

Juan Guzman Quispe Cabanillas

**“EFEITO DA ELETROACUPUNTURA NA QUALIDADE DE VIDA DE
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA RECORRENTE -
REMITENTE”**

Campinas

2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

**“EFEITO DA ELETROACUPUNTURA NA QUALIDADE DE VIDA DE
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA RECORRENTE -
REMITENTE”**

JUAN GUZMAN QUISPE CABANILLAS

Tese de Doutorado apresentada à Pós-graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção de título de Doutor em Clínica Médica, Área de Concentração Ciências Básicas, sob orientação do Prof. Dr. Wanderley Dias da Silveira e co-orientação da Profa. Dra. Leonilda Maria Barbosa dos Santos

Campinas, 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Q48e Quispe Cabanillas, Juan Guzman, 1974 -
Efeito da eletroacupuntura na qualidade de vida de
pacientes com esclerose múltipla forma recorrente –
remitente / Juan Guzman Quispe Cabanillas. - -
Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Wanderley Dias da Silveira.
Coorientador: Leonilda Maria Barbosa dos Santos.
Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Acupuntura. 2. Medicina tradicional chinesa. 3.
Depressão. 4. Dor. 5. Encefalomielite autoimune
experimental. I. Silveira, Wanderley Dias da. II.
Santos, Leonilda Maria Barbosa dos. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Impact of electroacupuncture on quality of life for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.

Palavras-chave em inglês:

Acupuncture

Medicine, Chinese traditional

Depression

Pain

Experimental autoimmune encephalomyelitis

Área de concentração: Ciências Básicas

Titulação: Doutor em Clínica Médica

Banca examinadora:

Wanderley Dias da Silveira [Orientador]

Marcondes Cavalcante França Junior

Fernando Coronetti Gomes da Rocha

Marcelo Augusto Esquissato

Elaine Conceição de Oliveira

Data da defesa: 27-02-2012

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Banca examinadora da tese de Doutorado

Juan Guzman Quispe Cabanillas

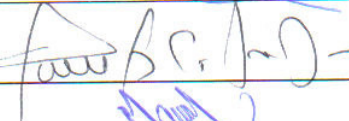
Orientador: Prof. Dr. Wanderley Dias da Silveira

Membros:

1. Profa. Dra. Elaine Conceição de Oliveira



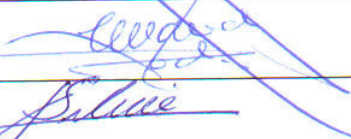
2. Prof. Dr. Marcondes Cavalcante França Júnior



3. Prof. Dr. Marcelo Augusto Marretto Esquisatto



4. Prof. Dr. Fernando Coronetti Gomes da Rocha



5. Prof. Dr. Wanderley Dias da Silveira



Curso de pós-graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27/02/2012

DEDICATÓRIA

A Deus pela ajuda e guia imensurável.

À memória do meu querido pai, que sempre foi e será o meu exemplo de grande amigo, cidadão e pai.

A minha mãe por seu exemplo de perseverança e dedicação para com seus filhos, aos meus irmãos, a Enya e a Rene e a toda minha família que mesmo de longe sempre me incentivaram e torceram por mim.

Agradeço a Deus pela chance de vida.

A Profa. Dra. Leonilda M. B Santos, pela oportunidade concedida, amizade e a orientação vertidas na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Wanderley Dias da Silveira, pela oportunidade concedida, amizade e a orientação na realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Benito Damasceno, pela oportunidade concedida na realização deste trabalho, no ambulatório de Esclerose Múltipla do HC – Unicamp.

Ao Dr. José Rocha, obrigado pela amizade, incentivo, orientação, para que este trabalho seja realizado.

A Dra. Ana Tabosa da UNIFESP, por ter me recebido e ensinado a acupuntura experimental em animais.

Aos amigos Alfredo Damasceno, Felipe Von Glenh, Lucas Vilas Boas Magalhães, Rafael Leme, Carlos Otavio, pelos auxílios e contribuições durante a realização deste trabalho.

Aos amigos do laboratório de Neuroimunologia: Adriel, Elaine, Rose, Fernando, Juliana, Patrícia, Alessandro, Ana Leda, Walquiria, Daniela, etc., pelo convívio agradável e companheirismo.

Aos amigos e companheiros do Ambulatório de Esclerose Múltipla do Departamento de Neurologia em especial a: Izilda, Cidinha, Solaine, Vônilde, Soninha, Marcos, Cassiana, Paulo Mei, Rafael “Gandi”, pelo convívio agradável e companheirismo.

Aos amigos Silene, Camila, Nelson, Melissa do LAPACIS – Unicamp, pelo companheirismo e o acompanhamento no desenvolvimento deste trabalho.

Aos pacientes pela sua colaboração na realização deste trabalho.

Aos meus alunos do curso de Acupuntura da Uniararas, da liga de Acupuntura da Unicamp e da liga de Acupuntura e práticas integrativas em saúde da Uniararas, por torcerem por mim e pela Acupuntura.

Ao casal de amigos Esmeth e Sandra, pessoas muito especiais para mim.

Ao Ephraim meu amigo, meu mestre, obrigado por ter me apresentado a Medicina Tradicional Chinesa.

Aos meus amigos de muitos lugares distantes, mesmo desde longe sempre me apoiaram, a Lorena, Gina, Yang Ling, Thomas, Patrícia, etc.

À Adriana, secretária do departamento de Clínica médica, pela colaboração.

E a todas as pessoas que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho.

APOIO

CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior)

*“Uma longa viagem
começa com um único passo”.*
Lao Tsé

*Observando as leis da natureza e
comportando-se de acordo com a orientação
delas, o homem encontra seu verdadeiro lugar
no mundo.
Ninguém é isento da influência delas em sua
vida, e o sucesso só é possível quando as
ações estão de acordo com elas.*

I Ching

RESUMO



A Acupuntura é uma das mais antigas formas de tratamento que tem sobrevivido e evoluído não só no Extremo Oriente (China), mas em todo o mundo. A técnica consiste na inserção de agulhas em vários níveis de profundidade da pele em pontos específicos chamados de “Acupontos”, podendo ser estimuladas manualmente ou com uma corrente de baixa tensão elétrica (Eletroacupuntura). Faz parte ainda de um conjunto de técnicas com fins terapêuticos da Medicina Tradicional Chinesa, sendo, atualmente, praticada como terapia primária e adjuvante para uma variedade de doenças e condições crônicas.

De outro lado a Esclerose Múltipla é uma doença inflamatória crônica do sistema nervoso central, caracterizada pela infiltração de células do sistema imune neste compartimento, com destruição de mielina e perda de oligodendrócitos, é a mais comum das doenças auto-imunes do sistema nervoso central. Trata-se de uma doença que acomete principalmente adultos jovens, sendo mais frequente nas mulheres, causando múltiplos sinais e sintomas de disfunção neurológica.

Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam a forma recorrente – remitente (surto/remissão), que é caracterizada por apresentar manifestações sintomatológicas de disfunção neurológica (exacerbação, relapso ou ataque) com períodos de estabilização ou melhora (remissão).

Terapias imunomoduladoras modernas vêm sendo empregadas no tratamento da Esclerose Múltipla, no entanto, não aliviam muitos dos sintomas, como dor e depressão, levando a uma piora na qualidade de vida. Pacientes, assim, procuram tratamentos alternativos, como a acupuntura, embora os benefícios desses tratamentos não tenham sido objetivamente avaliados. O emprego do modelo experimental, a Encefalomielite Autoimune (alérgica) Experimental, tem trazido grandes contribuições para a compreensão dos mecanismos envolvidos e o esclarecimento da patogênese de doenças autoimunes, tais como a Esclerose Múltipla. Este estudo foi, portanto, concebido para avaliar o efeito da eletroacupuntura sobre a qualidade de vida de pacientes com Esclerose Múltipla tratados com imunomoduladores e na modulação da resposta imune na encefalomielite autoimune experimental.

No final do estudo foi observado que a Eletroacupuntura promove a melhora em vários aspectos da qualidade de vida dos pacientes com Esclerose Múltipla, especialmente a dor, e na Encefalomielite Autoimune (alérgica) Experimental foi

observado que existe uma modificação da resposta imunológica. Além disso, os resultados também sugerem que o uso rotineiro de um questionário de auto-avaliação da qualidade da vida deve ser incluído nas avaliações clínicas regulares dos pacientes.

ABSTRACT



Acupuncture is one of the oldest forms of treatment that has survived and evolved not only in the Far East (China), but around the world. The technique involves inserting needles at various levels of depth of the skin at specific points called "Acupoints" and can be stimulated manually or with a low voltage electrical current (electroacupuncture). It is part of a set of therapeutic techniques the traditional chinese medicine and is currently practiced as primary therapy and adjuvant for a variety of diseases and chronic conditions.

On the other hand the MS is a chronic inflammatory disease of the central nervous system characterized by infiltration of immune cells in this compartment, with destruction of myelin and oligodendrocytes loss. It is the most common of the autoimmune diseases of the central nervous system and is a disease that mostly affects young adults, being more common in women, causing multiple signs and symptoms of neurological dysfunction.

Approximately 85% of patients present form recurrent-remitting MS (relapsing/remitting), which presenting symptom of neurological events (exacerbation, relapse or attack) with periods of stabilization or improvement (remission).

Modern immunomodulatory therapies have been employed in the treatment of Multiple Sclerosis, however, do not alleviate many of the symptoms such as pain and depression, leading to deterioration in quality of life. Patients, therefore, seek alternative treatments such as acupuncture, although the benefits of these treatments have not been objectively evaluated. The use of model experimental autoimmune encephalitis has brought large contributions to the understanding of mechanisms and understanding the pathogenesis of autoimmune diseases such as MS. This study was therefore designed to evaluate the effect of electro on the quality of life of patients with multiple sclerosis treated with immunomodulators and modulation of immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis.

At the end of the study it was observed that electroacupuncture improved in various aspects of quality of life of patients with multiple sclerosis, especially pain, and it was observed that electroacupuncture modifies the immune response in the Autoimmune Encephalomyelitis Experimental. Moreover, the results also suggest that the routine use of a self-assessment of quality of life should be included in regular clinical evaluations of patients.

LISTA DE ABREVIATURAS

a.C	Antes de Cristo
ACh	Acetilcolina
ACTH	Hormônio Adrenocorticotrófico
ATP	Adenosina Trifosfato
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BHE	Barreira Hemato Encefálica
CCK8	Colecistocinina 8
DEFU	Escala de Determinação Funcional da Qualidade de Vida
DNIC	Controle Inibitório Nocivo Difuso
EAE	Encefalomielite autoimune (alérgica) experimental
EM	Esclerose múltipla
EVA	Escala Visual Analógica
fMRI	Ressonância Magnética Funcional
Hz	Hertz
IFN	Interferon
IL	Interleucina
JAK2	Via da tirosina quinase JAK2
LPS	Lipopolissacarideo
Lt	Linfotoxina
MAG	Glicoproteína associada à mielina
MBP	Proteína Básica de mielina
MOG	Glicoproteína de mielina do Oligodendrócito
MTC	Medicina Tradicional Chinesa
NCCAM	National Center for Complementary and Alternative Medicine
NIH	National Institutes of Health
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PLP	Proteolipoproteína
QV	Qualidade de vida
QVRS	Qualidade de vida relacionado a saúde

r A1	Receptores A1
SNC	Sistema Nervoso Central
STAT3	Fator de transcrição STAT3
ST-36	Ponto Acupuntura Estômago 36
T CD4	Linfócitos CD4
TGF β	Fator de transformação do crescimento beta
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
Th	Linfócitos T helper
μm	Micrometro
$\alpha 7\text{nAChR}$	Receptor $\alpha 7$ nicotínico acetilcolina

Figura 1: Tai jin – representação do Yin e do Yang

Figura 2: Representação dos cinco elementos

Figura 3: Ações antiinflamatórias (via colinérgica) da acupuntura

Figura 4: Uso da ressonância magnética funcional para explicar mecanismos da Acupuntura

Figura 5: Efeito da Acupuntura através da modelagem mecânica

Figura 6: Mapeamento do padrão de deslocamento do tecido por efeito da acupuntura

