



ANÁLISE COMPARATIVA DA CINESIOTERAPIA VERSUS ACUPUNTURA COM STIPER E AGULHA, NA SENSIBILIDADE DÉRMICA DE MEMBROS SUPERIORES E INFERIORES, DURANTE QUIMIOTERAPIA CONTENDO PACLITAXEL: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO

ROBERTA PITTA COSTA LUZ; CARMEN SYLVIA VARELLA ALLIZ SICART;
SAMANTHA KARLLA LOPES DE ALMEIDA RIZZI; CINIRA ASSAD HADDAD;
SIMONE ELIAS; AFONSO CELSO PINTO NAZÁRIO; GIL FACINA

RESUMO

OBJETIVO: Comparar cinesioterapia, acupressão com Stiper e acupuntura com agulha quanto à sensibilidade de membros superiores e inferiores em mulheres submetidas à quimioterapia com paclitaxel. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e paralelo, com mulheres nos estádios I a III, em quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante, a partir do primeiro ciclo. Foram excluídas pacientes com doença metastática, doenças reumatológicas, limitações de movimento, uso de dispositivos para marcha ou acupuntura nos três meses anteriores. As intervenções ocorreram uma vez por semana, por dez semanas com duração de 30 minutos. O grupo Cinesioterapia (GC) realizou exercícios de membros superiores e inferiores, propriocepção e equilíbrio; os grupos Stiper acupressão (GS) e Agulha (GA) receberam os mesmos acupontos: B11, SI14, CV12, GB34, SP6 e LR3. A sensibilidade foi avaliada por estesiômetro de Semmes-Weinstein. **RESULTADOS:** 102 mulheres selecionadas, 63 foram randomizadas: GS n=26, GA n=18 e GC n=19. Houve alterações de sensibilidade predominantemente leves. Na análise de não inferioridade, considerando a cinesioterapia como comparação, Stiper e agulha apresentaram resultados equivalentes ao exercício, com diferença significativa apenas em algumas medidas do GS. **CONCLUSÃO:** O Stiper e agulha foram equivalentes à cinesioterapia para as alterações de sensibilidade cutânea associadas ao tratamento com paclitaxel.

Palavras-chave: Neoplasia da Mama, Qualidade de Vida, Práticas Integrativas e Complementares.

Número do Parecer: 2.351.174 **DADOS DO PARECER,** N.º CEP: 0934/2017 do comitê de ética em pesquisa. Cadastrado no *Clinical Trials* em 12/12/2017, *protocol number -NCT 03373032*.

1. INTRODUÇÃO:

O tratamento do câncer de mama inclui cirurgia, radioterapia, endocrinoterapia, quimioterapia, terapia-alvo e imunoterapia. Entre os quimioterápicos, os taxanos são amplamente utilizados e podem estar associados à Síndrome de Dor Aguda Pós-Taxanos e à neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ). Para o paclitaxel, a literatura citada no estudo descreve incidência de NPIQ entre 57% e 83%, com sintomas graves em menor proporção. (Loprinzi CL et al, 2011, Stubblefield MD, 2009 e Saibil S, 2010)

A NPIQ pode comprometer a sensibilidade, função física e qualidade de vida. Nesse contexto, o exercício físico é utilizado para controle de efeitos adversos da quimioterapia, enquanto a acupuntura e a acupressão são consideradas alternativas complementares. O Stiper utiliza pastilhas de óxido de silício aplicadas sobre acupontos e constitui uma técnica não invasiva. Relato de caso anterior descreveu redução da dor após estimulação com Stiper em paciente mastectomizada. (Luz RPC, et al, 2016)

Diante da necessidade de estratégias não farmacológicas durante o tratamento oncológico, este estudo comparou cinesioterapia, Stiper e acupuntura com agulha quanto às alterações de sensibilidade em membros superiores e inferiores de mulheres em tratamento com paclitaxel.

