

Ensaio clínico de fase I/II para tratar envenenamentos por abelhas africanizadas (*Apis mellifera*) usando o novo soro Antiapílico

Alexandre Naime Barbosa^{1(†)}, Rui Seabra Ferreira Junior^{1,2,3,11(†)} (*), Francilene Capel Tavares de Carvalho^{2,3}, Fabiana Schuelter-Trevisol^{4,5(†)}, Mônica Bannwart Mendes¹, Bruna Cavecci Mendonça^{2,3}, José Nixon Batista⁴, Daisson José Trevisol^{4,5}, Leslie Boyer⁶, Jean-Philippe Chippaux^{7,8}, Natália Bronzatto Medolago⁹, Claudia Vilalva Cassaro^{2,3}, Márcia Tonin Rigotto Carneiros⁹, Ana Paula Piloto de Oliveira⁹, Daniel Carvalho Pimenta^{2,10}, Luís Eduardo Ribeiro da Cunha¹¹, Lucilene Delazari dos Santos^{1,2,3,12(†)}, Benedito Barraviera^{1,2,3,12(†)}

¹Departamento de Infectologia, Dermatologia, Diagnóstico por Imagem e Radioterapia, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, SP, Brasil.

²Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, SP, Brasil.

³Centro de Estudos de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP), Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, SP, Brasil.

⁴Centro de Pesquisas Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, SC, Brasil

⁵Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão, SC, Brasil

⁶VIPER Institute, University of Arizona College of Medicine, Tucson, AZ, EUA

⁷MERIT, IRD, Université Paris 5, Sorbonne Paris Cité, Paris, 75006, França

⁸CRT, Institut Pasteur, Paris 75015, França

⁹Unidade de Pesquisa Clínica (UPECLIN), Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, SP Brasil

¹⁰Instituto Butantan, São Paulo, SP, Brasil

¹¹Instituto Vital Brazil, Niterói, RJ, Brasil

¹²Programa de Pós-Graduação em Pesquisa Clínica, Centro para o Estudo de Venenos e Animais Peçonhentos (CEVAP), Universidade Estadual Paulista (UNESP - Univ Estadual Paulista), Botucatu, SP, Brasil.

(†) Esses autores contribuíram igualmente para este trabalho e compartilham a primeira autoria

(*) rui.seabra@unesp.br

RESUMO

A segurança, a dose mínima ideal e a eficácia preliminar de uma nova geração de antiveneno Antiapílico (AAP) para tratar envenenamentos por abelhas africanizadas (*Apis mellifera*) foram avaliadas. Foi conduzido um ensaio clínico de fase I/II, multicêntrico, não randomizado, de braço único, envolvendo 20 participantes apresentando múltiplas picadas. Os participantes receberam 2 a 10 frascos de AAP com base no número de picadas, juntamente com um esquema de tratamento adjuvante, sintomático e complementar predefinido. O parâmetro de avaliação de segurança primário foi a presença de reações adversas precoces nas primeiras 24 horas após o tratamento. A eficácia preliminar através da evolução clínica, incluindo testes laboratoriais, foi avaliada no início do estudo e nas quatro semanas seguintes. Os ensaios ELISA e a espectrometria de massa estimaram a farmacocinética do veneno antes, durante e após o tratamento. Vinte participantes adultos, 13 (65%) homens e 7 (35%) mulheres, com idade mediana de 44 anos e superfície corporal média de 1,92 m² (mediana = 1,93 m²) foram recrutados. O número médio de picadas foi de 52,5, variando de 7 a mais de 2.000. A gravidade do envenenamento foi classificada como 80% leve, 15% moderada e 5% grave. De acordo com o protocolo,

16 (80%) participantes receberam dois frascos de AAP, 3 (15%) seis frascos e um (5%) 10 frascos. Não houve interrupção do tratamento devido a eventos adversos agudos e não ocorreram reações adversas tardias. Dois pacientes apresentaram eventos adversos leves, apenas com coceira transitória na pele e eritrodermia. Todos os participantes completaram a infusão em duas horas e não houve perda de seguimento após a alta. Os ensaios ELISA mostraram concentrações de veneno variando entre 0,25 ng/mL e 1,479 ng/mL antes do tratamento. Os níveis de veneno diminuíram em todos os casos durante o período de hospitalização. Surpreendentemente, em nove casos (45%), apesar da recuperação clínica e sem sintomas, os níveis de veneno aumentaram novamente durante o atendimento ambulatorial 10 dias após a alta. A espectrometria de massas mostrou a presença de melitina em oito participantes 30 dias após o tratamento. Considerando os resultados de segurança promissores do produto experimental para o tratamento de ataques massivos de abelhas africanizadas, somados à eficácia na melhora clínica e diminuição imediata do nível de veneno no sangue, o novo soro Antiapílico demonstrou ser seguro para uso humano.

Registro do trial: Número de teste universal (UTN): U1111-1160-7011, Número de registro: RBR-3fthf8 ([http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3fthf8/](http://www ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-3fthf8/)).

Palavras-chave: Antiveneno, *Apis mellifera* africanizada, ensaio clínico, avaliação de segurança, ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay