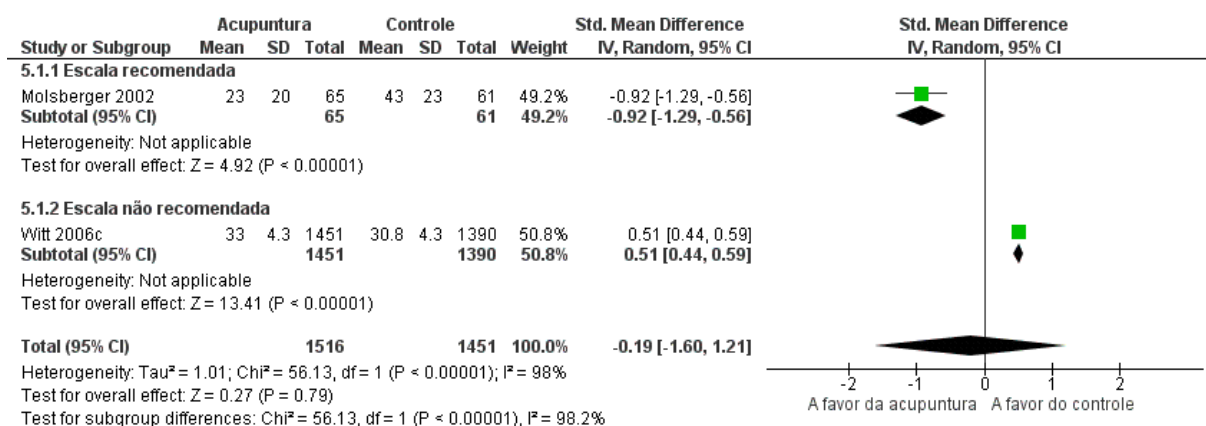
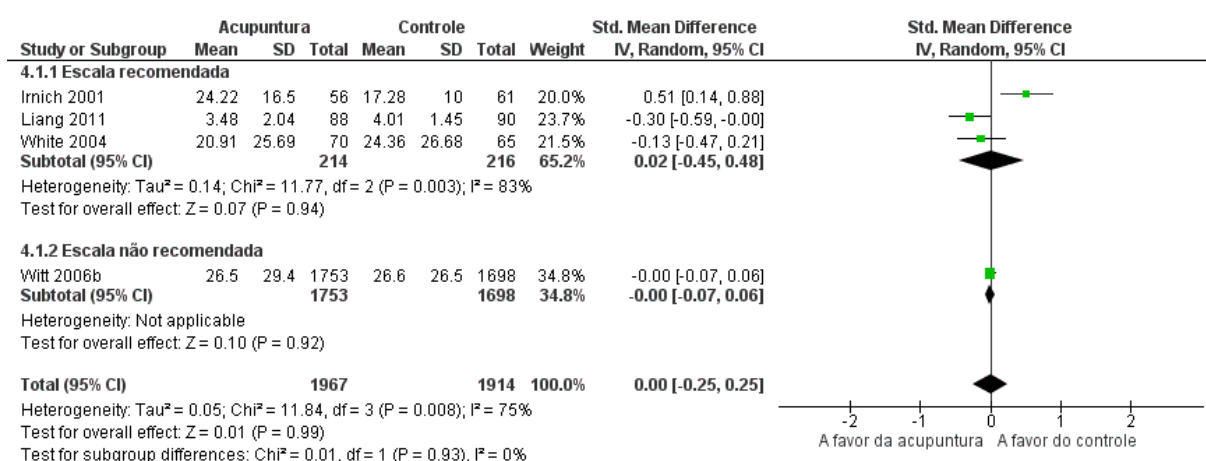


Figura 7 - Metanálise do efeito da acupuntura em pacientes com dor no pescoço, estratificada pelo uso ou não de escalas recomendadas



6 DISCUSSÃO

6.1 Síntese dos resultados

Neste inquérito, observou-se que a maioria dos ensaios clínicos randomizados foram publicados na Alemanha e desenvolvidos com financiamento público. O tamanho da amostra dos braços analisados nos estudos variou entre 40 e 1.753 pacientes, sendo as condições clínicas mais prevalentes a cefaleia crônica ou a enxaqueca e a osteoartrite, tratadas exclusivamente com a acupuntura tradicional.

Nenhum dos estudos publicados a partir de 2004 mencionou explicitamente as recomendações IMMPACT, apesar de atenderem há pelo menos dois dos quatro domínios recomendados pela iniciativa e apenas um estudo avaliou os quatro domínios. Os desfechos mais relatados nos estudos foram dor e função física.

Para avaliação do desfecho dor, um terço dos estudos utilizou um dos instrumentos recomendados. Importante destacar que apenas para este desfecho, os ensaios clínicos descreveram a fonte de obtenção das informações; reportada em sua maioria pelos pacientes ou por clínicos e pacientes.

Nenhum estudo que avaliou a função física utilizou os instrumentos recomendados e para o desfecho estado emocional, apenas um estudo utilizou instrumento recomendado. O único estudo que avaliou a percepção de melhora e satisfação do paciente com o tratamento utilizou a escala recomendada pela IMMPACT.

Variáveis como ano de publicação do estudo, país de origem, fator de impacto do periódico, ausência de risco de viés e publicação prévia de protocolo não apresentaram influência estatisticamente significativa à adesão aos domínios de desfecho recomendados pela IMMPACT.

O uso de instrumentos não recomendados pela Iniciativa parece superestimar o efeito da acupuntura na dor de pacientes com dor nas costas e osteoartrite, quando comparado com estudos que utilizaram instrumento recomendado.

6.2 Relação com a literatura existente

A perspectiva das recomendações IMMPACT foi de fornecer dados de base para avaliar e comparar o impacto dos tratamentos nos sintomas, função, bem-estar e qualidade de vida na saúde geral de pacientes com dor crônica (DWORKIN et al., 2008).

A importância em considerar estes domínios de desfechos é observada em uma pesquisa qualitativa que avaliou as expectativas dos pacientes aos desfechos de tratamentos baseados em medicina complementar e alternativa. Os autores apontaram que os pacientes esperam que os tratamentos propostos tenham impacto na dor, melhora da função e bem-estar geral (HSU et al., 2014).

A baixa adesão às recomendações é evidenciada quando analisados os demais dados deste estudo. Após quinze anos da primeira recomendação publicada pela Iniciativa, esta pesquisa aponta que, dentre os 24 estudos selecionados que utilizaram a acupuntura como tratamento para a DCNO, somente um abordou os quatro domínios de desfecho recomendados, e apenas 50% avaliou três desfechos dentre os recomendados, sendo dor e função física os desfechos mais avaliados.

A falha em considerar resultados importantes para o paciente pode limitar a validade e a utilidade dos ensaios clínicos (TURK et al., 2008a).

No que tange às fontes de obtenção da informação, os resultados reportados pelo paciente são particularmente importantes para as condições que envolvem sintomas como dor e fadiga, onde as medidas objetivas das percepções dos pacientes não estão disponíveis. Resultados reportados por clínicos podem sofrer julgamento e serem subestimados (TURK et al., 2006). Neste inquérito, o desfecho dor foi relatado exclusivamente pelos pacientes em 50% dos estudos incluídos.

Também foi possível identificar que os instrumentos de mensuração utilizados trataram-se de instrumentos validados, mas somente oito estudos utilizaram de instrumento recomendado na mensuração da dor e um estudo utilizou de instrumento recomendado na avaliação do estado emocional.

Mesmo estratificando estudos por escalas utilizadas, analisando os subgrupos por condição clínica e explorando variáveis associadas, os resultados deste inquérito mostram-se estatisticamente insignificantes e muito heterogêneos, e que o uso de escalas não recomendadas na mensuração do desfecho dor superestima o efeito da acupuntura, quando comparado a estudos que utilizaram instrumento recomendado, em determinadas condições clínicas.

Torna-se claro que o uso de diferentes escalas na aferição dos domínios explorados não contribui para a tomada de decisão clínica a favor ou contra o uso da acupuntura no controle da DCNO.

Um inquérito metodológico explorou a adesão às recomendações IMMPACT em ensaios clínicos que utilizaram opioides no tratamento da DCNO. Os autores apontaram que estudos mais recentes, com origem na América do Norte, publicados em periódicos com alto fator de impacto foram mais propensos a aderir aos domínios recomendados pela Iniciativa. Após 12 anos da primeira recomendação, os autores observaram que não houve aumento do relato dos domínios recomendados em progressão temporal (MULLA et al., 2015).

Esta propensão também pode ser observada neste inquérito, com tendência à adesão aos domínios recomendados por estudos oriundos de países europeus, com baixo risco de viés e publicação prévia de protocolo, porém estas variáveis não apresentaram, nas análises estatísticas, resultados significantes.

Uma revisão sistemática com metanálise de dados individuais de 17.992 pacientes com dor crônica, apontou que a acupuntura é superior ao placebo, com modestas diferenças. O protocolo desta revisão foi bem delineado, com critérios de elegibilidade que buscaram selecionar bons estudos para extração, como os adotados neste estudo, mas aponta como possível limitação a combinação de múltiplos desfechos, medidos em diferentes momentos e com diferentes instrumentos (VICKERS et al., 2012).

Esta limitação é reforçada em uma revisão que aponta que evidências crescentes apoiam o uso da acupuntura para dor crônica em muitas condições, como adjuvante na redução do uso de medicamentos analgésicos. Os autores ressaltam como limitações a heterogeneidade dos estudos, não apenas de intervenções ou

características gerais da população, mas também os desfechos mensurados (YIN; BUCHHEIT; PARK, 2017).

Nas recomendações internacionais para condições clínicas específicas, o principal instrumento de avaliação indicado em casos de osteoartrite, recomendada pela *International Knee Documentation Committee*, é a WOMAC; para cefaleia crônica, a escala recomendada pela *International Headache Society* é a VAS; para dor no pescoço, a *Orthopedic Section of the American Physical Therapy Association* recomenda o uso da NDI ou da *Patient-Specific Functional Scale*; para dores nas costas e lombar, as escalas recomendadas pela *The American College of Physicians* são VAS, ODI e *Roland Morris Disability Questionnaire* (BLANPIED et al., 2017; COLLINS et al., 2011; IHS, 2013; QASEEM et al., 2017).

A IMMPACT não discrimina o uso de outros instrumentos específicos e validados para mensuração dos desfechos recomendados, porém ressalta que a utilização dos instrumentos sugeridos facilita a concepção de RS e metanálises, permitindo gerar estimativas de efeito mais precisas, favorece o compartilhamento de dados de resultados comuns, e protege os ECR contra o viés de resultados seletivos (DWORKIN et al., 2008).

Pesquisadores da Iniciativa juntamente com o grupo *Outcome Measures in Rheumatology* apoiam a adoção das recomendações ao projetar ECR de dor crônica, destacando que o uso de um padrão de domínios e instrumentos de mensuração válidos pode acelerar o desenvolvimento de tratamentos e facilitar a comparação entre estudos, produzindo resultados mais robustos (TAYLOR et al., 2016).

Com o aumento no número de ECR-DCNO deve-se aumentar a atenção e a pesquisa sobre os aspectos metodológicos adotados nos estudos, com o potencial de melhorar a sensibilidade do ensaio e, finalmente, fornecer avaliações mais significativas dos tratamentos para esta condição.

6.3 Limitações e pontos fortes

Os métodos e o tamanho da amostra dos estudos incluídos nesta pesquisa fazem dela um importante inquérito exploratório, pois considerou elegíveis estudos de alta qualidade e amostra com número superior a 100, com cegamento adequado.

As fontes de informação consultadas para realização de busca sistemática não incluíram bases asiáticas, podendo representar possíveis perdas na captura de estudos.

As análises adotadas neste inquérito não identificaram fatores associados à adesão às recomendações IMMPACT. É possível que outros métodos estatísticos possam ser empregados para ampliar a exploração de variáveis e então identificar fatores que justifiquem tendências associativas.

6.4 Implicações clínicas

A adoção de desfechos importantes na avaliação do impacto da doença na vida do paciente, e a padronização de instrumentos pode facilitar a concepção de resultados que se aproximem da verdade, substanciadas por análises mais robustas.

Evidencia-se uma real necessidade de diálogo entre as sociedades clínicas e a IMMPACT, com a finalidade de elevar a força de recomendação de terapêuticas no tratamento da DCNO em diferentes condições clínicas.

7 CONCLUSÃO

Estudos que utilizaram a acupuntura no tratamento da DCNO não aderiram às recomendações IMMPACT, o que favorece o desempenho da acupuntura no desfecho dor

REFERÊNCIAS

ABDULLA, A. et al. Guidance on the management of pain in older people. **Age Ageing**, v. 42 Suppl 1, p. i1-57, Mar 2013.

AKL, E. A. et al. Specific instructions for estimating unclearly reported blinding status in randomized trials were reliable and valid. **J Clin Epidemiol**, v. 65, n. 3, p. 262-267, Mar 2012.

AMBROSIO, F. et al. SIAARTI recommendations for chronic noncancer pain. **Minerva Anestesiol**, v. 72, n. 11, p. 859-880, Nov 2006.

ASA, A. S. O. A. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. **Anesthesiology**, v. 112, n. 4, p. 810-833, Apr 2010.

AZEVEDO, L. F. et al. The economic impact of chronic pain: a nationwide population-based cost-of-illness study in Portugal. **Eur J Health Econ**, v. 17, n. 1, p. 87-98, Jan 2016.

BERMAN, B. M. et al. Effectiveness of acupuncture as adjunctive therapy in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, v. 141, n. 12, p. 901-910, Dec 21 2004.

BLANPIED, P. R. et al. Neck pain: Revision 2017. **J Orthop Sports Phys Ther**, v. 47, n. 7, p. A1-a83, Jul 2017.

BMJ. Musculoskeletal lower back pain. **BMJ Best Practice**, 2016.

BORENSTEIN, M. et al. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. **Res Synth Methods**, v. 1, n. 2, p. 97-111, Apr 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS**. Departamento de Atenção Básica. Brasília: Ministério da Saúde: 92 p. 2006.

BRINKHAUS, B. et al. Acupuncture in patients with chronic low back pain: a randomized controlled trial. **Arch Intern Med**, v. 166, n. 4, p. 450-457, Feb 27 2006.

BUSSE, J.; GUYATT, G. Modification of Cochrane Tool to assess risk of bias in randomized trials, 2013.

CHEN, L. X. et al. Integrating acupuncture with exercise-based physical therapy for knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. **Journal of Clinical Rheumatology**, v. 19, n. 6, p. 308-316, Sep 2013.

CHO, Y. J. et al. Acupuncture for chronic low back pain: a multicenter, randomized, patient-assessor blind, sham-controlled clinical trial. **Spine**, v. 38, n. 7, p. 549-557, 2013.

CHO, Z. H. et al. Neural substrates, experimental evidences and functional hypothesis of acupuncture mechanisms. **Acta Neurol Scand**, v. 113, n. 6, p. 370-377, Jun 2006.

COLLINS, N. J. et al. Measures of knee function: International Knee Documentation Committee (IKDC) Subjective Knee Evaluation Form, Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS), Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score Physical Function Short Form (KOOS-PS), Knee Outcome Survey Activities of Daily Living Scale (KOS-ADL), Lysholm Knee Scoring Scale, Oxford Knee Score (OKS), Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC), Activity Rating Scale (ARS), and Tegner Activity Score (TAS). **Arthritis Care Res (Hoboken)**, v. 63 Suppl 11, p. S208-228, Nov 2011.

CPSO. Evidence-based recommendations for medical management of chronic non-malignant pain. **College of Physicians and Surgeons of Ontario**, 2000.

DIENER, H. C. et al. Efficacy of acupuncture for the prophylaxis of migraine: a multicentre randomised controlled clinical trial. **Lancet Neurol**, v. 5, n. 4, p. 310-316, Apr 2006.

DWORKIN, R. H. et al. Evidence-based clinical trial design for chronic pain pharmacotherapy: a blueprint for ACTION. **Pain**, v. 152, n. 3 Suppl, p. S107-115, Mar 2011.

DWORKIN, R. H. et al. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **Pain**, v. 149, n. 2, p. 177-193, May 2010.

DWORKIN, R. H. et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **J Pain**, v. 9, n. 2, p. 105-121, Feb 2008.

ENDRES, H. G. et al. Acupuncture for tension-type headache: a multicentre, sham-controlled, patient-and observer-blinded, randomised trial. **J Headache Pain**, v. 8, n. 5, p. 306-314, Oct 2007.

FACCO, E. et al. Traditional acupuncture in migraine: a controlled, randomized study. **Headache**, v. 48, n. 3, p. 398-407, Mar 2008.

FAIRBANKS, C. A.; GORACKE-POSTLE, C. J. Neurobiological studies of chronic pain and analgesia: Rationale and refinements. **Eur J Pharmacol**, v. 759, p. 169-181, Jul 15 2015.

FOSTER, N. E. et al. Acupuncture as an adjunct to exercise based physiotherapy for osteoarthritis of the knee: randomised controlled trial. **BMJ**, v. 335, n. 7617, p. 436, Sep 01 2007.

GANNON, B. et al. The cost of chronic pain: an analysis of a regional pain management service in Ireland. **Pain Med**, v. 14, n. 10, p. 1518-1528, Oct 2013.

GUERRIERE, D. N. et al. The Canadian STOP-PAIN project - Part 2: What is the cost of pain for patients on waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities? **Can J Anaesth**, v. 57, n. 6, p. 549-558, Jun 2010.

HAAKE, M. et al. German Acupuncture Trials (GERAC) for chronic low back pain: randomized, multicenter, blinded, parallel-group trial with 3 groups. **Arch Intern Med**, v. 167, n. 17, p. 1892-1898, Sep 24 2007.

HIGGINS, J. P.; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, version [5.1.0](updated March 2011). **The Cochrane Collaboration**, 2011.

HINMAN, R. S. et al. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial. **Journal of the American Medical Association**, v. 312, n. 13, p. 1313-1322, Oct 2014.

HOOTEN, W. M. et al. Assessment and management of chronic pain. **National Guideline Clearinghouse**, n. 7/13/2016, p. 112, 2013 Nov. 2011.

HSU, C. et al. New perspectives on patient expectations of treatment outcomes: results from qualitative interviews with patients seeking complementary and alternative medicine treatments for chronic low back pain. **BioMed Central Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, Jul 2014.

HULLEY, S. B. et al. **Designing Clinical Research**. 3. ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2011. 384 p.

IASP. Classification of Chronic Pain. **International Association for the Study of Pain**, v. 2^a ed., 1994.

IHS. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). **Cephalalgia**, v. 33, n. 9, p. 629-808, Jul 2013.

IRNICH, D. et al. Randomised trial of acupuncture compared with conventional massage and "sham" laser acupuncture for treatment of chronic neck pain. **BMJ**, v. 322, n. 7302, p. 1574-1578, Jun 30 2001.

ISCHKANIAN, P. C.; PELICIONI, M. C. F. Challenges of complementary and alternative medicine in the SUS aiming to health promotion. **Revista Brasileira de Crescimento e Desenvolvimento Humano**, v. 22, p. 233-238, 2012.

JENA, S. et al. Acupuncture in patients with headache. **Cephalalgia**, v. 28, n. 9, p. 969-979, Sep 2008.

KAHAN, M. et al. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: clinical summary for family physicians. Part 1: general population. **Can Fam Physician**, v. 57, n. 11, p. 1257-1266, e1407-1218, Nov 2011.

KOPF, A. P., N. B. **Guia para o tratamento da dor em contextos de poucos recursos**. Associação Internacional para o Estudo da Dor. Seattle: IASP Press, 2010.

KRONBORG, C.; HANDBERG, G.; AXELSEN, F. Health care costs, work productivity and activity impairment in non-malignant chronic pain patients. **Eur J Health Econ**, v. 10, n. 1, p. 5-13, Feb 2009.

LIANG, Z. H. et al. Assessment of a traditional acupuncture therapy for chronic neck pain: A pilot randomised controlled study. **Complementary Therapies in Medicine**, v. 19, p. S26-S32, Jan 2011.

LINDE, K. et al. Acupuncture for patients with migraine: a randomized controlled trial. **Jama**, v. 293, n. 17, p. 2118-2125, May 04 2005.

MACIOCIA, G. **Os fundamentos da Medicina Chinesa**. São Paulo: ROCA, 2007. 967 p.

MADSEN, M. V.; GOTZSCHE, P. C.; HRÓBJARTSSON, A. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. **BMJ**, v. 338, 2009.

MANCHIKANTI, L. et al. American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines for responsible opioid prescribing in chronic non-cancer pain: Part I--evidence assessment. **Pain Physician**, v. 15, n. 3 Suppl, p. S1-65, Jul 2012.

MAZZEI, L. G. et al. Use of IMMPACT domains in clinical trials of acupuncture for chronic pain: a protocol for a methodological survey. **BMJ Open**, v. 7, n. 9, Sep 27 2017.

MELCHART, D. et al. Acupuncture in patients with tension-type headache: randomised controlled trial. **BMJ**, v. 331, n. 7513, p. 376-382, Aug 13 2005.

MOLSBERGER, A. F. et al. German randomized acupuncture trial for chronic shoulder pain (GRASP) - A pragmatic, controlled, patient-blinded, multi-centre trial in an outpatient care environment. **Deutsche Zeitschrift fur Akupunktur**, v. 54, n. 1, p. 35-36, 2011.

MOLSBERGER, A. F. et al. Does acupuncture improve the orthopedic management of chronic low back pain--a randomized, blinded, controlled trial with 3 months follow up. **Pain**, v. 99, n. 3, p. 579-587, Oct 2002.

MULLA, S. M. et al. Reporting of IMMPACT-recommended core outcome domains among trials assessing opioids for chronic non-cancer pain. **Pain**, v. 156, n. 9, p. 1615-1619, Sep 2015.

NHS, Q. I. S. Best practice statement: management of chronic pain in adults. **Healthcare Improvement Scotland**, 2006.

OMS. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. **Organización Mundial de la Salud**, 2013.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Extração, avaliação da qualidade e síntese dos dados para revisão sistemática. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 23, p. 577-578, 2014.

QASEEM, A. et al. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the american college of physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 166, n. 7, p. 514-530, 2017.

RASU, R. S. et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. **J Manag Care Spec Pharm**, v. 20, n. 9, p. 921-928, Sep 2014.

RNAO. **Assessment and management of pain**. Registered Nurses' Association of Ontario. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) 2013.

SCHARF, H. P. et al. Acupuncture and knee osteoarthritis: a three-armed randomized trial. **Ann Intern Med**, v. 145, n. 1, p. 12-20, Jul 04 2006.

SIGN. **Management of chronic pain: a national clinical guideline**. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Edinburgh: SIGN 2013.

TAYLOR, A. M. et al. Assessment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT/OMERACT recommendations. **Pain**, v. 157, n. 9, p. 1836-1850, Sep 2016.

THOMAS, K. J. et al. Randomised controlled trial of a short course of traditional acupuncture compared with usual care for persistent non-specific low back pain. **BMJ**, v. 333, n. 7569, p. 623, Sep 23 2006.

TURK, D. C. et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **Pain**, v. 106, n. 3, p. 337-345, Dec 2003.

TURK, D. C. et al. Developing patient-reported outcome measures for pain clinical trials: IMMPACT recommendations. **Pain**, v. 125, n. 3, p. 208-215, Dec 5 2006.

TURK, D. C. et al. Analyzing multiple endpoints in clinical trials of pain treatments: IMMPACT recommendations. Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials. **Pain**, v. 139, n. 3, p. 485-493, Oct 31 2008a.

TURK, D. C. et al. Identifying important outcome domains for chronic pain clinical trials: an IMMPACT survey of people with pain. **Pain**, v. 137, n. 2, p. 276-285, Jul 15 2008b.

VICKERS, A. J. et al. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. **Arch Intern Med**, v. 172, n. 19, p. 1444-1453, Oct 22 2012.

WANG, S. M.; KAIN, Z. N.; WHITE, P. Acupuncture analgesia: I. The scientific basis. **Anesth Analg**, v. 106, n. 2, p. 602-610, Feb 2008.

WHITE, P. et al. Acupuncture versus placebo for the treatment of chronic mechanical neck pain: a randomized, controlled trial. **Ann Intern Med**, v. 141, n. 12, p. 911-919, Dec 21 2004.

WITT, C. et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. **Lancet**, v. 366, n. 9480, p. 136-143, Jul 9-15 2005.

WITT, C. et al. Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, controlled trial with an additional nonrandomized arm. **Arthritis Rheum**, v. 54, n. 11, p. 3485-3493, Nov 2006a.

WITT, C. M. et al. Acupuncture for patients with chronic neck pain. **Pain**, v. 125, n. 1-2, p. 98-106, Nov 2006b.

WITT, C. M. et al. Pragmatic randomized trial evaluating the clinical and economic effectiveness of acupuncture for chronic low back pain. **Am J Epidemiol**, v. 164, n. 5, p. 487-496, Sep 01 2006c.

YIN, C.; BUCHHEIT, T. E.; PARK, J. J. Acupuncture for chronic pain: an update and critical overview. **Curr Opin Anaesthesiol**, v. 30, n. 5, p. 583-592, Oct 2017.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) <1946 to August 2017>

Search Strategy:

1 exp Acupuncture Analgesia/
2 exp Acupuncture/
3 acupuncture.mp.
4 1 OR 2 OR 3
5 chronic pain.mp.
6 exp Chronic Pain/
7 exp Chronic Disease/
8 5 OR 6 OR 7
9 4 AND 8

Database: Embase <1974 to August 2017>

Search Strategy:

1 exp acupuncture analgesia/
2 acupuncture.mp.
3 exp acupuncture/
4 1 OR 2 OR 3
5 exp chronic pain/
6 chronic pain.mp.
7 5 OR 6
8 4 AND 7

Database: AMED (Allied and Complementary Medicine) <1985 to August 2017>

Search Strategy:

1 acupuncture.mp.
2 exp Acupuncture/
3 1 OR 2
4 exp Chronic disease/
5 chronic pain.mp.
6 4 OR 5
7 3 AND 6

Database: CINAHL

Search Strategy:

1 (MH "Acupuncture+")
2 (MH "Acupuncture Analgesia")
3 1 OR 2
4 (MH "Chronic Pain")
5 3 AND 4

Database: Cochrane Library

Search Strategy:

1 "acupuncture":ti,ab,kw

2 "acupuncture analgesia":ti,ab,kw

3 1 OR 2

4 "chronic pain":ti,ab,kw

5 3 AND 4

Database: Web of Science <1976 to August 2017>

Search Strategy:

1 acupuncture

2 *acupuncture*

3 1 OR 2

4 chronic pain

5 chronic *pain*

6 4 OR 5

7 3 AND 6

Database: Lilacs

Search Strategy:

1 (MH: "Analgesia por Acupuntura" OR "Acupuncture Analgesia" OR "Puntos de Acupuntura" OR "Pontos de Acupuntura" OR "Acupuncture Points" OR "Terapia por Acupuntura" OR "Acupuncture Therapy" OR "Acupuntura" OR "Acupuncture")

2 (MH: "Dor Crônica" OR "Dolor Crónico" OR "Chronic Pain")

3 (MH: "Analgesia por Acupuntura" OR "Acupuncture Analgesia" OR "Puntos de Acupuntura" OR "Pontos de Acupuntura" OR "Acupuncture Points" OR "Terapia por Acupuntura" OR "Acupuncture Therapy" OR "Acupuntura" OR "Acupuncture") AND (MH: "Dor Crônica" OR "Dolor Crónico" OR "Chronic Pain")

ANEXO A - ORIENTAÇÕES PARA APRESENTAÇÃO DE DISSERTAÇÕES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DA UNIVERSIDADE DE SOROCABA

Orientações para apresentação de dissertações/teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba

As dissertações/teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba (PPGCF-Uniso) poderão ser apresentadas em dois formatos: o tradicional ou em formato de artigo (s) científico (s).

Os trabalhos de investigação que possam resultar em patentes poderão ser apresentados na forma convencional, a critério do grupo de pesquisadores envolvidos, reservadas as particularidades exigidas em relação ao sigilo.

O formato tradicional segue o padrão descrito nas normas do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos” da Universidade de Sorocaba.

As dissertações entregues no formato de artigo científico tem como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de pelo menos um artigo em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo (s) respectivo (s) periódico (s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

As teses entregues no formato de artigo científico tem como exigência a publicação ou, no mínimo, a submissão prévia de pelo menos dois artigos em revista científica com classificação mínima Qualis/Capes B2 (de acordo com a categorização da WebQualis mais recente, na data do envio/publicação) e podem ser inseridos no idioma e na formatação estabelecida pelo (s) respectivo (s) periódico (s). Os demais artigos podem não ter sido submetidos ainda.

Para aclarar membros da banca que desconhecem esta versão alternativa da dissertação/tese recomenda-se anexar este documento no final das versões encaminhadas aos membros da banca.

A dissertação/tese no formato de artigo (s) científico (s) deverá possuir os elementos apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 - Elementos para a construção da dissertação no formato de artigo (s) científico (s).

<i>Elementos pré-textuais</i>	<i>1. Folha de rosto</i>
	<i>2. Errata (Opcional)</i>
	<i>3. Folha de aprovação</i>
	<i>4. Dedicatória (Opcional)</i>
	<i>5. Agradecimentos (Opcional)</i>
	<i>6. Epígrafe (Opcional)</i>
	<i>7. Resumo na língua vernácula</i>
	<i>8. Resumo em inglês (Abstract)</i>
	<i>9. Lista de abreviaturas e siglas; lista de tabelas e lista de símbolos (opcionais). Estas listas não devem conter as informações apresentadas nos artigos científicos.</i>
	<i>10. Sumário</i>
<i>Elementos textuais</i>	<i>11. Introdução ou apresentação:</i> trata-se da parte inicial do texto com formulação clara e simples do tema investigado, constando a delimitação do assunto tratado, sua relevância e justificativa.
	<i>12. Revisão de literatura:</i> quando a revisão de literatura for concebida como artigo de revisão, este item deverá ser incluído no item resultado (s).
	<i>13. Objetivos:</i> geral e específico
	<i>14. Material e Métodos (opcional).</i> Quando parte dos resultados não for apresentada no formato de artigo, este item deverá ser incluído após os objetivos específicos. Quando o autor quiser apresentar o (s) método (s) de forma mais detalhada do que no artigo, este item pode também ser apresentado em separado.
	<i>15. Resultados (pode ser apresentado no formato de artigos):</i> deve (m) ser inserida (s) a(s) cópia(s) de artigo(s) derivado(s) da dissertação, previamente publicados, submetidos ou não para publicação em revistas científicas. Sugere-se que cada artigo seja antecedido de uma breve apresentação seguida dos elementos de identificação do artigo (autores, título, revista de publicação, volume, páginas). Os artigos anexados poderão ser apresentados nos formatos exigidos pelas revistas, as quais os artigos foram publicados e/ou submetidos. Parte dos resultados pode ser apresentada em separado dos artigos, quando conveniente.
	<i>16. Discussão (opcional):</i> O autor pode ampliar a discussão dos resultados, quando conveniente.
	<i>17. Conclusão ou Considerações finais:</i> esta parte deverá conter a conclusão do trabalho ou as considerações do autor sobre os resultados alcançados frente aos objetivos propostos.

<i>Elementos pós-textuais</i>	<i>18. Referências:</i> Devem seguir as normas do “Manual para normalização de trabalhos acadêmicos” da Universidade de Sorocaba. Não devem ser inseridas as referências apresentadas nos artigos.
	<i>19. Apêndices (Opcional)</i>
	<i>20. Anexos (Opcional)</i>

ANEXO B – ARTIGO PUBLICADO: USE OF IMPACT DOMAINS IN CLINICAL TRIALS OF ACUPUNCTURE FOR CHRONIC PAIN: A PROTOCOL FOR A METHODOLOGICAL SURVEY

Open Access

Protocol

BMJ Open Use of IMMPACT domains in clinical trials of acupuncture for chronic pain: a protocol for a methodological survey

Lauren Giusti Mazzei, Cristiane de Cássia Bergamaschi, Marcus Tolentino Silva, Luciane Cruz Lopes

To cite: Mazzei LG, Bergamaschi CdC, Silva MT, *et al.* Use of IMMPACT domains in clinical trials of acupuncture for chronic pain: a protocol for a methodological survey. *BMJ Open* 2017;9:e014904. doi:10.1136/bmjopen-2016-014904

► Prepublication history and additional material for this paper are available online. To view please visit the journal (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014904>).

Received 25 October 2016

Revised 15 August 2017

Accepted 16 August 2017

SUMMARY

Introduction Pain is one of the most common and most debilitating complaints among patients. It affects the individual, their relationship with friends and family, their ability to function at work, and their sociability. Acupuncture is one of the therapeutic resources for managing chronic pain. Given the variability of outcome measures in controlled randomised clinical trials on non-oncologic chronic pain (CRCT-NOCP), the Initiative in Methods, Measurements and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) recommends six domains to be covered in evaluating the effectiveness of treatments for chronic pain.

Objective To check whether the methodological quality of outcome reporting in published trials has used IMMPACT recommendations in measuring CRCT-NOCP outcomes when acupuncture was used as a treatment.

Method This is a methodological study. We will systematically search for eligible studies in specific databases with a defined strategy. We will use the MeSH terms of 'acupuncture', 'chronic pain' and similar terms, without restrictions on idiom. Eligible studies will include those which are randomised and chose NOCP patients to be treated with acupuncture or control (sham acupuncture or no acupuncture), recruited after September 2004, with ≥100 patients. The measured outcomes are to be the presence of outcome domains recommended by IMMPACT, domains reported by the patient or clinician, tools used to measure such domains, as well as other features of the studies. We shall conduct a regression analysis to explore factors which can be associated with the presence of outcome domains according to IMMPACT recommendations.

Ethics and dissemination This survey will be submitted for presentation at congresses and for publication in a scientific journal. The findings obtained in this study will allow us to measure the quality of the evidence and provide greater transparency in decisions regarding the use of acupuncture as a viable alternative to managing chronic pain.

INTRODUCTION

Non-oncologic chronic pain (NOCP) is defined as a persisting painful feeling for more than some months, which may or may not be associated with trauma and illness.¹ It is estimated that 18.9% of the world's

Strengths and limitations of this study

- This is the first study to evaluate the outcome domains used in controlled randomised clinical trials (CRCT) using acupuncture as intervention for the treatment of non-oncologic chronic pain (NOCP).
- Acupuncture can be an effective therapy in chronic pain control, avoiding costly expenses associated with analgesic medication which generate dependence (opioids), or limiting adverse effects as in the case of non-steroidal anti-inflammatory drugs (gastric ulcer and cardiovascular events) that have a direct impact on the patient's life. Therefore, checking compliance with IMMPACT (Initiative in Methods, Measurements and Pain Assessment in Clinical Trials) recommendations in CRCT about NOCP may appraise the quality of the evidence and provide greater transparency in decisions regarding the use of acupuncture as a viable alternative in this clinical condition. It can also guide physicians in clinical practice decision making.
- The methods contain explicit eligibility criteria, comprehensive research, and a double independent selection, including independent appraisal of bias risk.
- Primary studies are probably limited in conception and outcome measures and thus they have high bias risk. Also, techniques or point categories used in acupuncture may be uncertain or varied in different studies.
- This enquiry has not received any specific sponsorship from any public, private or non-profit agency.

population have chronic pain. It is one of the most common complaints among patients, affecting not only the subject in their individuality, but also in a general way.²

It is regarded as a health problem that consumes 22% of primary health appointments on average. In the USA, costs arising from pain medication are around US\$17.8 billion a year.³ In Canada the average monthly cost is Cd\$1462 for an individual with chronic pain on a waiting list,⁴ while in Portugal the cost is €1883.30 per adult.⁵



Department of Pharmaceutical Sciences Graduate Program, University of Sorocaba, Sorocaba, São Paulo, Brazil

Correspondence to
Dr Luciane Cruz Lopes;
luclopes@terra.com.br

BMJ

Mazzei LG, *et al.* *BMJ Open* 2017;9:e014904. doi:10.1136/bmjopen-2016-014904

1

Open Access



Acupuncture is one of the resources of the National Policy of Integrated and Supplementary Practices (NPISP) in Brazil. It is a possible therapy for managing chronic pain, reducing costs to the government and adverse effects for the patient.⁶ The WHO has launched a strategy for the period 2014–2023 to integrate acupuncture into traditional medicine, supplementing the health system in a safe, respectful, accessible and effective way.⁷

The search for international guidelines on the use of acupuncture for NOCP in the adult population results in few findings or in conflicting recommendations. Acupuncture is recommended as an adjunct to conventional treatment of NOCP, but only the US guidelines specify the moment in which it should be used within the conventional drug treatment flow.^{2,8–10}

Among the policies we looked up, the recommendation of acupuncture for many painful conditions is based on low quality evidence due to the diversity in the methodology of CRCT.^{2,8–10} Also, such guidelines do not discriminate the power of the recommendation, except for those in Scotland and Canada.^{2,8}

Even when of quality, CRCT with adequate randomisation and blinding may not provide the best approach for the development of a strong evidence base for managing pain, in case the outcomes and its tools are not adequate.¹¹ Such limitations have been recognised internationally, leading to the development of the Initiative on Methods, Measurements and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) in 2002.