Figura 7: Mecanismo de ativação das células CD4+ autoreativos na EAE

RESUMO	X
ABSTRACT	XIII
LISTA DE ABREVIATURAS	XV
LISTA DE FIGURAS	XVII
SUMÁRIO	XVIII
I. INTRODUÇÃO GERAL	19
II. OBJETIVOS	45
III. MATERIAL E METODOS	47
CAPITULO 1 - "Impacto da Eletroacupuntura na qualidade de vida em pacientes com Esclerose Múltipla tipo surto-remissão"	48
IV. DISCUSSÃO GERAL	71
V. CONCLUSÕES	76
VI. REFERÊNCIAS	78
VII. ANEXOS	93
ANEXO 1. Estudo Experimental que fundamento a pesquisa Clínica: "Efeito da Eletroacupuntura na redução da severidade da Encefalomielite Autoimune Experimental através da modulação da Resposta Imunológica"	94
ANEXO 2. Escore Determinação Funcional da Qualidade de Vida na Esclerose Múltipla (DEFU)	102
ANEXO 3. Escala Expandida do Status da Inabilidade (EDSS)	104
ANEXO 4. Escala Visual Analógica (EVA)	105
ANEXO 5. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	106

I - INTRODUÇÃO

1- Acupuntura e Medicina Tradicional Chinesa

A Acupuntura é uma das mais antigas formas de tratamento que tem sobrevivido e evoluído não só no Extremo Oriente (China), mas em todo o mundo. Faz parte de um conjunto de técnicas com fins terapêuticos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), sendo, atualmente, praticada como terapia primária e adjuvante para uma variedade de doenças e condições crônicas. A técnica consiste na inserção de agulhas em vários níveis de profundidade da pele em pontos específicos chamados de “Acupontos”, podendo ser estimuladas manualmente ou com uma corrente de baixa tensão elétrica (eletroacupuntura). Também pode ser utilizada pelo aquecimento de uma de suas extremidades com um incenso a base de “Artemísia” (planta típica do oriente, indicada pelas suas propriedades anti-inflamatórias e térmicas). Esta técnica chama-se Moxabustão ou, na prática moderna pode ser substituída com uma lâmpada elétrica. Ainda, pode ser praticada em conjunto com outras técnicas da MTC tais como: Gua-Sha (raspagem da pele), Fitoterapia (farmacoterapia por meio do uso de plantas, minerais e animais), Tui-na (massagem terapêutica manipulativa), Auriculoterapia (estímulo auricular por meio de agulhas ou sementes) e o Liang gong (ginástica terapêutica). A utilização de laser, em lugar da agulha, foi recentemente introduzida, mas sua eficácia permanece controversa (1,2).

Presume-se que a Acupuntura tenha se originado em rituais de sangue, tatuagem, magia e introdução de adereços no corpo, associados com as curas xamânicas realizadas durante o período (idade) Neolítico (8000-5000a.C.) com a finalidade de restaurar a saúde, dar segurança e proteção contra a infestação demoníaca e malevolence (3, 4).

Pedras e ossos afiados descobertos na China, datados como produzidos por volta de 6000a.C., e que foram interpretados como instrumentos de Acupuntura, poderiam muito bem ter sido usados para rituais de sangrias ou mesmo para punção de abcessos (5-8).

A hipótese de cura xamânica é, ainda, sustentada pela presença de tatuagens nos figurativos sobre o "Homen de Gelo de Tirolesa", um habitante nativo do período Neolítico habitante dos Alpes Oetztal, cujo corpo foi preservado naturalmente durante 5200 anos. Este corpo exhibe um conjunto de pequenas tatuagens que correspondem a alguns dos atuais pontos de Acupuntura chinesa. Através de análise por imagens, observou-se que este Homem de gelo sofria de artrose lombar. As tatuagens estão localizadas em pontos tradicionalmente indicados para o tratamento, por Acupuntura, desta condição (9,10).

Acredita-se que estas crenças animistas, xamânicas do Neolítico teriam evoluído no Extremo Oriente para um sistema mecanicista de agulhamento terapêutico que, teóricamente, ajustaria o fluxo vital, no corpo, de uma substância sutil chamada Qi ("tchi" pronunciado) a qual é obtida a partir da inserção de agulha e o processo chamado de "*Deqi*" (11).

O conceito de qi é análogo ao "*pneuma*" do estoicismo e da medicina grega. De acordo com Joseph Needham, um grande bioquímico que se tornou historiador, os dois Qi e pneuma são intraduzíveis, mas poderiam ser chamados de vida, respiração, influência sutil ou etéreo, uma forma rarefeita de energia que acredita-se circular em uma rede de 12 "canais" principais, também chamados de meridianos "Jin-luo" ". Esses meridianos, como constelações estelares, conectam entre si todos os acupontos espalhados pelo corpo. Assim, os meridianos são as vias condutoras ou matrizes de rede de apoio a circulação de qi ao redor do corpo (12).

Para um grande número de pesquisadores, os meridianos podem ser concebidos como um conceito funcional, mas não anatômico. Eles podem resumir múltiplas funções fisiológicas, incluindo o circulatório, endócrino, nervoso e sistema imunológico (12). Por outro lado, desde seus primeiros relatos no Manual de Medicina Interna “Huang Di Nei Jing” conhecido também como o “*Canon do Imperador Amarelo*” no século 2a.c., a Acupuntura tem sido amplamente implementada, mas não entendida. Enquanto o seu método no Nei Jing é simples, sua linguagem é arcaica e a princípio velado, tornando-se um verdadeiro desafio até mesmo para os praticantes da MTC (12).

A antiga tradição chinesa e a história parecem ser uma tentativa de contar a verdade sobre a acupuntura. Embora empíricos, os dados antigos, incluindo os mapas de meridianos e pontos de acupuntura, indicam que eles foram cuidadosamente recolhidos, examinados, analisados e relatados. Mas a falta de conhecimento científico e termos técnicos restringiam a sua descrição. Desta maneira, a maioria dos textos antigos foi interpretada com base na experiência do intérprete, mais subjetiva do que objetiva (12).

A Acupuntura baseia-se na busca e no princípio da manutenção ou recuperação da homeostasia, que somente ocorrerá com a harmonia e livre fluxo de “Qi”. Os antigos chineses tinham a convicção profunda da unidade orgânica, do universo e do corpo humano como um todo, onde o corpo orgânico reflete a existência de duas forças fundamentais, antagônicas e complementares. Estas forças fundamentais, o Yang, representando a luz, masculino, lado externo, ensolarado e seco e o Yin representando a escuridão, feminino, lado interno, sombrio e úmido. No organismo vivo, estas duas forças, trabalham juntas e em equilíbrio, com o Yang sendo a parte mais sutil e energética, e o Yin a mais densa,

matéria, etc. Por exemplo, a dualidade é expressa como Yang (Qi) e Yin (sangue) como dois sistemas de circulação distintas. Enquanto o sangue (Yin) é bombeado pelo coração e circula através das artérias, veias e capilares, o Qi (Yang) é gerado pelos pulmões e flui no corpo através de folhetos invisíveis “Jin-luo” (meridianos) e impulsiona o sangue (13). O sangue e o Qi estão inter-relacionados, mutuamente equilibrando ou balancendo o yin e o yang (Fig. 1). Estas duas forças (Yin e Yang), juntamente com os meridianos (Jin-luo), cinco elementos (água, madeira, fogo, terra e metal) (Fig.2) e a teoria dos Órgãos e vísceras (Zang-Fu) são os pilares fundamentais para a fisiologia, fisiopatologia, semiologia e o tratamento na MTC (14,15).



Figura 1. Tai jin – representação do Yin e Yang

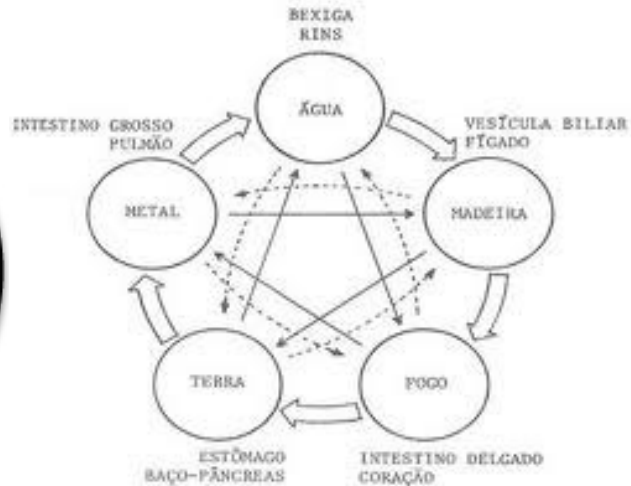


Figura 2. Representação dos cinco Elementos

A função do sistema de vias de canais do corpo humano é promover uma circulação normal do sangue e do Qi, para que as essências vitais derivadas dos alimentos do homem possam nutrir o yin e o yang, sustentar os músculos, tendões e ossos, e lubrificar as articulações (13). Quanto aos meridianos, acredita-se que possam ter sido descritos como um sistema intuitivo de transporte de energia e fundamentalmente circulatório na natureza, para todos os tecidos em volta do corpo (12). “Jin” pode ser traduzido como canal e “luo” como os ramos múltiplos, de modo que toda a superfície do corpo está sob a influência dos Jin-luo (13). Ao longo dos meridianos existe um grande número de acupontos na superfície do corpo. Até o primeiro século a.C, foram determinados 365 acupontos e mais de 400 no final do século 20 mas; para fins práticos, um pouco mais de 60 acupontos são normalmente empregados (16).

Dentro do desenvolvimento histórico da Acupuntura, no ocidente ela teria sido trazida pelos jesuítas no século 17. Na sua forma recente, a acupuntura tornou-se popular somente após um tratamento inesperado recebido por James Reston do New York Times, sem dúvida, o repórter mais famoso do mundo em 1971. Ele promoveu a acupuntura com uma lendária frase sobre a acupuntura: *"Perdi meu apêndice em uma operação pela acupuntura"* (17). No artigo de jornal, ele relata que o acupunturista Li inseriu três longas agulhas finas na parte externa do cotovelo direito de Reston e abaixo do joelho e houve um relaxamento perceptível da pressão e distensão dentro de uma hora, sem recorrência do problema. Todo este relato teria acontecido após Reston receber Acupuntura, quando ainda sentia dores e mal estar após uma apendicectomia (17,18). Esta reportagem na primeira página do jornal New York Times transformou a humilde agulha no novo instrumento sensacional de cura. A publicidade trouxe novo interesse e rigor levando à

exploração mais profunda e diversificada por cientistas sérios, que empregam os mais recentes métodos científicos. Desde então, a Acupuntura tem sido amplamente utilizada para o tratamento de diversas queixas.

Em 1997, o Instituto Nacional de Saúde (NIH) dos Estados Unidos da América publicou um resumo das ações conhecidas da Acupuntura reconhecendo a sua eficácia na recuperação do pós-operatório de adultos, nas náuseas e vômitos após a quimioterapia e na dor de origem odontológica. Neste consenso também foi reconhecido o valor da Acupuntura como tratamento alternativo, ou auxiliar, para o controle de dor e/ou inflamação em uma variedade de condições, como por exemplo, no acidente vascular cerebral, cefaléias, cólicas menstruais, cotovelo de tenista, fibromialgia, dor miofascial, osteoartrite, lombalgias, síndrome do túnel do carpo e asma (19)

No entanto, na sociedade ocidental ainda existe preconceito quanto ao uso da Acupuntura no tratamento de determinadas doenças. A principal razão é a falta de uma teoria científica satisfatória quanto ao seu mecanismo básico de ação.

Por que uma pequena agulha realiza tal efeito sem a ajuda de drogas? Como a agulha e o tecido muscular interagem? Qual é a força motriz que impulsiona o sistema energético? Como as células se comportam frente à agulha e como funcionam os sistemas orgânicos? Qual é a sua esfera de influência? Como é possível produzir a reação bioquímica que dá origem à supressão da dor? O que aconteceu fisiologicamente e patologicamente no corpo após a inserção das agulhas? Porque há tão poucos efeitos colaterais? É apenas um efeito placebo? Estas são algumas perguntas pertinentes que as pessoas gostariam de ver respondidas.

O desafio é, portanto, esclarecer o verdadeiro significado do modelo apresentado há 2.500 anos. Temos que entender a acupuntura tradicional e apresentá-la à luz dos pensamentos do século XXI, através de evidências científicas e experimentais. Nas últimas quatro décadas, grande quantidade de pesquisas em Acupuntura foi realizada (20). No entanto, estamos longe de conhecer em profundidade como nosso corpo é capaz de curar-se com a ajuda de agulhas.

Embora nenhuma teoria tenha sido bem sucedida em oferecer uma explicação unificada fisiológica para os efeitos da Acupuntura, constatou-se que existe correlação anátomo-fisiológica entre os acupontos e vasos e nervos e que, principalmente os nervos possuem papel fundamental no mecanismo de ação da mesma (21). Muitos têm proposto que a ação analgésica da Acupuntura pode envolver a prevenção da percepção da dor devido ao fenômeno de saturação que Melzack e Wall (1965) chamaram de a "teoria do controle do portão" (22,23).

Os sistemas de neuro-transmissores (24,25), como o serotoninérgico, adrenérgico, colinérgico, gabaérgico, têm sido implicados na analgesia induzida por Acupuntura, podendo sofrer interação de drogas que também atuam nestes sistemas como agonistas ou antagonistas (24).

Um mecanismo inato de analgesia rebote, chamado de "contra-irritação," ou "controle inibitório nocivo difuso" (DNIC), que ocorre depois de um estímulo agudo de agulha, calor, ou estimulação também foi proposto para explicar o mecanismo da Acupuntura. Acredita-se que a acupuntura induza o DNIC pela liberação de neuropeptídeos opióides endógenos e/ou neurotransmissores monoaminérgico, principalmente porque a naloxona, um antagonista receptor opióide central e periférico, reverte seus efeitos (1, 26-31).

O efeito antiinflamatório da Acupuntura foi atribuído à "contra-inflamação endógena", fenômeno conhecido desde a antiguidade, onde uma resposta inflamatória local diminui a inflamação em local distante. O processo de contra-inflamação foi extensivamente estudado pelo grupo de Fauve, em 1980, em ratos, onde foi demonstrado que a acupuntura tem efeito equivalente ou superior ao dos glicocorticóides (32, 33).

Informações importantes sobre a fisiologia do mecanismo endógeno antiinflamatório foram obtidas nas últimas duas décadas com pesquisas sobre a patogênese da inflamação aguda, hipercitoquinemia e fatalidade associada com sepse grave e choque séptico. Observações e experimentos têm demonstrado que o cérebro e o sistema imune formam uma rede bidirecional através das vias neural e humoral. Nesta rede, o sistema imunológico funciona como um órgão sensorial para informar ao cérebro sobre a inflamação e tecido lesados e o cérebro, por sua vez, orchestra uma limitada e localizada resposta inflamatória (34-36).

De acordo com MATTHAY e WARE (2004), este processo começa quando fibras sensoriais não mielinizadas tipo C encontradas em todos os principais tecidos e órgãos liberam a substância P e outras taquicininas pró-inflamatórias, induzindo vasodilatação, aumento na permeabilidade vascular e marginação de leucócitos após determinado estímulo. Esses eventos inflamatórios periféricos constituem sinais de alerta que são transmitidas através de uma via de transmissão rápida envolvendo o nervo vago aferente e o núcleo do trato solitário (viscerossensorial) no tronco cerebral. Ainda pode ser estimulada uma via de transmissão lenta envolvendo citocinas provenientes do plexo coróide e órgãos circunventriculares e difusos no cérebro (37).

O resultado da resposta ao estresse agudo do sistema nervoso simpático é mediado diretamente pela interação célula imune-nervo, ou indiretamente pelo eixo adrenal neuroendócrino. A liberação de catecolaminas para os receptores β_2 -adrenérgicos expressos nas células do sistema imunológico leva à diminuição das citocinas pró-inflamatórias (TNF, IL-1 β , IL-6 e IL-18) e aumento das antiinflamatórias (IL-10), controlando a extensão da resposta inflamatória. O sinal também é transmitido para o hipotálamo ao complexo vagal dorsal para estimular a liberação de ACTH ativando, assim, a via humoral antiinflamatória (38). No entanto, evidências clínicas e laboratoriais têm mostrado que é o sistema nervoso parassimpático que desempenha o papel de liderança na regulação da síntese de citocinas e na contenção de inflamação somática. O nervo vago, que inerva os órgãos principais, incluindo os órgãos linfóides, tem sido conhecido como a saída autônoma que mantém a frequência cardíaca de repouso de 60 a 80 bpm e controla as atividades do aparelho digestivo (38).

TRACEY e colaboradores (2003) descobriram que este nervo também desempenha papel no sistema imunorregulador e homeostático chamado de "via antiinflamatória colinérgica" (Fig. 3) (39, 40). Esses autores identificaram um receptor α_7 nicotínico acetilcolina (α_7 nAChR) expresso em macrófagos teciduais, no qual a acetilcolina vagal (ACh) liga-se e atua no sistema monócito-macrófago para inibir a síntese de citocinas pró-inflamatórias mas não as anti-inflamatórias (41, 42). Ainda, foi descrito que concentrações nanomolares de ACh são suficientes para inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias em culturas de macrófagos humanos estimulados com lipopolissacarídeo (LPS). Estes dados são corroborados por experimentos envolvendo a vagotomia experimental de animais onde ocorre a

exacerbação da produção de TNF nas células estimuladas com LPS, levando os animais a um choque fatal (42).

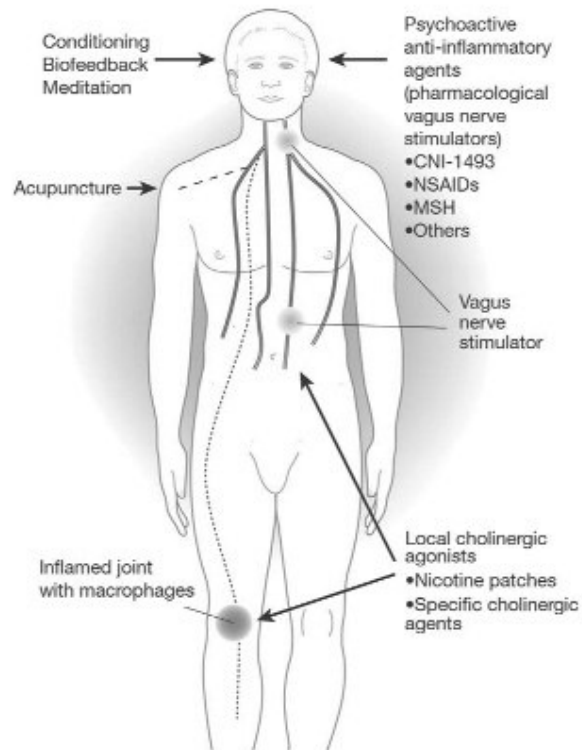


Figura 3- Ações antiinflamatórias (via colinérgica) da acupuntura. Linhas contínuas representam conhecidas vias do nervo vago; linhas pontilhadas são hipotéticas tem percurso semelhante ao meridiano do Estômago. (Tracey KJ, et al., 2002).

A origem parassimpática da ação antiinflamatória inespecífica da Acupuntura é apoiado pela observação de que a estimulação elétrica direta do nervo vago eferente em ratos estimulados com LPS inibe a síntese de TNF em órgãos ricos em células do sistema monócitos-macrófagos (43). Também descreveram que, em modelos de inflamação aguda murina e edema de pata, a estimulação do nervo

vago inibiu a resposta inflamatória e suprimiu o desenvolvimento de edema (42). Evidências experimentais em modelos de roedores com endotoxemia e choque também indicaram que a estimulação do nervo vago eferente diminui a ativação de macrófagos (39,43).

De JONGE e colaboradores (2005), utilizaram um modelo de rato onde se analisa o íleo exposto cirurgicamente e mostraram que a estimulação da via colinérgica antiinflamatória também atenua a inflamação intestinal e melhora a mobilidade gástrica (44, 45). O mecanismo molecular desse efeito antiinflamatório parece envolver a via da tirosina quinase JAK2 e o fator de transcrição STAT3, o qual é ativado através do receptor $\alpha 7nAChR$, expresso nos macrófagos gastrointestinais (44). Em contraste, foi descrito que a estimulação vagal não tem efeito nenhum em camundongos “knockout” deficientes para a expressão do receptor $\alpha 7nAChR$ em macrófagos, sugerindo que a ligação da ACh vagal com o receptor $\alpha 7nAChR$ inicia a regulação da imunidade inata (41, 46-48).

A via colinérgica antiinflamatória proposta por TRACEY e colaboradores (2005) poderia, portanto, fornecer um mecanismo fisiológico plausível para os relatos das ações antiinflamatórias da Acupuntura (46-50).

Esta via também poderia explicar o efeito da Auriculoterapia no tratamento dos sintomas de privação de opiáceos. De acordo com ULETT e HAN (2002), a concha da orelha é o único lugar na superfície do corpo onde o nervo vago poderia facilmente ser estimulado para produzir um “efeito parassimpático amplo”.

A via colinérgica antiinflamatória também poderia explicar o efeito antipirético que está associado à Acupuntura. Sabe-se que o aumento da temperatura está ligado ao aumento da produção de citocinas como a IL-6 e IL- 1β (50). Além disso, partes dos meridianos do estômago e do baço conhecidos por gerar estímulos

parassimpáticos estão próximos das conhecidas vias supra e subdiafragmática do nervo vago (51).

Reforçando esta associação, MATSUMOTO (1974) descreveu que a estimulação do acuponto E-36 (Zusanli, um ponto chave no canal do Estômago, três centímetros abaixo da borda inferior da patela e aproximadamente um centímetro lateral à crista anterior da tíbia), induziu peristaltismo no íleo obtido cirurgicamente tanto em coelhos como nos homens, e também reduziu o aumento do peristaltismo do cólon após a administração de colecistocinina 8 (CCK8) (52).

NOGUCHI e HAYASHI (1996) descreveram que a estimulação do acuponto E-36 em ratos anestesiados causou um aumento de ácido gástrico, mas não houve resposta nos ratos após vagotomia. Eles também observaram uma amplificação da resposta após a remoção do baço (53). Estes resultados sugerem que a estimulação do E-36 aumenta a secreção do suco gástrico com os nervos somáticos como a via aferente e ramos do nervo vago para o estômago como a via eferente (53).

O mecanismo neural da Acupuntura também foi investigado por meio de ressonância magnética funcional (fMRI) a partir de 1990 (Fig. 4). A ativação do córtex visual do cérebro por estimulação de pontos de Acupuntura relacionados com a visão foi encontrada e confirmada (54, 55), o que implica a existência de um meridiano “Jin-luo” relacionado com a visão. Notou-se também que a Acupuntura falsa (sham) pode produzir efeito analgésico, mas a Acupuntura verdadeira tem um maior efeito analgésico e uma maior área de ativação (56). Pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) com déficit sensorial e da língua pareciam ser mais sensíveis ao tratamento com acupuntura mostrando ligações diretas entre os pontos de acupuntura e o córtex (57).

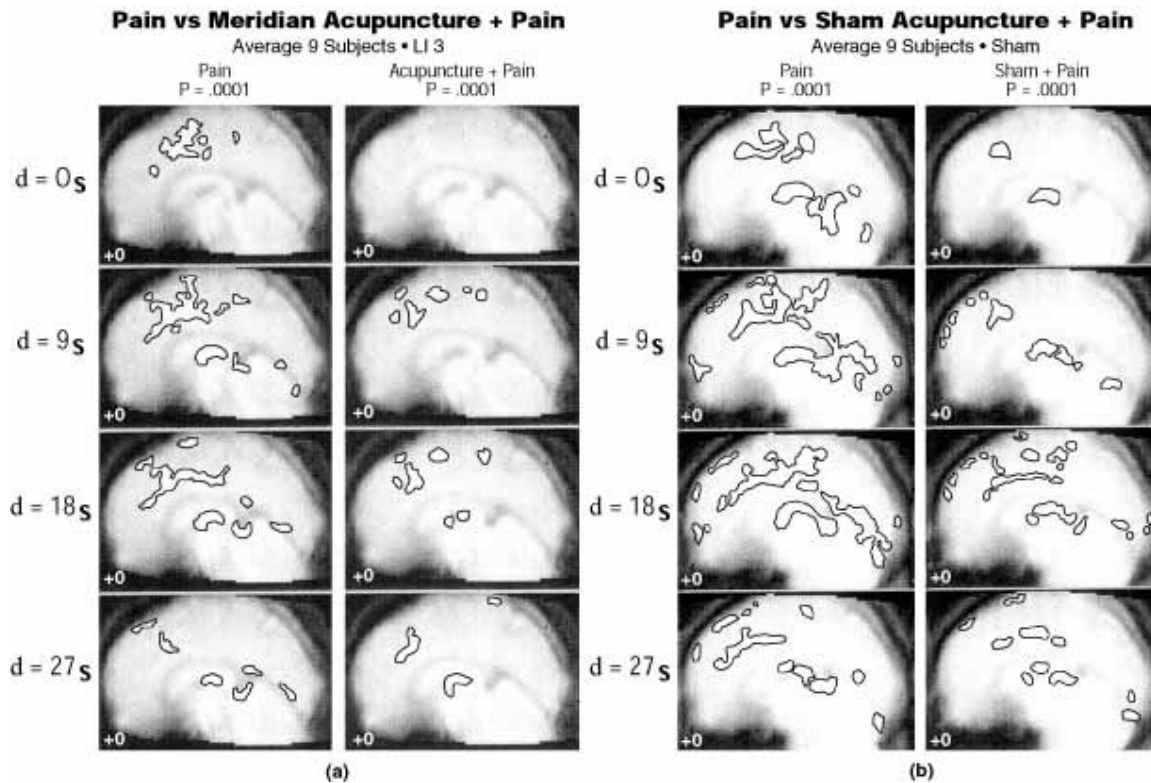


Figura 4- Uso da ressonância magnética funcional (fMRI) para explicar mecanismos da Acupuntura (Zang-Hee Cho, et al., 2009)

Além da explicação neurológica, uma possível explicação para o efeito da Acupuntura através da Modelagem Mecânica tem sido proposto (Fig.5) (58). Fisicamente, o acuponto agora pode ser explicado pelo "aperto de agulha", um parâmetro mensurável. Quando a Acupuntura é realizada adequadamente, a obtenção do "Deqi" é percebida pelo paciente, enquanto o Acupunturista sente um aperto de agulha (59). Utilizando-se a elastografia (ultra som) foi observado que a interação mecânica entre a agulha e tecido conjuntivo, com o enrolamento de tecido ao redor da agulha durante a rotação e manipulação gera um sinal mecânico para as células do tecido conjuntivo via mecanotransdução. Também, foi descrito que os padrões de deslocamento do tecido por Acupuntura podem ser mapeados espacialmente e temporalmente e que os resultados de rotação aumentam durante

o movimento da agulha para cima e para baixo. A caracterização estrutural dos tecidos musculares e conjuntivos foi apresentada demonstrando a operação de Acupuntura. No entanto, o modelo mecanicista mostra deslocamento único do tecido da ordem de 100 μm , sem influência de longo alcance, e estudos posteriores da rede de fibroblastos não mostraram relação funcional (Fig.6) (59).