Portanto, estudos adicionais são necessários para avaliar a eficácia dessas abordagens terapêuticas e seu potencial para complementar o tratamento oncológico convencional. Comparar os tratamentos de cinesioterapia versus o estímulo dos acupontos utilizando Stiper ou agulha na sensibilidade de membros superiores e inferiores das pacientes em ciclos de quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante com o paclitaxel.

2. MATERIAIS E MÉTODOS:

Trata-se de ensaio clínico randomizado, controlado, aberto, com três braços paralelos, financiado pela CAPES. O recrutamento ocorreu entre novembro de 2018 e fevereiro de 2022 no Ambulatório de Mastologia da UNIFESP. Foram selecionadas 102 mulheres; 39 foram excluídas, resultando em 63 participantes. A randomização foi realizada por sequência aleatória (figura 1). Os atendimentos dos três grupos GS, GA (protocolo 1) e GC, aconteceram semanalmente, por 10 semanas consecutivas, com duração de 30 minutos.

Interrupção do protocolo de tratamento por riscos, a suspensão aconteceria em qualquer um dos três tratamentos, antes, durante ou no término do protocolo, caso observasse-se efeitos colaterais tais como: reação alérgica, má adaptação ao material utilizado, infecção em membro superior afetado e a pressão arterial descompensada.

Foram incluídas mulheres com câncer de mama nos estádios I a III, em quimioterapia com paclitaxel, neoadjuvante ou adjuvante, a partir do primeiro ciclo, com disponibilidade para dez semanas. Foram excluídas pacientes com doença metastática, doenças reumatológicas, diabetes mellitus tipo I, limitações de movimento, uso de dispositivos auxiliares para marcha ou acupuntura nos três meses anteriores. O estudo recebeu aprovação ética (Parecer nº 2.351.174; CEP 0934/2017) e foi registrado no ClinicalTrials.gov (NCT03373032).

A avaliação ocorreu no início e ao final do protocolo, utilizando o estesiômetro de Semmes-Weinstein SORRI®-BAURU. Foram examinados dermatômeros e miótomos dos membros superiores (C6, C7, C8 e T1) e inferiores (L5 e S1), além da planta dos pés, bilateralmente. O monofilamento era aplicado com os olhos fechados e a sequência de cores permitia classificar a sensibilidade de 1 a 6: verde 1, azul 2, lilás 3, vermelho 4, laranja 5 e rosa 6. No GS (n=26), as pastilhas de Stiper foram aplicadas por 30 minutos e permaneceram aderidas por cinco dias, sendo reaplicadas semanalmente. No GA (n=18), foram utilizadas agulhas estéreis e descartáveis de 0,25 × 30 mm, por 30 minutos. Os dois grupos receberam os pontos B11 Dazhu, SI14 Jianwaishu, CV12 Zhongwan, GB34 Yanglingquan, SP6 Sanyinjiao e LR3 Taichong. O GC (n=19) realizou exercícios para membros superiores e inferiores, incluindo faixas elásticas, halteres, propriocepção e equilíbrio. Os três grupos foram atendidos uma vez por semana, durante dez semanas.

A análise utilizou testes não paramétricos após avaliação da normalidade por Shapiro-Wilk. Foram utilizados Kruskal-Wallis e modelos lineares mistos/ANOVA para avaliar efeitos de grupo e tempo, com nível de significância de 5%. O cálculo amostral previa 31 participantes por grupo; a meta não foi atingida devido às interrupções de atendimento durante a pandemia de COVID-19.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Participaram 63 mulheres: 26 no GS, 18 no GA e 19 no GC. A idade média foi de 47 anos no GS e aproximadamente 51 anos nos GA e GC. Predominaram tratamentos neoadjuvantes, carcinoma não especial e estádios clínicos II e III. Diabetes mellitus esteve presente em 15,4% a 22,2% das participantes e hipertensão arterial em 27,8% a 47,4%. Entre as características demográficas, apenas o estado civil apresentou diferença estatisticamente significativa ($p=0,02$); as demais variáveis não diferiram significativamente entre os grupos. Tabela 1. No que diz respeito à Neuropatia Periférica Induzida pela Quimioterapia (NPIQ), o GS apresentou resultados maiores do que o GC no início do estudo, mas após a intervenção, o GS mostrou resultados significativamente menores ($p < 0,04$) nas regiões C8D e T1D. Isso indica que o GS não foi inferior ao GC em termos de resultados. Os resultados completos estão na **tabela 2**