The initiative gathered 27 experts from universities, governmental agencies and the pharmaceutical industry, who identified consensually a nucleus of six outcome domains that should be considered in CRCT for chronic pain.¹² The outcome domains considered were: (1) pain; (2) physical function; (3) emotional state; (4) evaluation of the participants regarding improvement and satisfaction with treatment; (5) adverse symptoms; and (6) the participant's willingness; the first four domains were listed as the main ones.¹³

The establishment of a standard set of outcome domains in CRCT about chronic pain encourages researchers to consider chronic pain as a complex phenomenon which affects patients in multiple dimensions. It protects against the polarisation of selective outcomes, a common problem in all medical literature. It makes systematic reviews and meta-analyses easier, which allows researchers to generate more precise estimations of treatment effects due to the sharing of common outcomes of individual trials.¹⁴

Variability in outcome measures in CRCT about NOCP generates inaccuracies in the effectiveness of certain treatments. Although the recommendations of IMMPACT were published in 2003 and updated in 2008, there is no information on whether subsequent published clinical trials comply with the IMMPACT recommendations on their outcome measures.

The general aim of this project is to verify whether methodological quality of outcome reporting in published trials have used the IMMPACT recommendations in

measuring CRCT-NOCP outcomes, which were executed as of September 2004 when acupuncture was used as a treatment.

METHODS

Study design

The study comprises a methodological survey of randomised clinical trials which used acupuncture for the treatment of chronic pain. The methodological survey is a type of study on method enquiry, with data collection from selected CRCT, not based on questionnaires but using systematic methods in its execution.

Research question

The question that guides this study was formulated using the Patient, Intervention, Comparison and Outcomes (PICO) strategy. In evidence-based practice, these four components are the fundamental elements of the research question and the construction of the question for the bibliographic search for evidence. An adequate research question allows the correct definition of what information (evidence) is necessary to solve the clinical research question, maximises the retrieval of evidence in the databases, focuses the scope of the research, and avoids unnecessary searches.¹⁵

Using the PICO strategy, the question of this survey was: randomised controlled trial (RCT) with individuals with NOCP (*population*) treated with acupuncture (*intervention*), where the comparator used was acupuncture sham or not acupuncture (*comparison*), and whether they reported the domains of IMMPACT recommendations (*outcome*).

Reference sources and search

All trials already included in CRCT-NOCP, published as of September 2004, were selected in the systematic review carried out by Vickers *et al.*¹⁶ Additional research will be performed in studies dating from January 2011 and 6 months before the systematic review of the comprehensive search date on the theme (considering delay in indexing) to nowadays. The search for eligible studies will be accomplished by systematic research of several databases, namely Lilacs, CINAHL, Embase, Medline, AMED, Web of Science, Clinical Trials and Cochrane Central Registry of Controlled Trials, with a defined search strategy, free of idiom restriction.

We shall combine the main terms 'Chronic Pain' and 'Acupuncture' indexed in the MeSH system. First, we will search the isolated terms and their synonyms, and then we will make a second search, combining and crossing the terms (see online supplementary appendix A and table 1).

We will verify the reference or citation list found in secondary studies to identify possibly eligible studies. When necessary, we shall contact the authors of the main studies to obtain further information.



Study eligibility criteria

The eligibility criteria for this study will be the same as those adopted in the systematic review published in 2012.

Design

Controlled randomised clinical trials, whose patient recruitment occurred from September 2004 and in which the number of patients is ≥ 100 , will be included in the study.

Clinical condition

The studies will include patients aged 18 or older, with non-oncologic chronic pain. Eligible pain conditions are: osteoarthritis, chronic or recurrent headaches, specific and non-specific shoulder pain, and non-specific back or neck pain. For osteoarthritis or headaches, it will not be necessary to specify the duration of the pain, since both are of a chronic nature. For pain in the shoulder, back and neck, the pain episode should be at least 4 weeks in duration.

Intervention

The studies should include one group of patients treated with acupuncture, where acupuncture points or trigger points were stimulated with acupuncture needles, and another group where patients were treated with sham acupuncture or no acupuncture, and studies where the choice of blinding is unmistakable and adequate.

Exclusion criteria

Trials involving neck or back pain associated with specific clinical conditions (eg, fractures resulting from osteoporosis) will be excluded.

Determination of eligibility

Two reviewers, in pairs, will evaluate independently whether summaries and titles are in accordance with the eligibility criteria. Differences are to be resolved by consensus among all the reviewers. To assess the agreement of the selection we will use the Kappa Test, given that κ values between 0.40 and 0.59 are to be considered weak agreement, between 0.60 and 0.74 medium agreement, and ≥ 0.75 excellent agreement.

In order to exclude duplicate articles, one reviewer will analyse all the eligible articles and identify those which have one or more authors in common. In the case of duplicate publication, we will use the article with most complete data.

Data extraction

We will adopt an Excel spreadsheet for abstraction of the data, to be used by two reviewers separately. A third reviewer will check the Excel spreadsheet to ensure the coherence of the answers obtained among collaborators and use the consensus when necessary.

For articles published only in summary or for those with important information that is missing, we will look for complete information about methods and results by contacting the authors.

Two reviewers will be calibrated by the extraction of at least three articles, and then will perform the consensus, in pairs and independently. This procedure will occur until the reviewers are able to extract the data. The collected data will be: name of the first author, date of publication, country of origin, impact of the journal, recruitment date of the first participant, presence of outcome domains of IMMPACT, and the tools used for measuring the outcome domains, method of acupuncture, clinical condition of the patient, and duration of treatment. In addition, the study will check if fundamental outcomes are reported by the patient (ORP), if clinical outcomes are reported (COR), if the outcome was reported by a third person (ORT), or a combination of the items above.

The data will be recorded to be transferred to a statistical analysis programme later. A regression analysis will be conducted to explore factors that may be associated with the presence of outcome domains according to IMMPACT recommendations.

Risk of bias

A modified version of Cochrane for risk of bias will be used.^{14,17} Reviewers will evaluate the risk of bias for each randomised trial independently, according to the following criteria: generation of random sequence; hiding of the choices; blinding of participants and professionals; blinding of outcome evaluators; whether outcomes were reported adequately; incomplete outcomes; selective outcome reporting and other sources of bias. Reviewers will attribute the answers 'definitely yes', 'probably yes', 'probably not' and 'definitely not' to each of the domains.¹⁸ Ultimately, 'definitely yes' and 'probably yes' will be attributed as low risk of bias, whereas 'definitely not' and 'probably not' will mean high risk of bias. Reviewers will solve divergences through discussion, and a third person will judge unsolved divergences.