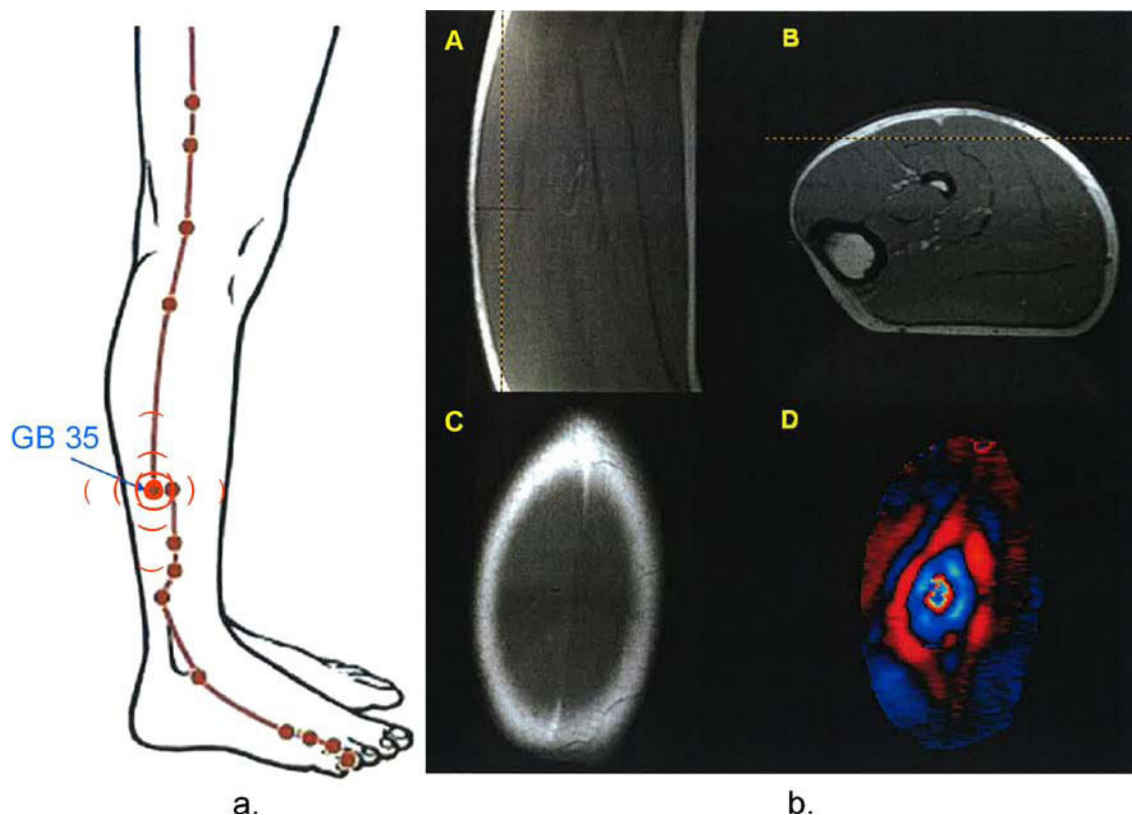


Fig 5- Efeito da Acupuntura através da Modelagem Mecânica (Langevin H, et al, 2004)

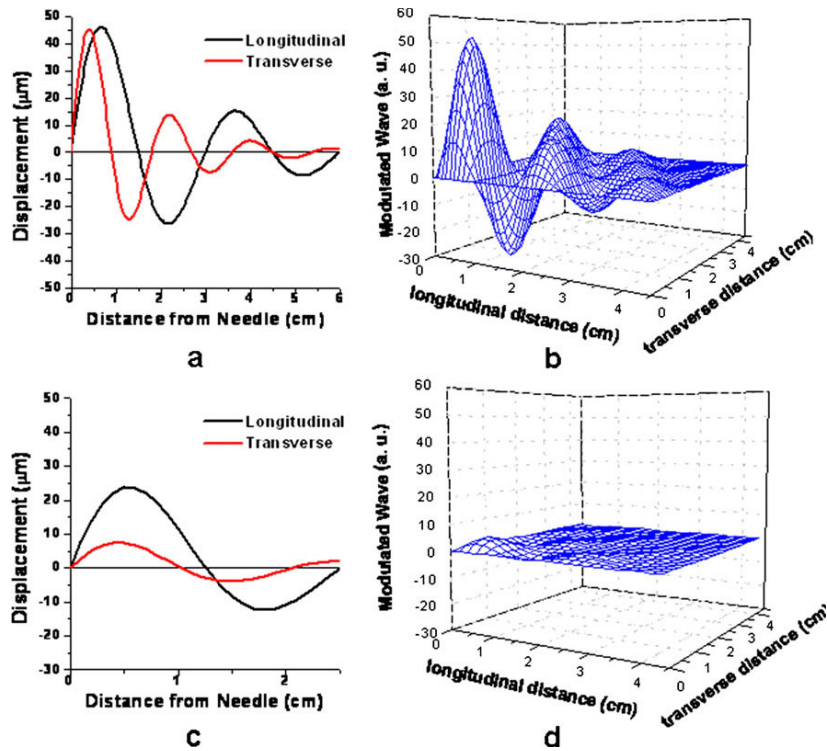


Fig 6- Mapeamento do padrão de deslocamento do tecido por efeito da Acupuntura (Langevin H, et al, 2004).

A ação mecanicista da Acupuntura foi pesquisada utilizando-se adenosina. Verificou-se que a inserção e rotação manual de agulhas de Acupuntura provocaram um aumento geral na concentração extracelular de purinas, incluindo o transmissor de adenosina e metabolitos de ATP. Efeitos Anti-nociceptivos da Acupuntura exigem receptores A1, e a Acupuntura não conseguiu reduzir a dor em camundongos “knockout” A1. A inserção da agulha sem estimulação e rotação intermitente não conseguiu reduzir a sensibilidade à dor. Ao mesmo tempo em que introduziu uma visão bioquímica, a apresentação mecanicista permaneceu qualitativa, não ficando claro como a adenosina foi produzida a nível molecular e se a sinalização de cálcio estava envolvida (60).

Acredita-se que a acupuntura introduza um canal separado de comunicação celular, com ondas de cálcio desempenhando o papel de segundo mensageiro. As

ondas mecânicas, a de cisalhamento acústico e a de cálcio viriam da mesma fonte, e essas diferentes formas de ondas poderiam descrever o que os chineses antigos chamavam de "qi", o misterioso, invisível, intraduzível e incognoscível ingrediente da vida. De qualquer forma, a função mecanicista (proposta da via de sinalização acústica), fornece um modelo para explicar a Acupuntura sendo sua ação inicial concebida como mecânica e não neural ou elétrica.

Ainda do ponto de vista da MTC, o mecanismo de ação da Acupuntura depende da função do ponto, das características da inserção da agulha, tipo de agulha e profundidade, também, da postura e fase do ciclo respiratório (14, 15, 61, 62).

Quanto à técnica utilizada no tratamento pela Acupuntura, tem sido demonstrado que a Eletro-estimulação nos pontos de Acupuntura (Eletroacupuntura) com baixa frequência de estimulação (cerca de 4 Hz.), geralmente produz analgesia mediada por endorfinas; enquanto que altas frequências (cerca de 200 Hz) geralmente induzem analgesia ativando os neurônios serotoninérgicos (63, 64). Destaca-se, assim, uma relação entre o tipo de analgesia, via neurônios e, conseqüentemente, neurotransmissores e receptores estimulados e a resposta imune.

Desta forma, utilizando a Eletroacupuntura (EA) foi demonstrado em coelhos, que a estimulação do sistema catecolinérgico central tem papel na regulação da imunidade celular, enquanto, que a estimulação das vias serotoninérgicas, regula a imunidade humoral havendo um balanço entre estes sistemas (64).

Em 1958 o primeiro trabalho relacionando Acupuntura com a imunidade relata à ação da Acupuntura sobre os linfócitos T e B (65). Posteriormente, foi descrito

também a ação da Acupuntura sobre as células Natural Killers (66-68) e o aumento do número e da atividade dos linfócitos T helper (69), ajudando a entender melhor os benefícios da Acupuntura na resposta imune.

Aqui devemos resaltar que alguns estudos sugerem o uso da Acupuntura como terapia adjuvante para o tratamento de diversas doenças autoimunes pelo fato de ter um efeito modulador imune (70).

Além dos trabalhos citados anteriormente, muitos outros têm procurado de alguma forma, explicar o mecanismo de ação da Acupuntura (71-88), não encontrando-se ainda uma posição definitiva e incontestada.

A Acupuntura é recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), indicada no tratamento e prevenção de doenças. Pessoas com diferentes patologias, inclusive com Esclerose Múltipla, comumente recorrem a ela por ter se mostrado benéfica em muitas situações como redução da dor, melhora na qualidade do sono, redução da fadiga, melhora no funcionamento da bexiga, aumento do nível de energia e melhora na qualidade de vida (89-94).

2- Esclerose Múltipla

Dá-se o crédito ao neurologista francês, Jean Martin Charcot, como aquele que descreveu pela primeira vez a Esclerose Múltipla (EM), em 1868. Este cientista notou acúmulo de células inflamatórias na região perivascular, dentro da substância branca do cérebro e da medula espinhal de pacientes com episódios intermitentes de disfunção neurológica (95-97). Isto conduziu ao termo esclerose em placas disseminadas ou esclerose múltipla.

O nome “esclerose” deriva do termo grego que significa cicatrizado ou endurecimento, no caso da doença nas áreas onde foi destruída a mielina no sistema nervoso central; enquanto que “múltipla” refere-se à condição do número de vezes que se repetem as lesões (98).

A EM é a mais comum das doenças auto-imunes do sistema nervoso central (SNC). Trata-se de uma doença que acomete principalmente adultos jovens, sendo mais frequente nas mulheres. As lesões ou placas da EM resultam de resposta imunológica voltada contra os componentes da bainha de mielina e oligodendrócitos. Embora seja uma doença predominante da substância branca, as lesões podem ocorrer em todo o parênquima do SNC, incluindo a substância cinzenta. Atualmente, com a evolução da imagem por ressonância nuclear magnética sabe-se que a EM resulta de dois componentes patológicos: o inflamatório e o neurodegenerativo. Foi demonstrado que pacientes com um episódio isolado no diagnóstico da doença já apresentam atrofia cerebral importante, mostrando que a neurodegeneração segue paralela à inflamação (99).

Estas lesões causam múltiplos sinais e sintomas de disfunção neurológica. No início da doença, os mecanismos de neuroplasticidade contribuem para a recuperação completa ou parcial dos sintomas. Durante o curso da doença, as áreas repetidamente afetadas desenvolvem alterações patológicas permanentes e a grande maioria dos pacientes evolui para um quadro de piora progressiva das funções neurológicas, com importante grau de incapacidade. Apesar do conhecimento de vários aspectos da EM, a etiologia, prognóstico e tratamento específico ainda não estão totalmente esclarecidos (100-102).