A sensibilidade cutânea foi avaliada por meio de estesiometria em diferentes regiões dos membros superiores e inferiores. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos submetidos à acupuntura, por meio de Stiper ou agulhas, e o grupo submetido à cinesioterapia, indicando equivalência entre as intervenções avaliadas. Esse achado é relevante diante da limitada disponibilidade de ensaios clínicos envolvendo acupuntura durante a quimioterapia. Estudos anteriores também sugerem benefícios da acupuntura na redução dos sintomas da neuropatia periférica induzida pela quimioterapia (NPIQ), embora apresentem limitações metodológicas, como ausência de grupo controle e qualidade variável. (Bao T et al, 2018, Alcaraz, R, et al 2014)

Os achados também são consistentes com estudos que investigaram diferentes modalidades de estimulação de acupontos. Estudo com Stiper® aplicado bilateralmente no ponto PC6 demonstrou menor necessidade de medicamentos antieméticos para o controle de náuseas e vômitos, sugerindo potencial efeito terapêutico dessa modalidade (Alcaraz, R, et al 2014). Adicionalmente, estudo piloto envolvendo dez mulheres com câncer de mama submetidas a 12 sessões de acupuntura durante o tratamento com taxanos demonstrou redução significativa dos sintomas de NPIQ, embora a ausência de grupo controle limite a interpretação dos resultados. (Jeong YJ, et al 2018) A acupuntura também pode modular aspectos cognitivos e afetivos relacionados à percepção da dor, com alterações observadas por meio de ressonância magnética²². Além disso, as Diretrizes de Prática de Oncologia Integrativa da *Society for Integrative Oncology* destacam o papel das terapias integrativas no manejo de sintomas relacionados ao câncer, incluindo dor, náuseas e vômitos, xerostomia, ondas de calor, fadiga, ansiedade e depressão. (Deng GE, et al.2007) Entretanto, apesar dos resultados promissores, os ensaios clínicos randomizados que avaliam especificamente a eficácia da acupuntura sobre a NPIQ ainda são escassos (Running A, et al, 2012) reforçando a necessidade de estudos futuros com maior rigor metodológico e amostras mais representativas.

No presente estudo, a cinesioterapia compreendeu exercícios com faixas elásticas e halteres, associados ao treinamento proprioceptivo e de equilíbrio. Estudos anteriores indicam que o exercício físico pode contribuir para a redução das toxicidades relacionadas à quimioterapia e favorecer a tolerância ao tratamento²⁴. A literatura descreve diferentes recursos para o manejo da NPIQ, incluindo exercícios aeróbicos e resistidos, estímulos táteis,

treinamento de equilíbrio, acupuntura, acupressão e laser nos acupontos (Mols F et al 2014). Dessa forma, os resultados ampliam as possibilidades de utilização de estratégias complementares durante a quimioterapia, com potencial para contribuir para o controle dos sintomas, redução dos efeitos adversos do tratamento e manutenção da qualidade de vida das mulheres sobreviventes do câncer de mama. (Kleckner IR et al, 2018)

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que as terapias propostas com Stiper e Agulha, foram equivalentes à Cinesioterapia, nas alterações de sensibilidade cutânea de Membros superiores e inferiores devido à quimioterapia com o paclitaxel. **Declaração de Conflito de Interesses** O autor declarou que não há conflitos de interesse no que diz respeito à autoria e/ ou publicação deste artigo. **Financiamento:** Apoio CAPES, bolsa de pesquisa para o estudo.

5. REFERENCIAS

Alcaraz, R. *et al.* Effectiveness and safety of continuous stimulation without needles with STIPER® puncture in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in elective breast surgery Vila P. *European Journal of Anesthesiology*, v. 31, e-Supplement 52, June, 2014.

Bao T, Seidman AD, Piulson L, Vertosick E, Chen X, Vickers AJ, Blinder VS, Zhi WI, Li Q, Vahdat LT, Dickler MN, Robson ME, Mao JJ. A phase IIA trial of acupuncture to reduce chemotherapy-induced peripheral neuropathy severity during neoadjuvant or adjuvant weekly paclitaxel chemotherapy in breast cancer patients. *Eur J Cancer*. 2018.

Deng GE, et al. Integrative oncology practice guidelines. *J Soc Integr Oncol*. 2007;5(2):65–84.

Jeong YJ, Kwak MA, Seo JC, Park SH, Bong JG, Shin IH, Park SH. Acupuncture for the Treatment of Taxane-Induced Peripheral Neuropathy in Breast Cancer Patients: A Pilot Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2018 Oct 21; 2018:5367014.

Kleckner IR, Kamen C, Gewandter JS, Mohile NA, Heckler CE, Culakova E, et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2018; 26:1019–28.

Loprinzi CL, Reeves BN, Dakhil SR, Sloan JA, Wolf SL, Burger KN, Kamal A, Le-Lindqwister NA, Soori GS, Jaslowski AJ, Novotny PJ, Lachance DH. Natural history of paclitaxel-associated acute pain syndrome: prospective cohort study NCCTG N08C1. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1472-8.

Luz RPC, Haddad CAS, Nazário ACP, Facina G Tratamento da dor pós-mastectomia pela acupuntura com pastilhas de óxido de silício: relato de caso. *Rev Bras Mastologia*. 2016;26(3):137-9

Mols F, Beijers T, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse L. Chemotherapy- induced peripheral neuropathy and its association with quality of life: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2014; 22:2261–9.

Running A, Seright T. Integrative oncology: managing cancer pain with complementary and alternative therapies. *Curr Pain Headache Rep*. 2012 Aug;16(4):325-31.

Saibil S, Fitzgerald B, Freedman OC, Amir E, Napolskikh J, Salvo N, Dranitsaris G, Clemons M. Incidence of taxane-induced pain and distress in patients receiving chemotherapy for early-stage breast cancer: a retrospective, outcomes-based survey. *Curr Oncol*. 2010 Aug;17(4):42-7.

Stubblefield MD, Burstein HJ, Burton AW, Custodio CM, Deng GE, Ho M, Junck L, Morris GS, Paice JA, Tummala S, Von Roenn JH. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009 Sep;7 Suppl 5: S1-S26; quiz S27-8.

