

ENSAIO CLÍNICO

Terapia com Apitoxina no Tratamento de Esclerose Múltipla

ALTERNATIVE & COMPLEMENTARY THERAPIES – Fevereiro 2001

**Ross A. Hauser, M.D.,
Marylou Daguio, R.N.,
David Wester, P.A.,
Marion Hauser, M.S., R.D.,
Ana Kirchman, R.N.,
Catherine Skinkis, M.A.**

Tradução para o Português: **Abreu J. A. S.; Lemos S.R.; Costa M. S. F.; Cruz T.; Yosuke T.**
Endereço para contato pharmanectar@pharmanectar.com.br

Nota dos Tradutores: Bee Venom Therapy abrevia-se BVT - terapia com veneno de abelhas. Para melhor sinonímia, optamos por fazer a tradução de “bee venom” veneno de abelhas como “apitoxina” e Bee Venom Therapy como apitoxioterapia.

A Esclerose Múltipla (EM) é uma enfermidade neuro-degenerativa que afeta aproximadamente 240.000 norte-americanos (0,1 % da população ou 1 a cada 1.000 habitantes), tendo as mulheres o dobro de probabilidades de contrair a enfermidade em relação aos homens¹. Os pacientes afetados se queixam de instabilidade ao caminhar, distúrbios visuais, fadiga, demência, transtornos sexuais e da bexiga, e disfunções cerebrais (displasia, nistagmus, e tremores intensos). A EM é caracterizada por ambos, a deterioração crônica (EM crônica-progressiva) ou períodos de exacerbação com melhoras subseqüentes na condição, conhecida como EM recidivante-remitente.

Nem a causa ou a patogênese da EM se conhece de maneira definitiva. Devido a este vácuo de conhecimento científico, investigadores e médicos são igualmente impossibilitados de

encontrar a cura ou algum alívio dos sintomas. As opções de tratamento atuais se dirigem ao alívio dos sintomas individuais. Os corticosteróides (por ex. hormônio adrenocorticotrópico [ACTH]) normalmente são os mais prescritos para o alívio dos ataques agudos de EM. Estes possuem potentes propriedades antiinflamatórias e podem frear temporariamente os sintomas clínicos durante um ataque. O ACTH também se usa para aliviar a neurite ótica aguda. Corticosteróides não são encorajados para uso prolongado porque podem induzir hipertensão, diabetes e osteoporose; destroem tecidos conjuntivos; e inibem a resposta imune natural do corpo².

A linha principal da última fronteira das investigações sobre EM é a imunoterapia. A principal linha médica de tratamento da EM consiste primariamente do uso de interferons (INFs). Infelizmente, estes têm demonstrado eficácia em apenas aproximadamente 30 % dos

pacientes, reduzindo a taxa de recaídas ou desenvolvimento de novas lesões, mas tem levado a efeitos colaterais^{3,7}. Enquanto estas descobertas fornecem respostas a alguns pacientes de EM, muitos não respondem a tais tratamentos, além disso outros pacientes não podem arcar com as excessivas despesas deste tratamento.

Historia: Utilização e Investigação da Apitoxina

As abelhas têm sido utilizadas durante muito tempo para propósitos medicinais. Hipócrates, o pai da medicina, usava abelhas pulverizadas e ferrões de abelhas em suas práticas médicas. Há relatos de que *Carlos Magno* também picava-se com abelhas⁸. Pensava-se que as abelhas traziam efeitos benéficos em dores crônicas, auxiliavam a digestão e poderiam restaurar humores vitais do corpo. Contudo, a investigação científica sobre picadas de abelha não começou até finais do século

Os pacientes utilizaram as mais baixas doses efetivas da apitoxina durante o estudo.

XIX. O médico austríaco Phillip Terc, notou que seus pacientes com reumatismo experimentavam resultados positivos com as ferroadas das abelhas⁹. A utilização primária da terapia com apitoxina na medicina alopática tem sido voltada para a dessensibilização da alergia à picada da abelha, por meio de injeções. Para muitas pessoas, uma ferroada de abelha é somente transitória e dolorosa. Porém para 0.5 – 2.0 % da população, somente uma picada pode ativar uma reação alérgica extrema que afeta o sistema respiratório. Esta resposta é conhecida como reação anafilática. Outras reações fisiológicas durante o choque anafilático incluem a diminuição da pressão do sangue, erupções superficiais, taquicardia, calafrios e palidez generalizada. Em casos mais sérios, a redução da respiração produz palpitações e constrições do coração, desmaio e possível morte¹⁰; para estas pessoas, a dessensibilização ou imunoterapia ao veneno deve ser conduzida sob supervisão médica. Desta forma, a administração controlada de apitoxina pode gradualmente dessensibilizar o sistema imune do indivíduo às reações nocivas da apitoxina e pode diminuir o risco de anafilaxia. Apitoxinoterapia também tem sido estudada para outras condições incluindo a artrite reumatóide. Alguns informes publicados têm mostrado que BVT é promissora nesta enfermidade^{11,15}.

BVT Para o Tratamento da Esclerose Múltipla

BVT é um novo campo interessante de investigação para a EM. Para determinar o efeito do veneno de abelha na EM realizou-se um estudo privado em uma

amostra de pacientes com EM depois de ter aprovação institucional supervisionada pelo “Colégio Americano para o Avanço da Medicina” - Laguna Hills, Califórnia.