Definitions of IMMPACT outcome domain

The four IMMPACT domains recommended in 2003 and 2008 which will be captured in this study are listed below, together with their definitions

1. Pain: Includes various aspects of pain evaluation (eg, intensity of pain, duration and frequency). The global evaluation of pain is a general assessment which examines how the pain changed during the treatment.
2. Physical function: refers to the participant's capacity to conduct their daily activities (eg, tasks, walks, trips and self-care), strength and resistance.
3. Emotional state: refers to the treatment associated with emotional anguish (eg, depression, anxiety, anger or irritability).
4. Patient's classification of improvement and satisfaction with the treatment: refers to the participant's feelings about the treatment (ie, whether they feel the positive features of the treatment surpass the negative ones). This domain overcomes pain classification only.

Open Access



Thereafter, for each domain, the measurement method is quantized, that is, whether the pain was measured by Visual Analogue Scale (VAS) and/or Visual Numerical Scale (VAN), whether physical function was measured by multi-dimensional inventory to pain and/or inventory summary of the pain, whether the emotional state was measured by the Beck depression inventory and/or mood state profile, and whether the improvement in patient satisfaction was measured by the patient's overall impression of change. The correct applicability of the instrument will also be quantified (if the domain report was executed by the patient, clinician or third parties).

Statistical analysis

The statistical analyses carried out in this survey will aim to identify the factors associated with the change in reporting or adherence to the IMMPACT recommendations, in RCTs conducted since its publication.

The descriptive part includes year of publication, place of study, impact factor of the journal, and items of evaluation of methodological quality. These factors will be highlighted as they may influence the adherence of the IMMPACT recommendations. Afterwards, the frequency of measurement of pain, physical function, emotional state and patient satisfaction improvement will be described according to the IMMPACT recommendations.

Compliance with IMMPACT will be measured by the attendance of the four main domains. It is also planned to quantify the number of IMMPACT domains that will be served, in order to generate a score between 0–4 points. The score will be presented as average, SD, median and IQR.

A score of 0 will be given when the study does not report any of the domains recommended by IMMPACT; score 1 when reporting only one of the recommended domains; score 2 when reporting two of the recommended domains; score 3 when reporting three of the recommended domains; and score 4 when reporting the four major domains recommended by IMMPACT.

The factors associated with compliance with the areas of IMMPACT will be investigated. For this, a logistic regression will be performed considering the domains of IMMPACT as dependent variables and the characteristics of the study as independent variables (year of publication, place of study, periodic impact factor, and items of methodological quality evaluation). For a good regression analysis, a minimum of 10 references is necessary, which will not be a problem since we will include previous systematic review (SR) studies. The results will be expressed in odds ratios with respective 95% confidence intervals (OR, 95% CI).

Factors associated with the IMMPACT score will also be investigated. Depending on the data distribution, analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis will be performed. All analyses will be 2-sided tests at a significance level of 0.05.

All calculations will run in STATA 14.2.

DISCUSSION

Our survey will evaluate methodologically the outcomes of RCTs which used acupuncture for NOCP. We will check whether the methodological quality of outcome reporting in published trials have used IMMPACT recommendations in measuring CRCT-NOCP outcomes when acupuncture was used as a treatment. Our survey's outcomes will be significant for public health and for health professionals all over the world, mainly in Brazil.

Since the publication of IMMPACT, it is not known whether studies using acupuncture as an intervention for chronic pain follow IMMPACT's recommendations. Without consistent and more thorough standard outcome reports for patients in CRCT and NOCP, the authors of such studies will be unable to judge objectively the effects of acupuncture. The data compiled on the use of acupuncture will inform both patients and health professionals about its efficacy and safety. Therefore, multiprofessional care and decision-making based on evidence will be made easier.

This project aims at exploring some hypotheses to determine the use of IMMPACT recommendations on CRCT-NOCP. After the publication of IMMPACT orientations in August 2003 and later, in 2008, CRCT-NOCP which started recruiting participants as from September 2004 had better reports of main outcomes regarding IMMPACT domains versus journals with lower impact factors. The main domains were reported by the patient, by the clinician, by a third person or by a combination of these subjects.

Acknowledgements The authors thank Dr. Caio Guimarães for his expert advice.

Contributors LCL is the main researcher who led the writing of the manuscript. CCB and LGM are the project manager and co-researcher, who contributed to the writing and review of the manuscript. MTS is co-researcher, and contributed to the writing and review of the manuscript. All the authors have read and approved the final manuscript.

Competing interests None declared.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data sharing statement No additional data are available.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2017. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.

REFERENCES

1. Ontario RNA. Assessment and management of pain. 3rd ed. Dez/2013 ed. Rockville MD: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), 2013.
2. SIGN. Management of chronic pain. A national clinical guideline. Secondary management of chronic pain. A national clinical guideline. 2013. <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47707&search=chronic+pain>
3. Rasu RS, Vouthy K, Crowl AN, et al. Cost of pain medication to treat adult patients with nonmalignant chronic pain in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2014;20:821–8.



Open Access

4. Gueriere DN, Choinière M, Dion D, et al. The Canadian STOP-PAIN project - Part 2: What is the cost of pain for patients on waitlists of multidisciplinary pain treatment facilities? *Can J Anaesth* 2010;57:549-58.
5. Azevedo LF, Costa-Pereira A, Mendonça L, et al. The economic impact of chronic pain: a nationwide population-based cost-of-illness study in Portugal. *Eur J Health Econ* 2016; 17:87-98.
6. Brasil. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. *Ministério da Saúde* 2006 DOU - seção 1.
7. Salud OMDL. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023, 2013.
8. Ontario CPSO. Evidence-based recommendations for medical management of chronic non-malignant pain. CPSO, 2000.
9. American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management, American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. Practice guidelines for chronic pain management: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Chronic Pain Management and the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine. *Anesthesiology* 2010;112:810-33.
10. National Guideline. Assessment and management of chronic pain. secondary assessment and management of chronic. *Pain* 2011 <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47646&search=assessment+and+management+of+chronic+pain>
11. Dworkin RH, Turk DC, Peirce-Sandner S, et al. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2010;149:177-93.
12. Turk DC, Dworkin RH, Allen RR, et al. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2003;108:337-45.
13. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain* 2005;113:9-19.
14. Higgins JP. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version [5.1.0], 2011.
15. da Costa Santos CM, de Mattos Pimenta CA, Nobre MR. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Lat Am Enfermagem* 2007;15:508-11.
16. Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, et al. . Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1444-53.
17. Akl EA, Sun X, Busse JW, et al. Specific instructions for estimating unclearly reported blinding status in randomized trials were reliable and valid. *J Clin Epidemiol* 2012;65:262-7.
18. Busse J, Guyatt G. Modification of Cochrane Tool to assess risk of bias in randomized trials, 2013.