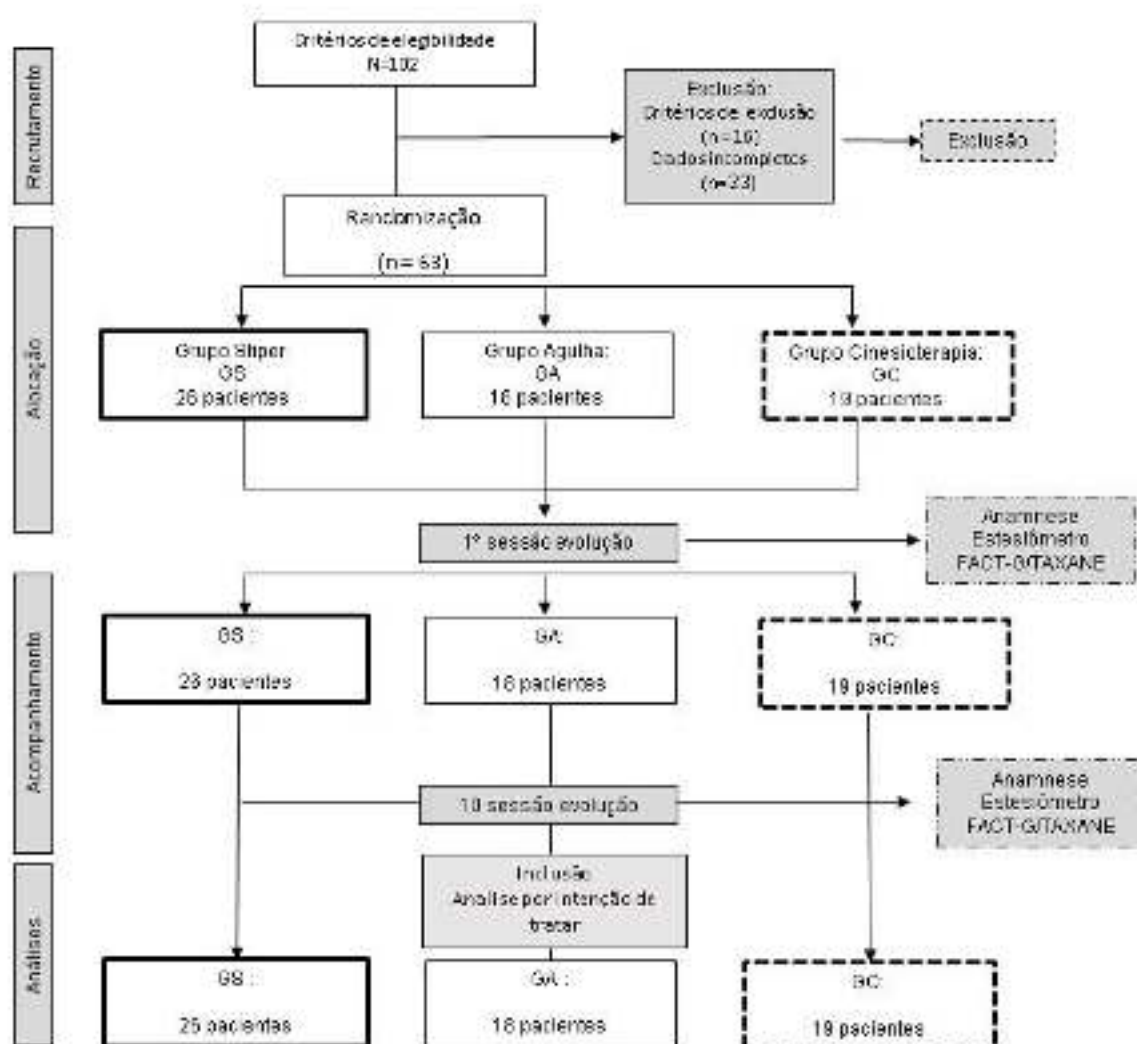


FIGURA 1. Diagrama do CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trial.

Legenda: Roteiro formado por 25 itens essenciais que devem ser incluídos em estudos randomizados controlados. Fluxo CONSORT - Consolidated Standards of Reporting Trial.

Fonte: <http://www.consort-statement.org>.

TABELA 1. Características demográficas qualitativas das pacientes do Ambulatório de Quimioterapia.