Metodologia

Os participantes do estudo foram recrutados por meio de anúncios na internet usando a página Web da organização Caring Medical and Rehabilitation Services (CMRS) - Oak Park, Illinois, assim como através de notificações da American Apitherapy Society - Sociedade Americana de Apiterapia - Hillsboro, Ohio. Pacientes também foram encaminhados pela National MS Society “Sociedade Nacional de Esclerose Múltipla” - Chicago, Illinois, e também através de comunicações verbais. Os interessados telefonavam para o escritório da CMRS para uma triagem verbal inicial, então agendava-se 2 dias para consultas e exames visando sua inserção ao ensaio clínico. A inserção ocorreu de forma paulatina (na medida em que os pacientes foram se tornando aptos) e incluiu somente pacientes com esclerose múltipla crônica - progressiva ou com esclerose múltipla recidivante-remitente comprovada por imagens de ressonância magnética (MRI), sintomas clínicos, e/ou avaliação clínica de seus neurologistas ou médicos. O estudo foi realizado em CMRS e na “Clínica de Medicina Natural Beulah Land” - Beulah Land Natural Medicine Clinic, em Thebes, Illinois.

Exames Iniciais

O primeiro dia de exames consistiu de uma consulta de uma hora e meia com um médico e uma enfermeira por paciente. Durante esta consulta, o estudo e seus propósitos foram explicados aos

participantes ou seus acompanhantes. A incapacitação foi classificada segundo a “Escala de Sintomas Relacionados Observáveis” Related Observable Symptoms Scale - ROSS, os participantes também preencheram uma segunda pesquisa apontando suas deficiências funcionais percebidas. Esta pesquisa foi comparada com outras pesquisas subsequentes. Todos os pacientes foram avaliados inicialmente pela Karnofsky Performance Status Scale and activities of daily living - Escala de Padrão do Desempenho das Atividades cotidianas de Karnofsky (ADLs). No final da visita, os documentos legais de “consentimento esclarecido” foram assinados por cada participante.

Testes foram conduzidos para avaliar a resposta alérgica de cada paciente ao veneno de abelha. Qualquer candidato com histórico de alergia à picada de abelha foi retirado do estudo. Devido ao risco de choque anafilático, cada paciente recebeu inicialmente somente 0.025 cc de solução. Após 30 minutos, sem qualquer sinal de reação alérgica, injetava-se outra dose de 0.025 cc da solução. Se a resposta do paciente continuasse sendo negativa para reação alérgica após estas doses eles eram então submetidos ao estudo. Os pacientes e seus acompanhantes eram então instruídos para administrarem por si mesmos as injeções de apitoxina, incluindo os locais mais apropriados para as injeções, doses, e sinais do desenvolvimento de alguma reação alérgica. Os pacientes foram instruídos a escreverem um diário e ligar para o CMRS a cada 2 semanas com a atualização de seu progresso. Cada paciente também recebeu uma caixa de primeiros socorros com epinefrina para ser usada em caso de qualquer reação adversa severa, como, respiração diminuída, obstrução do tórax,

As mais importantes melhoras iniciais foram em relação à fadiga resistência, humor, bameira e a coordenação motora.

sensação de peso na cabeça, com o imperativo de chamar a emergência (911), ou procurar atendimento médico de urgência.

No dia seguinte, foi dada uma dose teste de 0.1 cc de apitoxina para ser aplicada nos pacientes admitidos no ensaio pelos seus acompanhantes (Figura 1)



Figure 1. Marylou Daguio, R.N., at Caring Medical and Rehabilitation Services, injects bee venom into a patient.

e foi observado novamente a ocorrência de qualquer reação adversa. Após 30 – minutos de consulta, os participantes foram enviados para suas casas com apitoxina e seringas suficientes para 60 dias de uso. Todos os pacientes receberam uma cópia do documento "Protocolo de uso da apitoxina em Casa" e um diagrama com todos os locais de injeções disponíveis. (Nota: os diagramas e gráficos estão disponíveis na CMRS).

Materiais

Para evitar a excessiva variabilidade, toda apitoxina utilizada neste estudo foi fornecida por Champlain Valley Apiaries em Middleberrylos, Vermont, ou apiarios de Mihaly Simics, com sede em Richmond, British Columbia, Canadá. Cada participante foi enviado para casa

Tabela 1. Síntese dos resultados do estudo com apitoxina				
	N*	% dos participantes	Questionários de acompanhamento % de melhora	Escala de sintomas relacionados observáveis (pontuação de melhora)
Dramático	15	29.4	> 30%, ou	>12 pontos
Bom	15	29.4	10-29%, ou	7-12 pontos
Mínimo	5	9.8	<10%, ou	<7 pontos
Nenhum	15	29.4	<2%, ou	<2 pontos
negativo	1	2.0	Qualquer resposta negativa total	Qualquer resposta negativa total
Após um ano de injeções de apitoxina, 68.6% dos participantes demonstraram melhora. N* Número de participantes				

com um frasco de 100 cc de solução de apitoxina, o qual devia ser refrigerado quando não estivesse em uso. À medida que nos solicitassem enviávamos novos frascos de apitoxina aos participantes a preço de custo. Uma ferroadada de abelha equivale a aproximadamente 0.05 cc de solução de veneno; isto é injetado intradérmicamente com uma agulha hipodérmica de graduação 25.

Dosagem

Cada sítio a ser injetado era limpo com álcool, então injetado intradérmicamente com o equivalente de uma picada de abelha, que corresponde a 0.05 cc de solução de apitoxina. A dose inicial era de uma injeção a cada dois dias durante uma semana. As doses foram aumentadas a cada semana, em à proporção de uma injeção adicional por sessão, até que os efeitos clínicos positivos do veneno se estabilizaram. Se uma reação superficial em forma de eritema ocorresse de tamanho maior que uma moeda de dólar de prata, os pacientes eram recomendados a reduzir pela metade a dose de apitoxina. Também foi dito aos pacientes que repartissem a dose pela metade,

fazendo sessões de injeções todos os dias, caso notassem uma diminuição funcional significante no dia em que não se aplicavam a apitoxina. **Os participantes foram mantidos nas mais baixas doses efetivas de apitoxina durante o estudo.**

Acompanhamento

o acompanhamento da melhoria da incapacidade foi agendado para cada três meses, nas duas clínicas médicas, que estão sob a direção do autor principal deste estudo. O questionário ROSS - Escala de Sintomas Relacionados Observáveis, de acompanhamento da Esclerose Múltipla e os níveis de Karnofsky eram reunidos com periodicidade trimestral. Além disso, foi documentada qualquer conversação telefônica com os pacientes em esquemas gráficos previamente elaborados, que incluíam o nível atual das doses de apitoxina, mudanças na sintomatologia e qualquer efeito adverso. A compilação dos dados era finalizada quando o paciente chegava aos 12 meses de tratamento ou abandonava o estudo.

O equilíbrio foi a segunda maior área de melhora, seguida pela resistência coordenação motora e controle intestinal.

Análises Estatísticas

Os registros gráficos dos pacientes foram revisados na CMRS e os dados foram transferidos para uma planilha de cálculo Excel pelo médico assistente David Wester. Ele também conduziu a entrevista com os participantes do estudo para preencher o questionário de acompanhamento de esclerose múltipla. Os dados foram estatisticamente analisados usando uma combinação de testes paramétricos e não paramétricos. Esta combinação foi utilizada porque os dados continham ambas; medidas ordinais e nominais. Foram calculados dados descritivos de todos os participantes, incluindo o número de participantes, valores médios e o desvio padrão. As informações demográficas foram compiladas de maneira similar. A prova não paramétrica de Friedman foi realizada para calcular a significância dos resultados. Comparações gerais foram feitas entre os dados da terapia com apitoxina e os dados publicados sobre a terapia com interferon- β (INF- β) usando informações de publicações sobre INF- β .

Resultados Demográficos

Um total de 73 participantes foi recrutado entre 27 de janeiro de 1997 e 6 de julho de 1998. Dez participantes não foram localizados posteriormente para os contatos telefônicos, devido à mudança de residência, troca de número de telefone, ou indisponibilidade. Doze pacientes participaram somente da primeira sessão de 2 dias sem nenhum tratamento posterior. Eles não continuaram no programa porque, ou não suportaram a dor das

injeções, ou eles e/ou seus acompanhantes eram incapazes de aplicar as injeções. Estes 22 pacientes se retiraram do estudo, deixando dados de 51 participantes para a análise estatística. A informação demográfica sobre estes 51 indivíduos segue abaixo:

EM recidivante-remittente	14%
EM crônica-progredida	86%
Homens	29.4%
Mulheres	70.5%
Idade média	48.4 anos
Duração média da doença desde diagnóstico	10.1 anos

Os resultados nos seguintes grupos foram classificados em: dramático; bom; mínimo; nenhum; e negativo (tab.1). A análise superficial demonstrou que mais de 68% apresentou algum tipo de efeito positivo, com 58% que demonstrando uma melhoria notável.

muscular 60 %, espasmos 61 %, Fadiga 83 %, resistência 61 %, dormência 36 %, memória 24 %, concentração 12 %, mau humor 26% e função sexual 62 %. Os danos foram definidos como o percentual de déficits experimentado por cada paciente em diversas categorias, quando comparados com uma pessoa de saúde normal. A mesma avaliação foi aplicada para cada participante do estudo ao final da investigação. As melhorias percebidas nos danos foram medidas aos 3, 6, e 12 meses. No 12º mês o percentual de melhorias percebidas foi:

Equilíbrio 34 %, coordenação motora 32 %, força muscular 19 %, fadiga 44 %, resistência 42 %, controle da bexiga 26 %, controle intestinal 31 %, função sexual 7 %, Visão 4%, espasmos 26%, dormência 25 %, memória 6 %, concentração 6 %, humor 7 %.

	Pontuação inicial	Após 1 ano	Significância
Caminhar	3.5	4.8	P<0.001
Conduzir a cadeira de rodas	5.4	6.3	NS
Subir / descer Escadas	2.8	3.9	P<0.005
Transferir-se para veículos	4.4	5.7	P<0.048
Transferir-se para cama	4.4	5.7	P<0.006
Transferir-se para sanitário	4.4	5.7	P<0.006
Transferir-se para o chuveiro	4.4	5.7	P<0.006
Posicionamento na cama	5.6	6.5	P<0.010

NS = Não significante. Neste estudo as injeções de apitoxina causaram significativa melhora nas atividades cotidianas da maior parte dos pacientes

Questionário de Acompanhamento

Na entrevista inicial, os pacientes se autotranscritavam com uma média de 60.7% de incapacidade devido aos sinais e aos sintomas da Esclerose múltipla. Em categorias individuais, a porcentagem do dano inicial era como segue:

Equilíbrio 74 %, coordenação 74 %, visão 43 %, controle da bexiga 49 %, controle do intestino 70 %; força

A melhora global percebida na deterioração para todos os trimestres é mostrada por intervalos na figura 2.

As mais dramáticas melhoras foram notadas na fadiga, resistência, equilíbrio, controle da bexiga e coordenação motora

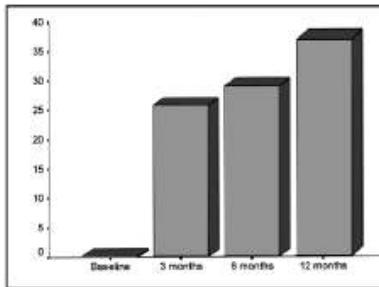


Figure 2. Patients overall percent of improvement. Bee-venom therapy caused a steady improvement in overall reduction of impairment caused by multiple sclerosis over the 12-month period.

Figura 2: Porcentagem global da melhoria nos pacientes. A terapia com apitoxina proporcionou melhora sustentada na redução geral dos danos causados pela EM, ao fim de 12 meses.

Os maiores graus de deterioração estavam inicialmente nos sintomas de equilíbrio, coordenação, fadiga, e resistência. A força muscular e o controle da bexiga eram também áreas e sintomas importantes da deterioração. Os danos menores estavam nas funções mentais como a concentração, memória, humor, e visão, assim, estas áreas mostraram uma menor melhora.

As melhorias iniciais foram mais notáveis em relação à fadiga, resistência, humor, bamba e coordenação. Todavia, as melhorias mais dramáticas e por um período maior, foram observadas na fadiga, resistência, equilíbrio, controle da bexiga, e coordenação motora. Novamente, as áreas que mostraram menor benefício da apitoxina pareceram ser aquelas que tiveram inicialmente os danos menores: a visão, assim como as funções mentais de memória, concentração, e estado de humor.

Os pacientes se autocalificaram com média acima de 36% para a melhoria geral durante os 12 meses. (fig. 2).

As atividades da vida diária (ADLs) também foram avaliadas trimestralmente pelo fisiatra (autor principal) em uma escala de 0 a 7, como procedimento de fisioterapia e reabilitação, sendo 0 empregado a um paciente totalmente dependente e 7 a um paciente totalmente independente. Enquanto os pacientes estavam na terapia com apitoxina, quase todas as categorias de ADLs (à exceção de uma) aumentaram significativamente, como se nota na tabela 2. A habilidade de andar era o ADL com maior benefício, enquanto a movimentação com a cadeira de rodas foi a que menos melhorou.

A escala de desempenho de Karnofsky permite uma avaliação geral da invalidez, com pontuação sendo que 0 corresponde a um paciente morto e 100 a um paciente normal. As médias iniciais estavam em 50.0 (paciente necessitando de considerável auxílio para seus cuidados) e com notórias melhorias, após 12 meses o grupo chegou ao nível de 65.0 (paciente que não pode trabalhar e necessita de auxílio mínimo). A melhora após 1 ano foi significativa. ($P < 0.0005$) usando o teste estatístico de Friedman para dados não paramétricos.

Questionário Escala de Sintomas Significativos Relacionados

O estudo ROSS consiste numa escala desenhada pelo autor principal deste ensaio para que os pacientes se avaliem nos diferentes componentes da invalidez produzidos pela EM (vide tabela

anexa: "Questionário de ROSS"). A pontuação em escala numérica mede as habilidades nas categorias como segue:

- 0 = Nenhuma habilidade**
- 1 = Terrível**
- 2 = Pobre**
- 3 = Regular**
- 4 = Bom**
- 5 = Excelente (ou normal)**

A medida total é obtida pela soma das respostas dos 15 temas do questionário (a pontuação máxima é 75). A média das avaliações iniciais neste estudo foi de 36,1 e melhoraram firmemente para 48,6 ao final do período de 12 meses. Os resultados foram estatisticamente significativos ($P < 0.0005$) usando o teste não paramétrico de Friedman. Nas categorias específicas, os participantes do estudo melhoraram durante o transcurso do ano:

Área temática	início	12m.
Equilíbrio	1,5	3,0
Coordenação motora	2,1	3,3
Fadiga	2,2	3,5
Resistência	2,2	3,3
Força musc. extrem. inf.	2,1	2,7
Força musc. extrem. sup	3,4	3,7
Controlea bexiga	3,0	4,0
Controle intestinal	2,7	4,5
Função sexual	2,1	1,5
Visão	3,3	3,1
Espasmos	2,3	3,3
Dormência	2,6	3,4
Memória	3,6	3,6
Concentração	3,8	3,8
Humor	3,2	3,7
Caminhar	3,5	4,6
Conduzir cadeira de rodas	5,4	6,3
Habilidade nas escadas	2,7	3,9
Transferir-se p/ veículos	4,4	5,4
Transferir-se p/ cama	4,4	5,6
Transferir-se p/ o toailete	4,4	5,6
Transferir-se p/ chuveiro	4,4	5,6
Acomodar-se na cama	5,7	6,5

Os pacientes se autotransformaram acima de 36% como melhora geral ao final dos 12 meses do estudo

As melhoras mais dramáticas nos primeiros meses foram a fadiga, resistência e controle do intestino. Ao final dos 12 meses, as melhoras na fadiga foram ainda maiores. O equilíbrio era a segunda maior área de melhora, seguida por resistência, coordenação motora e controle do intestino. À exceção da memória, visão turva, concentração, humor e função sexual, todos os resultados foram estatisticamente significativos ($P < 0,021$ ou menos) usando o teste estatístico de Friedman.

Discussão:

Este estudo não somente explorou tratamentos para Esclerose Múltipla recidivante-remittente, senão também para Esclerose Múltipla crônica-progredida. Devido à natureza de exacerbação e remissão espontânea da EM recidivante-remittente, é difícil determinar se o agente terapêutico em teste foi responsável pelas alterações na invalidez. As melhoras observadas poderiam ter sido causadas pela recidiva ou remissão espontâneas, ou a associação com o agente farmacológico em teste. Em contraste, a investigação realizada na EM crônica-progredida seria menos afetada pela variabilidade inerente à Esclerose Múltipla recidivante-remittente, e os resultados seriam claramente atribuídos à intervenção em teste. Como 86% dos participantes deste estudo tinham Esclerose Múltipla crônica-progredida, é provável que os

resultados positivos deste estudo foram devido à terapia com apitoxina.

Os efeitos iniciais da terapia apitoxina aumentaram os níveis de energia e preveniram a fadiga. Os efeitos sobre o equilíbrio, a coordenação motora, força muscular e controle de bexiga, entretanto, levaram um tempo maior para se tornarem evidentes. As mais relevantes melhoras ocorreram em áreas nas quais se identificaram no início do estudo deteriorações mais severas. Por exemplo, a fadiga e a resistência estavam entre as queixas iniciais mais severas, mas também foram as áreas de maiores melhoras funcionais. Pode-se fazer mesma afirmação sobre o equilíbrio, controle de bexiga e perda de coordenação motora. A função mental parece ser conjuntamente menos afetada por EM e menos modificada pelo tratamento.

Talvez, os resultados mais significativos neste estudo foram as melhorias mostradas na área de ADLs (Atividades Básicas de Vida Diária). A terapia com apitoxina demonstrou melhorar com significância estatística, as habilidades de caminhar, subir escadas, transferir-se para o automóvel e a cama, usar o toalete, transferir-se para o chuveiro, o controle de bexiga e do intestino. É provável que esta melhora nas atividades práticas explique porque as pessoas com Esclerose Múltipla estão dispostas a suportar a dor das injeções de apitoxina.

Pode-se postular que a apitoxina induziria a uma resposta sistêmica no corpo causando moduladores anti-inflamatórios.

Outra possibilidade é de que o próprio veneno de abelha contenha alguma substância que tenha um efeito direto sobre a Esclerose Múltipla.

A apitoxina é uma combinação de muitos componentes potencialmente úteis. Tem-se usado procedimentos analíticos bioquímicos modernos para identificar 18 componentes diferentes de veneno⁸. Os principais constituintes incluem os seguintes: Enzimas (fosfolipase A2, hialuronidase, ácido fosfato). Peptídeos (apamina, melitina, peptídeo MCD: degranulador dos mastócitos, secarpina, terciapina, adolapina); produtos biogênicos (histamina) e aminas (dopamina, norepinefrina, leucotrienos). Os efeitos dos componentes básicos da terapia com apitoxina são numerosos: A fosfolipase A2 é uma enzima que tem atividade radioprotetora, mastocitolítica, liberadora de histamina, reduz a pressão sanguínea e possui propriedades antigênicas. A hialuronidase é uma enzima que ataca seletivamente o ácido hialurônico nos tecidos poliméricos de ácido hialurônico. As atividades fisiológicas e farmacológicas desta substância são numerosas. Possui propriedades anafilátogênicas, antigênicas, imunomoduladoras e aumenta a permeabilidade tecidual. A apamina é um polipeptídeo que consiste de 18 aminoácidos e tem propriedades antigênicas e anti-inflamatórias.

Como 86% dos participantes deste estudo tinham Esclerose Múltipla crônica-progressiva, é provável que os resultados positivos deste estudo foram devido à terapia com apitoxina.

A melitina é um polipeptídios que consiste em 26 aminoácidos e representa de 40 a 60% da apitoxina. Tem sido atribuído à melitina as atividades antibacteriana, antifúngicas, inibidora do sistema nervoso central, liberadora de histamina, mastocitolítica, radioprotetoras, aumenta a permeabilidade vascular e antiinflamatória. Atualmente, é um dos agentes antiinflamatórios mais potentes conhecidos, e pode ser útil no tratamento de artrites e reumatismo¹⁶.

Até hoje, a razão para os efeitos benéficos das terapias com apitoxina, como no caso da Esclerose Múltipla, ainda é desconhecida e estão além do escopo deste estudo.

Efeitos Colaterais:

Os efeitos colaterais relatados durante a participação deste estudo comumente incluíam coceira, ardência e dor no local da injeção de apitoxina, além da dor da própria injeção. Um paciente teve uma reação muito próxima a um choque anafilático no curso do segundo mês de participação, mas decidiu retomar seu tratamento com veneno de abelha em uma dose menor porque ele sentia os resultados positivos do tratamento. Este paciente em particular foi picado por uma vespa no mesmo dia em que a apitoxina foi administrada e isto talvez tenha contribuído para esta severa reação alérgica. Alguns pacientes abandonaram o estudo mais cedo porque consideraram que o benefício potencial não compensava a dor de múltiplas injeções diárias.

Comparação de INF- β e Terapia com veneno de abelhas.

INF- β tem sido testado principalmente em pacientes com Esclerose Múltipla recidivante-remittente e tem uma eficiência relatada com taxa de aproximadamente 30% de redução da exacerbação. A administração de interferons ocorre a cada dois dias (Betaferon) ou semanalmente (Avonex). Os efeitos colaterais para ambas as drogas são mínimos, sendo as reações localizadas na pele, os efeitos adversos mais comuns. Os custos para estas drogas são aproximadamente de US\$10,000.00 por ano e não são normalmente cobertos pelas seguradoras. Todavia, nenhum dos interferons é aprovado para uso em Esclerose Múltipla crônica-progressiva. O mecanismo de ação de INF- β em Esclerose Múltipla ainda não foi provado e não há indicações claras para descontinuar a medicação.

O estudo da terapia com apitoxina foi realizado em maioria com pacientes de EM crônica-progressiva, mas também incluiu alguns com EM recidivante-remittente. **58% dos pacientes reportaram a melhora significativa com a apitoxinoterapia enquanto 68% do total apresentou alguma melhora.** A apitoxina deve ser administrada diariamente ou a cada dois dias e pode potencialmente levar a uma reação anafilática. O custo da apitoxina é aproximadamente US\$150.00 por frasco que pode durar de 1 a 3 meses, dependendo da frequência e da dose administrada. Isto gera um custo anual menor que

US\$2,000.00, uma economia significativa para pacientes que não tem condição de pagar por interferons.

Problemas

Os dados podem ter sido adversamente afetados por ter duas fontes de veneno apitoxina. Este problema foi inesperado e ocorreu porque o fornecedor original de veneno parou de produzir o produto. Não há nenhuma regulamentação industrial para coleta de veneno de abelhas e o procedimento para coleta provavelmente varia entre os diferentes locais. A diversidade geográfica entre dois apiários também pode nos indicar as diferenças nos produtos produzidos por cada um deles. Como as abelhas coletam pólen da flora mais próxima dos apiários, a composição da apitoxina poderia ser diferente também.

O desenho deste estudo poderia ser melhorado mantendo um controle mais rigoroso. O ideal seria se, todas as injeções fossem administradas em uma única clínica, por pessoal treinado, com dosagem e local da injeção anotados em um gráfico de cada paciente. Isto permitiria uma observação mais freqüente de sintomas em cada paciente e daria oportunidade para fazer mensuração mais objetiva e contínua (força, reflexo, ADLs, etc.). O exame de ressonância magnética deveria ser programado antes da admissão e repetido em cada 6 meses para detectar qualquer diminuição nas lesões cerebrais ou na medula espinal causadas pela EM.

Alguns pacientes abandonaram o estudo mais cedo porque consideraram que o benefício potencial não compensava a dor de múltiplas injeções diárias.

O estudo também perde por não ter placebo. Isto é impossível porque a injeção de apitoxina produz um efeito bastante dramático na pele causando rubor e coceira. As conseqüências da omissão do placebo neste estudo são múltiplas.

Este estudo preliminar foi destinado para determinar se BVT é eficaz ou não. A partir dos dados apresentados, esta questão deveria ser respondida com um ressonante "SIM!". Entretanto, surgem muitas perguntas adicionais. Por exemplo, existe diferença entre picada com abelhas vivas e o extrato de apitoxina intradermicamente? Houve efeito placebo neste estudo? Como a condição geográfica e estacional poderia variar na composição da apitoxina? Qual é a duração ideal para terapia? Pode uma pessoa interromper as picadas depois de um determinado período sem que haja um retorno a sua condição anterior? Qual é o mecanismo da ação da apitoxina nos sintomas da EM? Estas e muitas outras perguntas são guias para continuar a investigação.

Sumário e Conclusões

Desde sua manifestação inicial, a EM pode progredir de um mero incômodo, para uma moléstia severamente debilitante em suas fases avançadas. Pouco se compreendeu sobre sua causa, etiologia e a progressão bioquímica no organismo. Novas hipóteses continuam surgindo,

implicando as células-CD4 T, interleuquinas, e a susceptibilidade viral, mas nada foi provado ainda. Antes que um substancial progresso possa ser alcançado na pesquisa da EM, os cientistas devem identificar a etiologia específica desta doença. Isto proporcionaria à medicina alvo farmacoterapêutico para a etiologia específica da doença. Até que se conquiste isto, os tratamentos permanecerão sendo meramente conjecturas.

De acordo com os resultados deste estudo, a apitoxinoterapia nos pacientes com EM foi eficaz para diminuir a incapacidade funcional causada pela doença. O questionário de ROSS, utilizando a análise não paramétrica de Friedman, mostrou melhorias significativas no equilíbrio, coordenação motora, controle da bexiga e do intestino, força muscular nas extremidades inferiores e superiores, fadiga, resistência, espasmos e dormência após o período de 12 meses desta investigação usando injeções da apitoxina. Mais importante ainda foi que estas melhorias sintomáticas levaram a melhorar o ADLs. Estatisticamente, observou-se melhora significativa no caminhar, subir escadas, transferir-se para o veículo, a cama, o chuveiro, o toalete e acomodar-se na cama. Os resultados da escala de Karnofsky melhorou da pontuação inicial de 50 para 65, indicando que as pessoas com EM neste estudo, progrediram do ponto de necessitar de consideráveis cuidados, para o ponto de necessidade mínima de cuidados. Mais de 68% dos

pacientes recrutados no estudo experimentaram algum tipo de efeito positivo produzido pela apitoxina, deixando claro que a terapia com apitoxina é um caminho terapêutico promissor para posteriores pesquisas sobre a E M.

Investigações adicionais necessitam ser conduzidas de forma mais rigorosas na obtenção de dados, antes de assumir sem dúvidas, que a terapia com apitoxina é uma resposta para os pacientes com EM, também está claro que devem ser feitos estudos mais profundos sobre o próprio veneno de abelhas para determinar o seu mecanismo de ação sobre a EM, pois isto levaria a mais investigações das opções terapêuticas.

Reconhecimentos:

Este estudo foi realizado sob a supervisão do Colégio Americano para o Avanço da Medicina" - American College for the Advancement in Medicine, Laguna Hills, California. O estudo foi patrocinado principalmente por Ross A. Hauser, M.D. O primeiro frasco da apitoxina para os primeiros vinte pacientes foi doado por Charles Mráz (apicultor) de Middlebury, Vermont. Os pacientes compraram a parte restante da apitoxina. A apitoxina foi fornecida pela Apitronic de Richmond, Columbia Britânica, Canadá.

Referencias bibliográficas:

1. Halbreich, U. MS: A Neuropsychiatric Disorder. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1993.
2. Matthews, W.B., Acheson, E.D., Batchelor, J.R., Weller, R.O. McAlpine's Multiple Sclerosis. New York: Churchill Livingstone, 1985.
3. INFB MS Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting MS: 1. Clinical results of a multicenter, randomized, double-

As pessoas com esclerose múltipla deste estudo progrediram do ponto de necessitar de consideráveis cuidados, para o ponto de necessitar de uma quantidade mínima de cuidados.

blind, placebo –controlled trial. *Neurology* 43:655-661,1993.

4. Jacobs, L., O'Malley, J., Freeman, A-, et al. Intrathecal interferon reduces exacerbations of MS. *Science* 214:1026-1028, 1981.

5. The INFB MS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of MS. *Neurology* 45:1277-1285, 1995.

6. The INFB MS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. NABs during treatment of MS with interferon beta-1b. *Neurology* 47:889-894, 1996.

7. Rudick, R.A., Goodkin, D.E., Jacobs, L.D., Cookfair, D.L., Herndon, R.M., et al. Impact of interferon beta-1a on neurologic disability in relapsing MS. *Neurology* 49:358-363, 1997.

8. Simics, M. *Bee Venom: Exploring the Healing Power*. Calgary, Alberta, Canada: Apitronic, 1994.

9. Boardman, J. Appendix H. *Bee Venom: The Natural Curative for Arthritis and Rheumatism*. New York: G.P. Putnam's Sons, 1962, pp. 183-197.

10. Friel, J.P. *Dorland's Pocket Medical*

Dictionary. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995.

11. Beck, B.F., Bodog, M.D. *Bee Venom Therapy* New York: Appleton, 1935

12. Kroner, J., Lintz, R., Tyndall, M., Anderson, L., Nichols, E. The treatment of rheumatoid arthritis with an injectable form of bee venom. *Ann Int Med* 2(7):1077-1088, 1938.

13. Ainlay, C.W. The use of bee venom in the treatment of arthritis and neuritis. *Nebraska Med J* 24:298-303, 1939.

14. Lorenzetti, G.J, Fortenberry, B., Busby, E. Influence of bee venom in the adjuvant-induced arthritic rat model. *Res Comm Chem Pathol Pharmacol* 4(2):4,339, 1972.

15. Vick, J.A., Warren, G.B., Brooks, R. The effect of treatment with whole bee venom on daily cage activity and plasma cortisol levels in the arthritic dog. *Am Bee J* 2:52-53;58, 1975.

16. Chang, Y.H., Bliven, M.L. Anti-arthritic effect of bee venom. *Agents Actions* 9:205-211, 1979.

Ross A. Hauser, M.D., é o diretor médico de "Serviços de Cuidados Médicos e de Reabilitação" - Caring Medical and Rehabilitation services,

SC., Oak Park, Illinois, e da "Clínica de Medicina Natural Beulah Land" - Beulah Land Natural Medicine Clinic, Thebes, Illinois. Marylou Daguio,

Marylou Daguio, R.N é enfermeira nas duas instituições anteriores.

David Wester, P.A., é estudante de graduação em Midwestern, Universidade, Downer's Grove, Illinois.

Marion Hauser, M.S., R.D., é o diretor clínico nas duas instituições às quais o Dr. Hauser está afiliado.

Anne Kirchman, R.N., é enfermeira nas duas instituições.

Catherine Skinkis, M.A., é médica assistente nas duas instituições.

Para solicitar cópias originais do artigo (em inglês) escreva ou ligue para: Karen Ballen, *Alternative & Complementary Therapies*, Marry Ann Liebert, Inc., 2 Madison Avenue, Larchmont, NY 10538-1962 phone (914)834-3100.

Questionário de Ross

Para documentar os efeitos da apitoxina no tratamento da EM a Escala de sintomas relacionados observáveis – ROSS foi elaborada. É importante que os pacientes sejam encorajados a preenchê-la da melhor forma possível para indicar como eles estão no tempo 0 (antes de começar o tratamento com apitoxina) e nos subseqüentes meses (3, 6, 9, 12). Pontuação total: (Maximo para homens é 75, e para mulheres é 70)

Rank	Visão	Força muscular das extremidades inf.	Equilíbrio	Coordenação motora
0	Nenhuma visão	Sem força muscular nas pernas e pés	Nenhum equilíbrio	Nenhuma coordenação
1	Legalmente cego, mas com visão de sombras	Alguma contração muscular, mas sem movimento	Terrível	Terrível
2	Não é legalmente cego, mas enxerga muito pouco.	Pouca força, mas se a gravidade for eliminada, pernas e pés respondem	Fraco, não se levanta	Pobre – incapaz de se alimentar e escrever
3	Enxerga mal, mas pode ver de bem perto	Alguma força muscular, mas levantar as pernas e pés contra a gravidade	Fica somente em pé	Alguma coordenação alimentarse, veste-se, escreve c/ dificuldade
4	Visão suficiente, fraca, mas pode realizar a maior parte das coisas.	Boa força muscular, mas não a normal.	Bom capaz de se levantar com independência	Boa – capaz de se alimentar, vestir-se e escreve bem.
5	20/20 – perfeita visão	Força muscular normal	Excelente - capaz de correr	Excelente – nenhuma dificuldade nas tarefas diárias.
Rank	Controle da bexiga sem medicação	Força muscular das extrem. Sup.	Controle intestinal s/ medicação	Controle emocional ou Humor
0	Nenhum controle da bexiga	Nenhuma força muscular nos braços e mãos	Nenhum controle intestinal	Meu humor e estado emocional são depressivos e terríveis todo tempo.
1	Quase nenhum controle da bexiga	Alguma contração muscular, mas sem movimento.	Quase nenhum controle intestinal	Depressivo e terrível a maior parte do tempo.
2	Controle ocasional da bexiga.	Pobre. Braços e mãos movimentam-se se eliminada a gravidade.	Ocasional controle intestinal, com severa constipação	Depressivo e terrível muitas vezes.
3	Controla a bexiga, mas tem que ir imediatamente ao toalete.	Alguma força, mas pode levantar braços mãos contra a gravidade.	Algum controle, com pelo menos 1 movimento a cada dois dias	Depressivo e terrível a metade do tempo.
4	Bom controle da bexiga. Consegue reter a urina e esperar.	Boa força muscular, ainda fraca, mas quase normal.	Bom controle intestinal com movimentos diários.	Eu tenho turnos de sentimentos depressivos terríveis, mas > parte do tempo sinto-me bem.
5	Excelente – Controle normal da bexiga	Força muscular normal	Excelente – Pode ter mais de 1 movimento intestinal ao dia	Eu tenho bom humor e estabilidade todo o tempo
Rank	Função Sexual (somente homens)	Resistência	dormência	Memória
0	Sem capacidade de ter ereção	Nenhuma resistência	Dormência em todo o corpo	Essencialmente nenhuma memória
1	Quase nenhuma capacidade de ter ereção	Não consegue demorar mais que 1 ou 2 minutos fazendo algo.	Dormência em braços e pernas	Terrível
2	Ereção possessível, mas não dura mais que um minuto.	Pobre. Não consegue demorar mais que 10 min. antes de cansar -se.	Dormência na maior parte das 2 extremidades: (braços ou pernas)	Pobre
3	Ereção é possível por minutos, mas penetração ou ejaculação impossível	Alguma Pode durar até 1h antes da exaustão (não se mantém no trabalho)	Dormência em uma das duas extremidades (braços ou pernas)	Alguma, mas ainda esqueço muitas coisas.
4	Ereção, penetração e ejaculação são possíveis, mas anormais.	Bom, quase normal, mas não muito.	Alguma dormência (ponta dos dedos das mãos ou dos pés).	Boa, mas não normal
5	Nenhuma dificuldade nas funções sexuais	Normal, eu posso me manter como qualquer um.	Nenhuma dormência	Memória normal
Rank	Espasmos sem medicamentos incluindo o baclofeno	Atenção / Concentração	Fadiga	
0	Espasmos contínuos terríveis.	Nenhuma capacidade de atenção ou concentração	Incapaz de se levantar da cama por causa do cansaço.	
1	Espasmos quase todo tempo	Muito pouca capacidade de atenção ou concentração	Pobremente capaz de se levantar da cama devido à fadiga	
2	Espasmos na maior parte do tempo	Capacidade de atenção/ concentração limitada em menos de 15 minutos	Constantemente cansado e tirando umas sonecas.	
3	Espasmos freqüentes	Capacidade de atenção ou concentração limitada em menos 1 h.	Nunca se sente descansado. Quase sempre cansado	
4	Espasmos eventuais	Boa, mas não normal.	Algum nível energético tem flashes de energia normal.	
5	Nunca tem espasmos	Normal	Normal nível energético – Eu posso fazer o que eu quiser.	

Estudo de Casos dos Pacientes envolvidos no Ensaio Clínico

CS recupera sua funcionalidade

C.S. é uma mulher de 32 anos que começou a observar dormência intermitente e dificuldade ao caminhar no começo de 1994. As imagens de ressonância magnética (MRIs) mostraram então danos múltiplos em seu cérebro e em sua medula espinhal, levando ao diagnóstico de EM em julho daquele ano. Desse dia em diante teve sintomas lentamente progressivos, necessitando de vários ciclos de tratamentos com esteróides e outras drogas imunossupressoras para mais agressivas crises. No fim de julho de 1997, teve uma crise terrível que a levou para cadeira de rodas e perdeu o controle sua bexiga e intestinos, necessitando por isto usar sondas. Fortes drogas imunossupressoras foram aplicadas sem obter qualquer alívio. Devido a ineficácia da medicina tradicional em controlar seu quadro de EM, C.S. começou a investigar outras opções de tratamento através da Internet.

Em 4 de agosto de 1997 ela foi admitida no estudo da terapia com apitoxina. No questionário inicial ROSS (vide gráfico anexo), avaliou-se a força muscular em suas pernas com pontuação "0". O equilíbrio, a coordenação motora, o controle da bexiga, e a paralisia estavam terrivelmente pontuados. A resistência, os espasmos, e o controle do intestino estavam também afetados. Começou a usar cadeira de rodas e tornou-se virtualmente paralisada da cintura para baixo.

C.S. começou com o equivalente a picada de duas abelhas a cada dois dias. Após duas semanas do início da terapia começou a ter algum controle da sua bexiga e do seu intestino. Em 4 semanas, ela podia levantar-se e começou a andar com um andador. Na 6ª semana não necessitou mais de sonda porque tinha recuperado o controle do intestino e da bexiga. Na 8ª semana, após ter começado a apitoxinoterapia, pode andar de forma totalmente independente. Ela continua se beneficiando das injeções de apitoxina, utilizando o equivalente a 8 picadas a cada 2 dias.

J.B. retoma sua energia e seu estado de ânimo positivo

J.B. é um juiz do sexo masculino, de 57 anos, diagnosticado com neurite aguda retrobulbar aos 40 anos, devido a sua dificuldade visual (enxergava pontos). Durante os 14 anos seguintes, teve pequenos intermitentes ataques de fraqueza e fadiga muscular. Seus sintomas progrediram para uma gota intermitente em seu pé esquerdo e fraqueza da perna esquerda em 1994. Sua ressonância magnética mostrou principalmente placas múltiplas encontradas em seu centro cerebral, levando a um diagnóstico de EM crônico-progressiva. O início do tratamento começou com doses elevadas de metotrexato, sem, no entanto lhe proporcionar qualquer alívio.

Devido aos sintomas continuados de EM crônico-progressivo, J.B. decidiu procurar outras opções do tratamento. Em 4 de abril de 1997, foi recrutado no programa de injeções intradérmicas de apitoxina. O ROSS inicial ele afirmou que sua resistência, controle do intestino e bexiga, a fadiga, e os espasmos eram terríveis. Também sofria para caminhar qualquer distância devido à gota em seu pé esquerdo e à fraqueza.

Logo após ter começado o BVT, J.B. sentiu que sua energia aumentou. Era capaz de escutar melhor no tribunal onde trabalhava como juiz, já não se sentia completamente esgotado todo o tempo, e tinha energia para trabalhar no computador à noite. Seus colegas de trabalho também notaram que ele tinha mais "fulgor" e que voltava a ser o que era antes. Podia caminhar na rua dois quarteirões até a loja, fazer compras sem o carrinho de supermercado e voltar para o tribunal de justiça sem ter o sofrimento da gota em seu pé. Outra melhora foi que pôde cortar completamente sua grama de sua casa de uma única vez, em vez de cortá-la com 5 intervalos do dia como antes.

Na visita de acompanhamento aos 3 meses, J.B. informou que ele podia se dar conta da necessidade de urinar, o que avaliou sua melhora do controle da bexiga em 35%. A ausência de prisão de ventre o levou a 60% de melhora no controle do intestinal. Ao fim dos 12 meses, J.B. estava injetando-se o equivalente a 10 ferroadas de abelhas diariamente.