N= 63	GS (n=26)	G A (n=18)	GC (n=19)	
	29,8 (26-33)	26,0 (23-26)	28,3 (25-30)	
	47,5(43 -51)	51,6 (44-58)	51,2(45-56)	
				P valor
Com companheiro	10 (38,5%)	14 (77,8%)	13 (68,4%)	*0,02
Sem companheiro	16 (61,5%)	4 (22,2%)	6(31,6%)	
Neoadjuvante	23(88,5%)	15(83,3%)	17 (89,5%)	0,83
Adjuvante	3(11,5%)	3(16,7%)	2 (10,5%)	
Direita	13(52%)	8(44,4%)	8(42,1%)	0,60
Esquerda	11(44 %)	10(55,6%)	9(47,4%)	
Bilateral	2 (6%)	0	2(10,5%)	
CINE	25(92,6%)	17 (93,8%)	18(94,4%)	0,58
CLI	0	1(6,2%)	1(5,6%)	
CMM	1(7,4%)	0	0	
Luminal A	5 (21,7%)	5 (31,3%)	3(17,6%)	0,33
Luminal B	14 (47,8%)	9 (56,3%)	5(29,4%)	
Triplo negativo	7(30,4%)	4(12,4%)	8(41,2%)	
HER2	0 (0%)	0	1 (5,9%)	
Luminal A e B	0 (0%)	0	1 (5,9%)	
<14%	2(7,7%)	5(27,8%)	5(26,3%)	0,15
>14%	24(92,3%)	13(72,2%)	14(73,7%)	
Até 2 cm(T1)	0	3(16,7%)	1(5,3%)	0,29
2 a 5 cm (T2)	13(50%)	8(44,4%)	7(36,8%)	
Acima de 5 cm(T3)	11(42,3%)	5(27,8%)	7(36,8%)	
Comprometimento da pele (T4)	2(7,7%)	2(11,1%)	4(21,1%)	
I	5(19,2%)	4(22,2%)	5(26,3%)	0,63

II	11(42,3%)	9(50%)	5(26,3%)	
III	10(38,5%)	5(27,8%)	9(47,4%)	
Presente	6(23,1%)	4(22,2%)	7(36,8%)	0,51
Ausente	20(78,6%)	14(77,8%)	12(63,2%)	
Presente	1(3,8%)	0	1(5,3%)	0,63
Ausente	25(96,2%)	18(100%)	18(94,7%)	
Presente	4(15,4%)	4(22,2%)	4(21,0%)	0,82
Ausente	22(84,6%)	14(77,8%)	15(79,0%)	
Presente	7(28%)	5(27,8%)	9(47,4%)	0,32
Ausente	18(72%)	13(72,2%)	10(52,6%)	

Legenda: Teste de Wilcoxon para verificar se houve diferença significativa intragrupo. Considera-se significativo quando se encontram igual ou inferior a 0,05 (erro do tipo 1 para rejeitar a hipótese nula) * $p = \text{valor} \leq 0,05$. Análises descritivas das variáveis qualitativas frequência porcentagem (%), número absoluto. IMC: Índice de massa corporal. CINE: Carcinoma não especial, CLI: Carcinoma lobular invasivo, CMM: Carcinoma Mesenquimal metaplásico.

TABELA 2. Avaliação das medidas de sensibilidade com interação entre grupos e tempo T1 e T2. O Grupo Cinesioterapia adotado como grupo comparação, aplicado teste de não inferioridade.

Região do corpo	GS	GA	Tempo t2	GS: grupo/tempo	GA: grupo/tempo
C6 Direito (D)	1,00	1,00	0,62	0,32	0,70
C7 D	0,56	0,57	1,00	0,26	0,24
C8 D	0,05	0,99	0,53	0,63	0,98
T1 D	0,01	0,73	0,21	0,04	0,57
L5 D	0,93	0,65	0,81	0,16	0,87
S1 D	0,62	0,94	0,76	0,27	0,65
PÉS D	0,53	0,50	0,51	0,82	0,41
C6 Esquerdo (E)	0,09	0,45	0,23	0,36	0,59
C7 E	0,54	0,96	0,34	0,84	0,66
C8 E	0,74	0,98	0,36	0,68	0,21
T1 E	0,18	0,38	0,45	0,96	0,42
L5 E	0,78	0,93	0,65	0,17	0,75
S1 E	0,76	0,88	0,46	0,28	0,83

Legenda: O GC- Grupo Cinesioterapia foi adotado como grupo comparação com o GS e GA. Teste t corrigido pelo post hoc de Bonferroni. Considera-se significativo quando se encontram igual ou inferior a 0,05 (erro do tipo 1 para rejeitar a hipótese nula). Valor de P = adotado o valor nominal não ajustado. ANOVA, aplicado por grupos (Agulha, Pastilha e Exercício) e o tempo (pré intervenção e pós).