Os sintomas da EM resultam da interrupção do impulso nervoso nos tratos mielinizados do sistema nervoso central (SNC). Os sintomas iniciais são

normalmente fraqueza nos membros inferiores, distúrbios sensoriais, neurite óptica, diplopia, ataxia entre outros. Muitas vezes os pacientes não procuram atenção médica quando esses sintomas são irrelevantes. Conforme a doença evolui, pode-se observar disfunção urinária, fadiga, fraqueza, dor, vertigem, espasmos etc. Os déficits cognitivos são comuns, especialmente nos casos avançados e incluem perda de memória, déficit de atenção, dificuldade em solucionar problemas, lentidão no processamento das informações, dentre outros. A depressão é observada em 60% dos pacientes durante o curso da doença e a taxa de suicídio é 7,5 vezes maior que a população normal, principalmente entre homens jovens (101).

A EM pode ser categorizada clinicamente como de surtos e remissões, como progressiva primária e progressiva secundária. Aproximadamente 85% dos pacientes apresentam a forma surto/remissão, que é caracterizada por apresentar manifestações sintomatológicas de disfunção neurológica (exacerbação, relapso ou ataque) com períodos de estabilização ou melhora (remissão). Os surtos estão associados com o desenvolvimento de novas lesões focais identificadas por ressonância nuclear magnética como lesões inflamatórias, apresentam-se tipicamente com o desenvolvimento dos sintomas que excedem de horas a diversos dias, persistindo até por semanas, dissipando-se gradualmente. Aproximadamente 15% dos pacientes apresentam a forma primária progressiva caracterizada por uma progressão de anormalidades neurológicas lenta. A maioria dos pacientes evolui para a forma secundária progressiva, aproximadamente 15 anos após o diagnóstico. A patogênese da EM resulta de dois mecanismos distintos que se sobrepõem: a inflamação e a neurodegeneração. A fase de surtos e remissão é caracterizada por importante resposta inflamatória, embora se observe neurodegeneração. Na fase

secundária progressiva pouca inflamação é observada com uma extensa neurodegeneração (103).

Na fase inflamatória da EM a importância da atuação dos linfócitos T na indução da doença está bem documentada. No modelo experimental essa evidência é direta, pois a encefalomielite experimental autoimune (EAE) pode ser transferida para animais normais através dos linfócitos T CD4 sensibilizados aos componentes da mielina (104). Na EM as evidências são indiretas, mas algumas indicam a importante participação dos linfócitos T auto-reativos no desencadeamento da doença. A presença de linfócitos T reativos à mielina foi descrita em indivíduos normais, mas estão aumentados/ou ativados no sangue periférico de portadores de EM, principalmente na fase de exacerbação da doença (104-107). Essas observações foram confirmadas pelos recentes relatos sobre o efeito benéfico do tratamento da EM com o anticorpo monoclonal humanizado (natalizumabe) contra uma integrina ($\alpha 4\beta 1$) presente nos linfócitos T. Este anticorpo diminuiu significativamente a migração dos linfócitos T para o sistema nervoso central (108). As células T auto-reativas para os componentes da mielina são, portanto, geradas na periferia e migram para o SNC.

Os linfócitos T auto-reativos foram descritos dentro da população de linfócitos T CD4. Esta população celular é heterogênea quanto ao tipo de citocinas produzidas. Os linfócitos T helper 1 (Th1) e T helper 17 (Th17) produzem preferencialmente citocinas com efeito pró-inflamatório como o IFN γ e a IL-17. Os linfócitos T helper 2 (Th2) produzem citocinas que podem inibir a produção das interleucinas pró-inflamatórias e também estão envolvidos na síntese de anticorpos. Tanto os linfócitos Th1 como os Th17 estão envolvidos na indução da desmielinização (109, 110).

No sentido de manter a homeostase do sistema imunológico, paralelamente à ativação dos linfócitos T auto-reativos, são geradas células T com função imunorreguladora. Pelo menos três populações celulares com a capacidade de suprimir a resposta inflamatória foram descritas: as células T CD4+CD25+Foxp3+, os linfócitos T CD4 produtores de IL-10 (Tr1) e os linfócitos Th3 produtores de TGFβ. Anormalidades na expressão e função dessas células levam ao aparecimento de doenças autoimunes, sugerindo a importante função reguladora dessas células (111, 112).

Embora os avanços terapêuticos tenham sido relevantes nos últimos anos, nenhuma das drogas disponíveis trata de forma eficaz a EM. Os imunomoduladores como os betainterferona Ia e Ib e o acetato de glatiramer, são utilizados como fármacos de primeira linha no tratamento da EM.

Os interferons, originalmente, foram administrados aos pacientes com EM no sentido de reduzir as infecções virais. As evidências, no entanto, mostraram que na EM a atividade imunorreguladora dessa citocina é mais relevante que a antiviral. A administração de interferon beta vem beneficiando uma parcela dos pacientes portadores da forma remitente/recorrente da EM. No entanto, os interferons causam diversos efeitos colaterais como febre, mialgias, calafrios e cefaléia. Alguns pacientes apresentam, nas primeiras semanas de tratamento, piora dos seus sintomas neurológicos prévios, principalmente da espasticidade. As anormalidades laboratoriais incluem linfopenia, leucopenia, neutropenia e aumento das enzimas hepáticas (113). Outro ponto polêmico é a detecção de anticorpos neutralizantes séricos em pacientes em uso prolongado de interferons (114). Alguns autores admitem que a presença destes anticorpos, em valores

gradativamente crescentes no decurso do tratamento, estaria relacionada à perda de eficácia terapêutica (114).

Em função da manifestação dos diferentes sintomas mencionados acima, a qualidade de vida (QV) dos pacientes com EM é muito afetada. A qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) é definida como *“a percepção do indivíduo quanto à sua situação no contexto da sua cultura e dos valores da sociedade onde vive, e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e interesses...”* (115). Fica claro, por esta definição, que o conceito de qualidade de vida é multidimensional e incorpora a percepção do indivíduo sobre diversos aspectos da vida (116).

A QVRS tem sido considerada uma medida significativa do impacto das doenças crônicas, de comparação entre as diferentes patologias e de valorização do efeito das intervenções terapêuticas (117). O efeito incapacitante da EM desencadeia importante queda na qualidade de vida dos pacientes, e se diferentes doenças crônicas são comparadas, a piora da qualidade de vida desses doentes ocupa um lugar de destaque (118). Desta forma, não é surpreendente que os pacientes de EM procurem tratamentos alternativos como a acupuntura, no sentido de melhorar tanto os sintomas clínicos quanto a qualidade de vida.

3- Encefalomielite Autoimune Experimental

O conhecimento adquirido nas últimas décadas sobre os mecanismos envolvidos nos processos de desmielinização na EM se deve aos estudos conduzidos no modelo experimental a Encefalomielite experimental auto-imune (EAE). Devido às similaridades clínicas e fisiopatológicas a EAE é considerada um modelo de estudo para a EM (119,120).

A EAE pode ser induzida ativamente em animais geneticamente suscetíveis pela imunização com mielina e seus componentes como a proteína básica de mielina (MBP), proteolipoproteína (PLP), glicoproteína associada à mielina (MAG), glicoproteína de mielina do oligodendrócito (MOG) e peptídeos encefalitogênicos derivados desses antígenos (104,121). A EAE pode ser transferida para animais normais por clones de linfócitos sensibilizados aos componentes da mielina (122, 123). Dependendo do animal utilizado, a doença se apresenta de forma aguda monofásica, crônica com surtos e remissões ou até uma forma progressiva. Os ratos Lewis desenvolvem a forma aguda e monofásica da doença, enquanto os camundongos desenvolvem preferencialmente a forma crônica. A EAE induzida consiste de uma fase indutora e de uma fase efetora, enquanto na EAE induzida por transferência celular não há a fase indutora, pois os clones encefalitogênicos são previamente sensibilizados *in vitro*. A fase indutora envolve a apresentação de epítomos de mielina aos linfócitos T CD4⁺ nos linfonodos e subsequente expansão e diferenciação dessas células, em células efetoras que secretam de forma predominante as citocinas pró-inflamatórias. A fase efetora da doença compreende a migração de linfócitos T CD4⁺ específicos para componentes da mielina, para o SNC, após a quebra da barreira hematoencefálica (BHE). A desmielinização axonal é resultado da atividade fagocítica de células mononucleares, após efeitos citotóxicos contra a bainha de mielina provocados direta ou indiretamente por moléculas efetoras solúveis como interferon γ (IFN γ), linfotoxina β (Lt β), fator de necrose tumoral α (TNF α), enzimas proteolíticas e radicais de oxigênio e óxido nítrico (NO) (124-126).

A EAE foi inicialmente, descrita como uma doença mediada por linfócitos Th1 produtores de IL-2, IFN γ , linfotoxina (LT)- α . A administração de IFN γ a pacientes

com EM resultou na piora do quadro clínico (127). Posteriormente, o efeito danoso do IFN γ no processo de desmielinização foi confirmado com a descrição da IL-12, uma citocina indutora de IFN γ que também está aumentada na fase aguda da EM (128). No entanto, a observação que animais geneticamente deficientes para IFN γ ou receptor para IFN γ desenvolviam EAE normalmente (129-131) sugeriu a existência de uma outra subpopulação de linfócitos efetores nesse modelo. Estudos recentes mostraram o importante papel da IL-17 no desenvolvimento da EAE, sendo que as células T CD4 produtoras dessa citocina ficaram conhecidas como linfócitos Th 17 (132). A diferenciação dos linfócitos Th17 é regulada por uma complexa rede de citocinas. Enquanto o TGF β promove a diferenciação de linfócitos T reguladores que apresentam a capacidade de inibir a resposta inflamatória, a presença de IL-6 produzida pela resposta imune inata no microambiente onde a resposta imune acontece somada ao efeito de TGF β , promove a diferenciação das células Th17 (110). A IL-23 atua na expansão e manutenção da população dos linfócitos Th17 contribuindo para o aumento da gravidade da EAE (109, 133). Além da IL-6 e TGF β outras citocinas incluindo a IL-1, IL-13, IL-18, IL-22, IL-23 e TNF α participam da diferenciação e expansão da Th17 (110). Por outro lado, alguns estudos demonstraram que citocinas como a IL-4, IFN γ e IFN α inibem a expansão das Th17 mediadas pela IL-23 (134). A IL-27, membro da família IL-12/IL-23, também foi descrita como um potente regulador negativo da diferenciação da Th17. Trabalhos recentes mostram que a IL-27 inibe a diferenciação da Th17 e a ausência de expressão da IL-27 aumenta a diferenciação e infiltração das células T produtoras de IL-17 nos tecidos do SNC, contribuindo para a exacerbação da EAE (135, 136). No modelo de EAE induzida em ratos Lewis, após a fase efetora, os animais recuperam-se completamente. Essa recuperação foi atribuída ao aumento da

produção de citocinas antiinflamatórias e a ativação de células reguladoras da resposta imune.

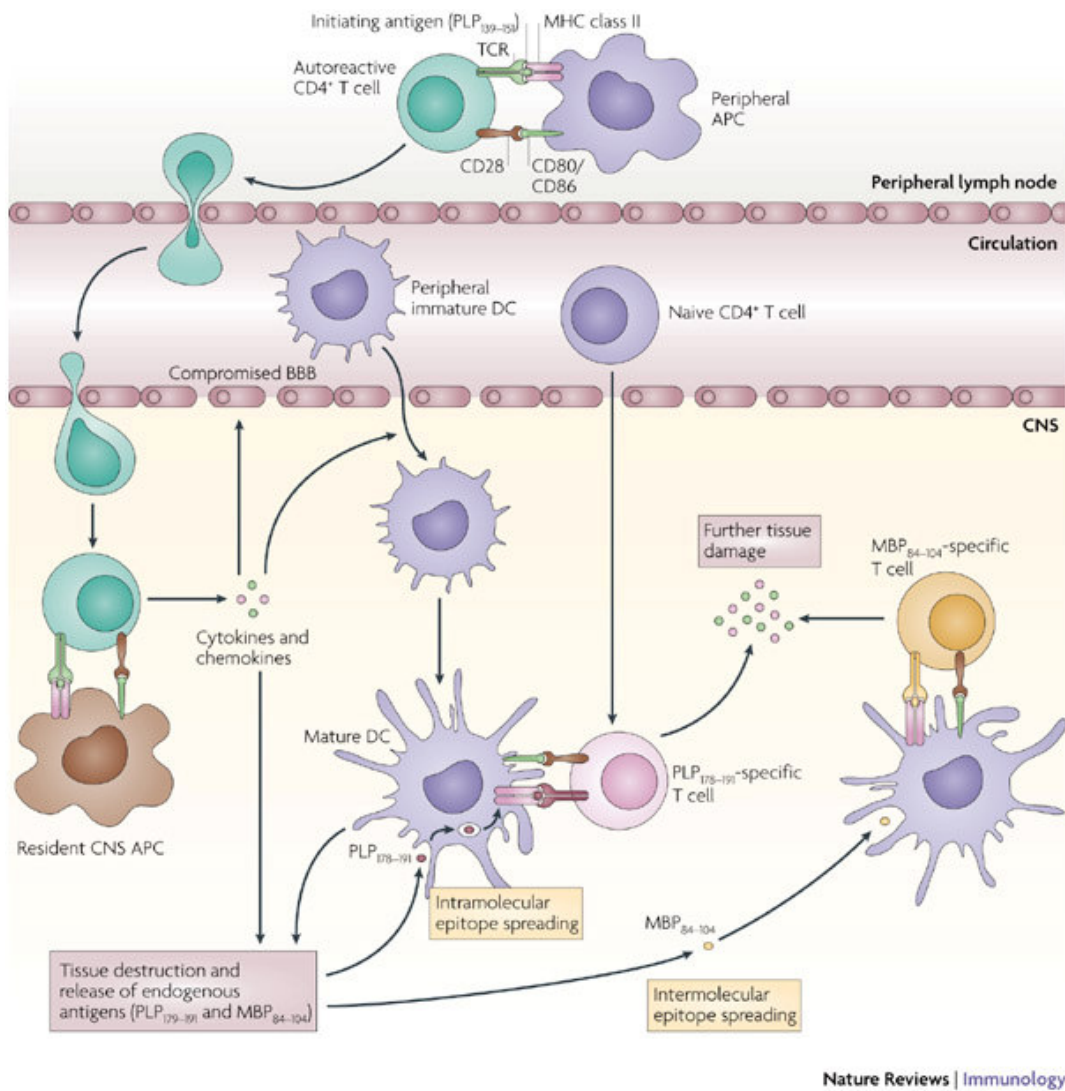


Figura 7- Mecanismo de ativação das células CD4⁺ autoreativos na EAE (Stephen D, et al., 2007).

II - OBJETIVOS

Embora seja um procedimento milenar, poucos trabalhos estudam o efeito da acupuntura na resposta inflamatória e nas doenças desmielinizantes. Uma vez que a EM é classificada como uma doença inflamatória desmielinizante, este trabalho teve como objetivo estudar o efeito da eletroacupuntura na qualidade de vida dos pacientes portadores de EM, abordamos também o efeito da eletroacupuntura no modelo experimental da EM, a encefalomielite experimental auto-imune.

Este estudo se propôs responder a seguinte questão:

1- A eletroacupuntura associada ao tratamento convencional beneficia os pacientes com EM?

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Estudar o efeito da Eletro-estimulação nos pontos de Acupuntura (Eletroacupuntura) na qualidade de vida de pacientes com Esclerose Múltipla submetidos ao tratamento medicamentoso com imunomoduladores, por meio de:
 - a. Avaliação da qualidade de vida, aplicando a Escala de Determinação Funcional de Qualidade de Vida (DEFU) específica para pacientes com EM (anexo 1).
 - b. Avaliação clínica através da aplicação da escala de incapacidade EDSS. (anexo 2).
 - c. Avaliação da percepção da dor através de escala visual analógica (EVA). (anexo 3).

III – MATERIAL E MÉTODOS

Artigo Submetido

“Impact of electroacupuncture on quality of life in relapsing–remitting multiple sclerosis”

Juan G Quispe-Cabanillas^{1,3}, Alfredo Damasceno^{1,4}, Felipe von Glehn^{1,4}, Carlos O Brandão^{1,4}, Benito P Damasceno⁴, Wanderley D Silveira² and Leonilda M B Santos¹

Neuroimmunology Unit, Department of Genetics, Evolution and Bioagents, University of Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil (1); Department of Genetics, Evolution and Bioagents, University of Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil (2); Department of Internal Medicine, University of Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil (3); Department of Neurology, University of Campinas(UNICAMP), Campinas-SP, Brazil (4).

BMC Complementary & Alternative Medicine Journal 2012

**Impact of electroacupuncture on quality of life in relapsing–remitting
multiple sclerosis**

Juan G Quispe-Cabanillas^{1,2}, Alfredo Damasceno^{1,3}, Felipe von Glehn^{1,3}, Carlos O Brandão^{1,3}, Benito P Damasceno³, Wanderley D Silveira² and Leonilda M B Santos¹
Neuroimmunology Unit, Department of Genetics, Evolution and Bioagents, University of Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil (1); Department of Internal Medicine, University of Campinas (UNICAMP), Campinas-SP, Brazil (2); Department of Neurology, University of Campinas(UNICAMP), Campinas-SP, Brazil (3).

Keywords: multiple sclerosis, quality of life, electroacupuncture, pain alleviation, multiple sclerosis depression

Running title: electroacupuncture ameliorates pain in multiple sclerosis patients

Corresponding author: Leonilda M.B. Santos Ph.D. – Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes do Instituto de Biologia da UNICAMP, Campinas, SP Brazil, CEP 13083-970, phone: 55.19.35216263; FAX 55.19.35216276 Email: leonilda@unicamp.br

Abstract

Multiple sclerosis is a complex autoimmune disease mediated by an immune response to central nervous system antigens. Modern immunomodulatory therapies, however, do not ameliorate many of the symptoms, such as pain and depression. Patients thus seek alternative treatments, such as acupuncture, although the benefits of such treatments have not been objectively evaluated. This study was thus designed to evaluate the effect of electroacupuncture on the quality of life of patients with Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. Thirty-one patients were randomly distributed into sex-stratified experimental and placebo groups, receiving true and sham electroacupuncture, respectively. Clinical status was evaluated with the Expanded Disability Status Scale, while quality of life was evaluated using the Functional Assessment of Multiple Sclerosis questionnaire and an assessment of pain (Visual Analogue Scale). Electroacupuncture was found to improve various aspects of quality of life, including a reduction in pain and depression. Moreover, self-report scales were more sensitive to improvement than was the more objective clinical measure. This paper thus provides evidence that electroacupuncture can significantly improve the quality of life of patients with multiple sclerosis; the results also suggest that the routine use of a self-report scale evaluating quality of life should be included in regular clinical evaluations in order to detect changes more rapidly.

INTRODUCTION

Multiple sclerosis (MS) is a complex autoimmune disease mediated by the individual immune response against central nervous system (CNS) antigens. Its causes are unknown, although, both genetic and environmental components play important roles and interact to produce susceptibility to the disease and influence its course [1]. Moreover various immunomodulatory therapies have been developed, and these have had a significant impact on the natural history of the disease [2-4]. However, although these agents do reduce the relapse rate, they do not ameliorate many of the symptoms of MS and lead to undesirable side effects [5]. Patients may still complain of diverse symptoms, such as difficulty in walking, incontinence, impaired sexual function, and pain, all of which lead to a poor quality of life (QOL) [6]. They consequently seek alternative treatments such as acupuncture. Acupuncture which is an important component of Traditional Chinese Medicine (TCM), involves the insertion of metallic needles into specific points, stimulating them either manually or electrically (electroacupuncture) [7]. Its increase in popularity during recent years has not gone unnoticed by the medical community with clinical trials having used acupuncture for the alleviating of pain and stroke rehabilitation [8-12]. Nevertheless, few reports address the benefits of this treatment on the QOL of MS patients [13]. Our aim was thus to study the effect of electroacupuncture on the quality of life of patients with Relapsing-Remitting MS (RRMS) undergoing treatment with immunomodulators with standard methods to evaluate effects.

Method

Subjects

The study was carried out in the MS outpatient clinic of the University of Campinas Hospital (UNICAMP) between 2008 and 2010. Patients with a confirmed diagnosis of RRMS according to the revised 2010 McDonald criteria and under treatment with immunomodulatory drugs (interferon-beta or glatiramer acetate) were selected [14-15]. All patients provided informed consent and agreed to receive one of two interventions, either true electroacupuncture (TEA) or sham electroacupuncture (SEA). They were informed that it was possible that this procedure might not have any effect on their condition. Those individuals who had previously received

acupuncture treatment were excluded. The study was approved by the University of Campinas Committee for Ethical Research.

Randomization and blinding

The randomization and allocation of the patients to groups receiving TEA or SEA treatments was based on a table of random numbers, with the groups stratified by sex. The study involved a patient- and evaluator-blind design, with only the practitioner of acupuncturist aware of the intervention to be used. One of the conditions for inclusion in the study was that patients agreed not to have contact with other participants and to avoid talking about their treatment. Initial assessment included the application of three scales to evaluate clinical status (Expanded Disability Status Scale), pain (Visual Analogue Scale) and quality of life (Functional Assessment of multiple Sclerosis).

Intervention

Acupuncture was initiated after the determination of the two groups. The protocol consisted of 30 minutes of acupuncture (either true or sham electroacupuncture) once a week for six consecutive months.

The treatment protocol was developed based on TCM, with the acupuncture points focusing on the immune system [16-22]. Needles were inserted normally bilaterally in the points ST36, SP6, LI4 and LI11, as well as Yintang, with “de qi” (manifestation of sensation in response to the presences of the needle) sought for each point. In the SEA group, needle insertion was more superficial and one centimeter from the critical points used for the TEA group , with care taken to avoid areas corresponding to any of the 14 meridians of TCM. After the needles were inserted, they were connected to the terminals of the electroacupuncture apparatus, and an electrical stimulus of 4 Hz was applied to each of the needles (except for that in Yintang) for the TEA group. For the SEA placebo group, no actual electrical stimulation was given.

Outcome measures

Clinical status, especially mobility, was assessed prior to the treatment, as well as after six months, using the Expanded Disability Status Scale (EDSS). Quality of life

was also assessed prior to the initiation of treatment, as well as after three and six months; It was measured by the Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) instrument, validated for Portuguese [23,24]. Briefly, this is a disease-specific 44-item self-report questionnaire investigating patient perception of the quality of their lives, using a 5-point Likert-type scale ranging from “not at all” to “very much”, which yields a score between 0 (for not at all) and 4 (for very much) for each of the items. The six sub-scales assess mobility, symptoms, emotional well being/depression, general contentment, thinking/fatigue, and family/social well being; moreover, patient observations of perceived changes in their lives with treatment were also noted. Pain was evaluated using the 10-point Visual Analogue Scale (VAS), applied just before the FAMS. Miscellaneous improvements were occasionally mentioned by patients, and these were also noted.

Statistical Analysis

Data were analyzed using Fisher’s exact test for differences between proportions. The Mann-Whitney test was used for between-group comparisons of the parameters evaluated. An analysis of variance (ANOVA) test with repeated measures was used for between-group comparison of the parameters, as well as to ascertain differences due to length of treatment. The statistical tests were two-tailed, with level of significance set at 5%.

Results

Thirty-one patients participated in the study, sixteen in the TEA group and fifteen in the SEA. The groups were similar with respect to age, gender, and duration of the disease (Table 1).

TABLE 1 ABOUT HERE

Clinical status

The clinical evaluations based on the EDSS were similar (2.5) for the two groups at the beginning of the study. After 6 months of treatment, however, the group receiving the placebo SEA had shown somewhat more deterioration, although the difference between the two groups only approached significance (3.0 vs 2.3; $p < 0.055$).

Nevertheless, when including the effect of duration of treatment using the ANOVA test, there was a significant interaction effect, with the patients receiving the sham treatment receiving higher (worse) scores than those receiving true electroacupuncture ($P_{\text{interaction effect}} = 0.0338$; Figure 1).

FIGURE 1 ABOUT HERE

Quality of Life

Although initial QOL scores were similar for the two groups, those for all subscales of the FAMS (except for thinking/fatigue: Figure 2) increased more for the TEA group after both three and six months of treatment (Figure 3a-f). The total score on the FAMS was also higher for TEA patients ($p < 0.0001$). The SEA group did show a transitional improvement on the symptoms subscale after three months of treatment ($p < 0.01$), but this did not persist to the end of treatment ($p > 0.10$).

FIGURE 2 ABOUT HERE

FIGURE 3 ABOUT HERE

Pain

The presence of pain, evaluated by the VAS, showed that true Electroacupuncture treatment significantly reduced the pain felt by MS patients, an effect observed after both three and six months ($p < 0.0001$). For the group receiving the sham treatment, there was an improvement after three months, ($p = 0.028$), but the amelioration was not sustained to the end of the treatment ($p > 0.1$) Figure 4).

FIGURE 4 ABOUT HERE

Other effects

In addition to the actual results of the study, the participants in the TEA group reported various improvements, such as better sleep and appetite and reduced incontinence and constipation. Three participants in this group also reported the disappearance of leg spasms during treatment. Although these effects were not systematically measured, since they were not included in the initial study design, these reports suggest that the positive effects of acupuncture for MS patients may go beyond the specific aspects of QOL measured.

Discussion

As this study of electroacupuncture on MS patients has shown, the use of the technique does indeed improve the QOL. One of the most incapacitating aspects of the disease is the gradual loss of mobility with the advance of the disease [6]. This study included two measures of this mobility, the EDSS, assessed by a neurologist, and the self-report of mobility subscale of the FAMS. Although the results of the EDSS showed a slightly reduced advance in the results of neurological damage caused by the disease for the patients receiving TEA, the difference between the two groups only approached significance. The results of the mobility subscale of the FAMS, however, showed a truly significant improvement in mobility in the eyes of the patients who had received TEA. This discrepancy in values is not surprising, since the FAMS score is considerably more subjective, and patient self-impressions are generally not assessed by the EDSS. Furthermore, the latter measures overall performance, and changes on this level take some time to appear.

The degenerative nature of the disease means that actual performance will constantly worsen, and the reduction in mobility of the patients submitted to sham electroacupuncture was noticeable, even in the short six-month period evaluated. The effects on those receiving the true electroacupuncture, however, were held in abeyance.

The patient-evaluated QOL, however, is more sensitive to short-term alterations, making it possible for the doctor to observe relevant changes in the state of the patient, providing a better opportunity to accompany the progression of the disease and modify treatment to improve the situation of the patient. It is, however, the EDSS which is generally adopted for the evaluation of the mobility of the patient with

MS. Since the results of this test ignore the quality of life of the patient, the addition of a test such as FAMS, which does measure QOL, could be of great benefit to the well-being of a patient.

The life of patients with MS tends to be a solitary one for various reasons, not the least of which is the frequent presence of pain, which affect some 29-86% of all patients [25]. A large number of publications point out that patients with chronic pain suffer from reduced social adjustment and an increase in psychiatric morbidity [26-29]. Although pain is rarely considered in the clinical evaluation of MS, it does seem important to deal with such a potentially incapacitating aspect of the disease, especially since the results of this study show that it can be efficiently dealt with using electroacupuncture. These results are in agreement with those of previous studies which have demonstrated the analgesic effect of acupuncture, which is known to ameliorate the deregulation of sensory information in the processing of pain [30-35].

The stigmatization of those with MS also contributes to the isolation of MS patients; this effect is enhanced by many of the symptoms of MS, especially depression, which has a strong negative impact on the life of patients [36]. Depression occurs in as many as 60% of MS patients, although it is independent of the disability inherent in the clinical course of the disease [37]. Not only does depression lead to the isolation of patients from their friends and families, but when chronic can even lead to attempt at suicide [6,38]. It can, however, be largely controlled. If the depressive state of a patient can be identified, some of the damage resulting from it can be ameliorated, if not prevented. This study, for example, has shown that true electroacupuncture can improve the emotional well being of MS patients, with results visible after only three months. It is, however, not normally assessed in the routine evaluation of MS patients. Moreover, electroacupuncture can improve the general contentment of patients, as well as family and social well being.

In summary, a reasonable quality of life is important in stimulating the desire of a MS patient to live as full a life as possible. This QOL, however, is not a direct reflection of the neurological development of the disease. This paper provides evidence that electroacupuncture can significantly improve the QOL of MS patients, although this aspect of their lives tends to be ignored in normal clinical evaluations of the disease.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge the collaboration of Lucas Vilas Boas and Rafael Leme in the neurological evaluation of the patients.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC and Giovannoni G (2010) Multiple Sclerosis: risk factors, prodromes and potential causal pathways. *Lancet Neurol* 9: 727-739.
2. Giovannoni G (2011) Promising emerging therapies for multiple sclerosis. *Neurol Clin.* 29(2): 435-48.
3. von Glehn F, Farias AS, Penalva de Oliveira AC, Damasceno A, Longhini AL, Oliveira EC, et al. (2011) Disappearance of cerebrospinal fluid oligoclonal bands after natalizumab treatment of multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis Journal* doi: 10.1177/1352458511428465.
4. Damasceno A, von Glehn F, Martinez A, Longhini A, Deus-silva L, Brandão C, et al. (2011) Early onset of natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy. *Multiple Sclerosis Journal* 17(11): 1397-8.
5. Garcia-Moreno JM, Navarro G, Duque P, Gamero MA, Gata JM, Gálvez JL, et al. (1999) Evolution and adverse effects in patients with remittent-recurrent multiple sclerosis treated with interferon beta 1b. The influence of patient's weight and height. *Neurologia* 14(4): 154-8.
6. Olascoaga J (2010) Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol.* 51: 279-88.
7. Ulett GA, Han S, Han JS (1998) Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biol Psychiatry.* 44(2): 129-38.
8. Aranha MF, Alves MC, Bérzin F, Gavião MB (2011) Efficacy of electroacupuncture for myofascial pain in the upper trapezius muscle: a case series. *Rev Bras Fisioter.* 15(5): 371-9.

9. Gakiya HH, Silva DA, Gomes J, Stevanin H, Cassu RN (2011) Electroacupuncture versus morphine for the postoperative control pain in dogs. *Acta Cir Bras.* 26(5): 346-51.
10. Wu P, Mills E, Moher D, Seely D (2010) Acupuncture in poststroke rehabilitation: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Stroke* 41(4): 171-9.
11. Zhang F, Wu Y, Jia J (2011) Electro-acupuncture can alleviate the cerebral oedema of rat after ischemia. *Brain Inj.* 25(9): 895-900.
12. Cheng XK, Wang ZM, Sun L, Li YH (2011) Post-stroke hand dysfunction treated with acupuncture at Zhongzhu (TE 3) and Waiguan (TE 5). *Zhongguo Zhen Jiu* 31(2): 117-20.
13. Donnellan CP, Shanley J (2008) Comparison of the effect of two types of acupuncture on quality of life in secondary progressive multiple sclerosis: a preliminary single-blind randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 22(3): 195-205.
14. McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 50: 121–127.
15. Polman, CH, Reingold, SC, Edan, G, et al. (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol.* 58: 840–846.
16. Kavoussi B, Ross BE (2007) The neuroimmune basis of anti-inflammatory acupuncture. *Integr Cancer Ther.* 6(3): 251-7.
17. Joos S, Schott C, Zou H, Daniel V, Martin E (2000) Immunomodulatory effects of acupuncture in the treatment of allergic asthma: a randomized controlled study. *J Altern Complement Med.* 6(6): 519-25.
18. Yamaguchi N, Takahashi T, Sakuma M, Sugita T, Uchikawa K, Sakaiharu S, et al. (2007) Acupuncture Regulates Leukocyte Subpopulations in Human Peripheral Blood. *Evid Based Complement Alternat Med.* 4(4): 447-453.
19. Son YS, Park HJ, Kwon OB, Jung SC, Shin HC, Lim S (2002) Antipyretic effects of acupuncture on the lipopolysaccharide-induced fever and expression of interleukin-6 and interleukin-1 beta mRNAs in the hypothalamus of rats. *Neurosci Lett.* 319(1): 45-8.
20. Li A, Lao L, Wang Y, Xin J, Ren K, Berman BM, et al. (2008) Electroacupuncture activates corticotrophin-releasing hormone-containing neurons in the

- paraventricular nucleus of the hypothalamus to alleviate edema in a rat model of inflammation. *BMC Complement Altern Med.* 8: 20.
21. Mori H, Nishijo K, Kawamura H, Abo T (2002) Unique immunomodulation by electro-acupuncture in humans possibly via stimulation of the autonomic nervous system. *Neurosci Lett.* 320(1-2): 21-4.
 22. Chang CH, Huang JL, Ting CT, Chang CS, Chen GH (2005) Atropine-induced HRV alteration is not amended by electroacupuncture on Zusanli. *Am J Chin Med.* 33(2): 307-14.
 23. Mendes MF, Balsimelli S, Stangehaus G, Tilbery CP (2004) Validação de escala de determinação funcional da qualidade de vida na esclerose múltipla para a língua portuguesa. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* 62(1): 108-113.
 24. Cella DF, Dineen K, Arnason B, Reder A, Webster KA, Karabatsos G, et al. (1996) Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality of life instrument. *Neurology* 47: 129-139.
 25. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Díez-Tejedor E (2010) El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. *Rev Neurol* 50: 101-8.
 26. Osborne TL, Jensen MP, Ehde DM, Hanley MA, Kraft G (2007) Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain.* 127(1-2): 52-62.
 27. Kalia LV, O'Connor PW (2005) Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 11(3): 322-7.
 28. Ehde DM, Osborne TL, Hanley MA, Jensen MP, Kraft GH (2006) The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 12(5): 629-38.
 29. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW (2005) Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain.* 114(3): 473-81.
 30. Zhao ZQ (2008) Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 85: 355–375.
 31. Han JS, Ho YS (2011) Global trends and performances of acupuncture research. *Neurosci Biobehav Rev.* 35: 680–687.
 32. Han JS, Terenius L 1982 Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 22: 91–104.

33. Marx JL (1977) Analgesia: how the body inhibits pain perception. *Science*. 196: 471.
34. Mayer DJ, Price DD, Raffii A (1977) Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxine. *Brain Res*. 121: 368–372.
35. Pomeranz B, Chiu D (1976) Naloxone blocks acupuncture analgesia and causes hyperalgesia: endorphin is implicated. *Life Sci*. 19: 1757–1762.
36. Janardhan V, Bakshi R (2002) Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci*. 205(1): 51-8.
37. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR (2000) Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler*. 6(3):181-5.
38. Ziemssen T (2009) Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci*. 277(1): 37-41.

Tables

Table 1 Patient characteristics.

Treatment Group	#	Age (years*)	SD	Gender F/M	Years with MS*
SEA	15	40.1 (9.1)		13/2	9.3 (7.0)
TEA	16	36.0 (11.5)		14/2	7.6 (6.0)

SEA sham electroacupuncture, TEA true electroacupuncture, * median.

The program "Data Analysis and technical graphics Origin" was used to create the graphics

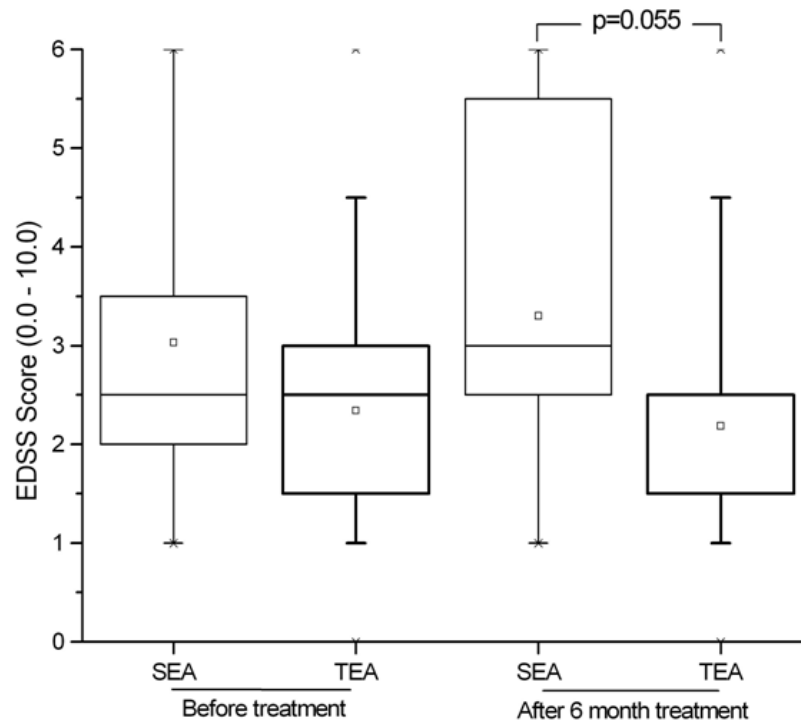


Figure 1 Assessment of clinical status of patients, especially mobility, based on results of Expanded Disability Status Scale (EDSS) administered before treatment and after six months of weekly electroacupuncture (or sham electroacupuncture) sessions.

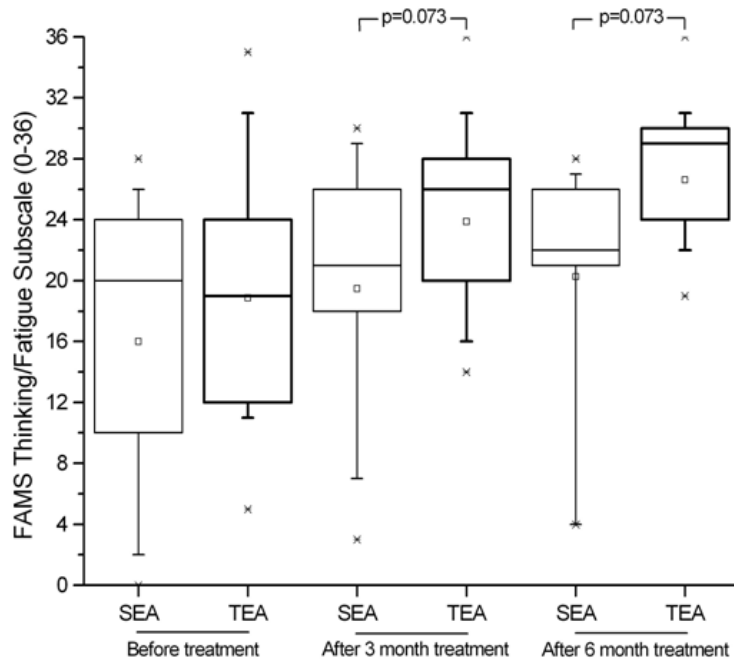


Figure 2 Results of Thinking and Fatigue subscale of FAMS prior to treatment, as well as after three and six months of weekly electroacupuncture (or sham electroacupuncture) sessions.

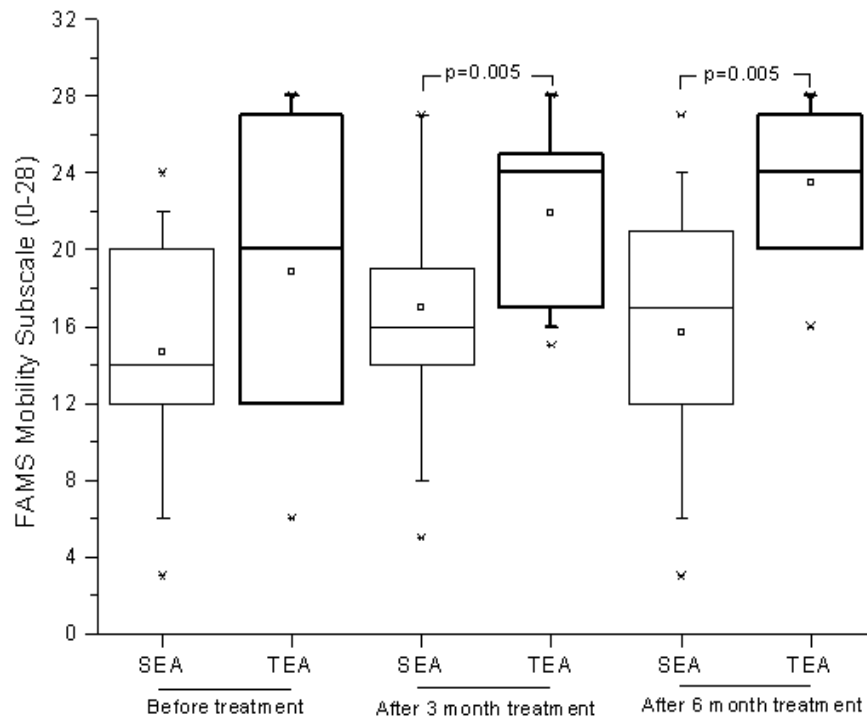


Figure 3(a) Assessment of Quality of Life based on Mobility, Symptoms, Emotion well-being (depression), General Contentment, and Family/Social well-being subscales of Functional Assessment of Multiple Sclerosis questionnaire (FAMS), as well as total FAMS score. FAMS was administered prior to treatment, as well as after three and six months of weekly electroacupuncture (or sham electroacupuncture) sessions.

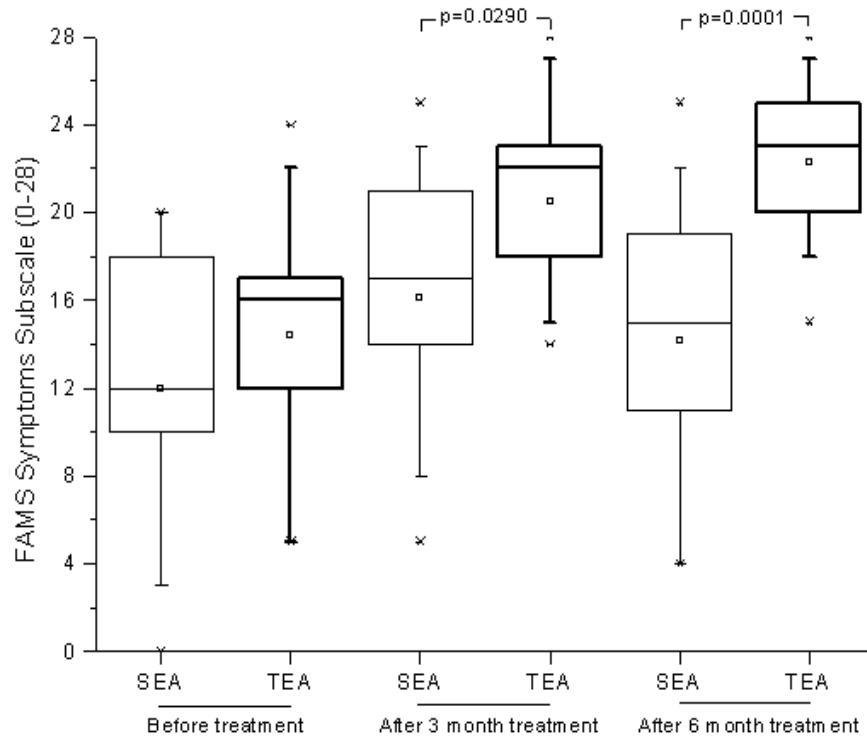


Figure 3(b) Assessment of Quality of Life based on Mobility, Symptoms, Emotion well-being (depression), General Contentment, and Family/Social well-being subscales of Functional Assessment of Multiple Sclerosis questionnaire (FAMS), as well as total FAMS score. FAMS was administered prior to treatment, as well as after three and six months of weekly electroacupuncture (or sham electropunctureacupuncture) sessions.

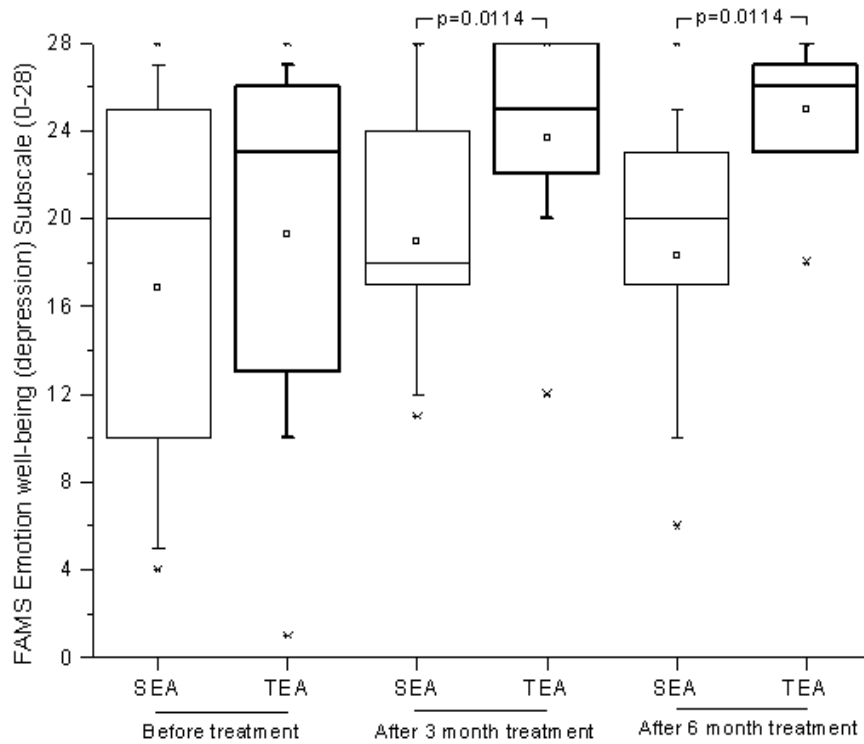


Figure 3(c) Assessment of Quality of Life based on Mobility, Symptoms, Emotion well-being (depression), General Contentment, and Family/Social well-being subscales of Functional Assessment of Multiple Sclerosis questionnaire (FAMS), as well as total FAMS score. FAMS was administered prior to treatment, as well as after three and six months of weekly electroacupuncture (or sham electroacupuncture) sessions.

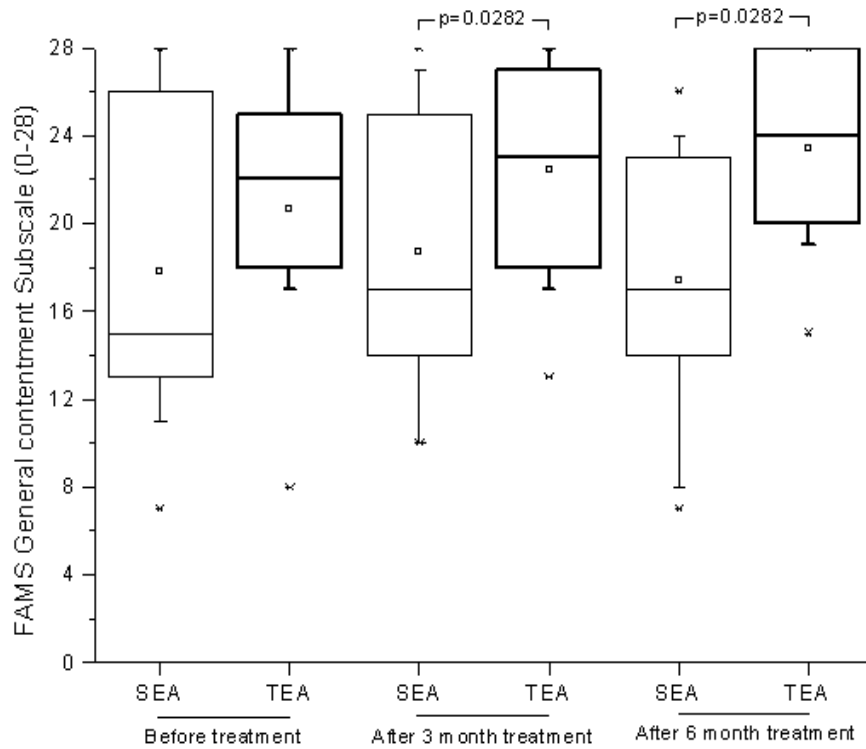


Figure 3(d) Assessment of Quality of Life based on Mobility, Symptoms, Emotion well-being (depression), General Contentment, and Family/Social well-being subscales of Functional Assessment of Multiple Sclerosis questionnaire (FAMS), as well as total FAMS score. FAMS was administered prior to treatment, as well as after three and six months of weekly electroacupuncture (or sham electropunctureacupuncture) sessions.

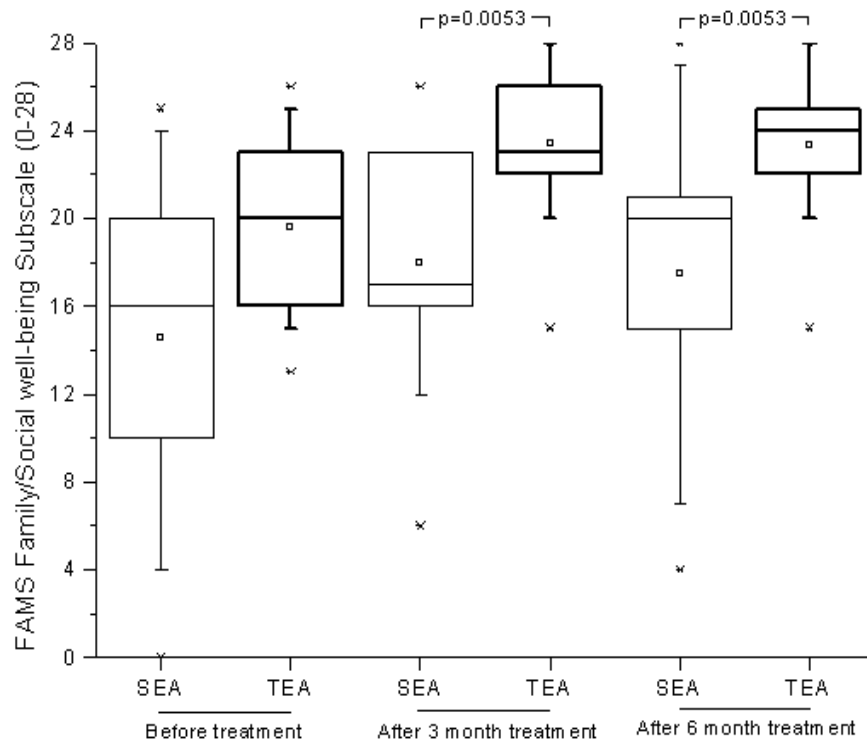


Figure 3(e) Assessment of Quality of Life based on Mobility, Symptoms, Emotion well-being (depression), General Contentment, and Family/Social well-being subscales of Functional Assessment of Multiple Sclerosis questionnaire (FAMS), as well as total FAMS score. FAMS was administered prior to treatment, as well as after three and six months of weekly electroacupuncture (or sham electroacupuncture) sessions.

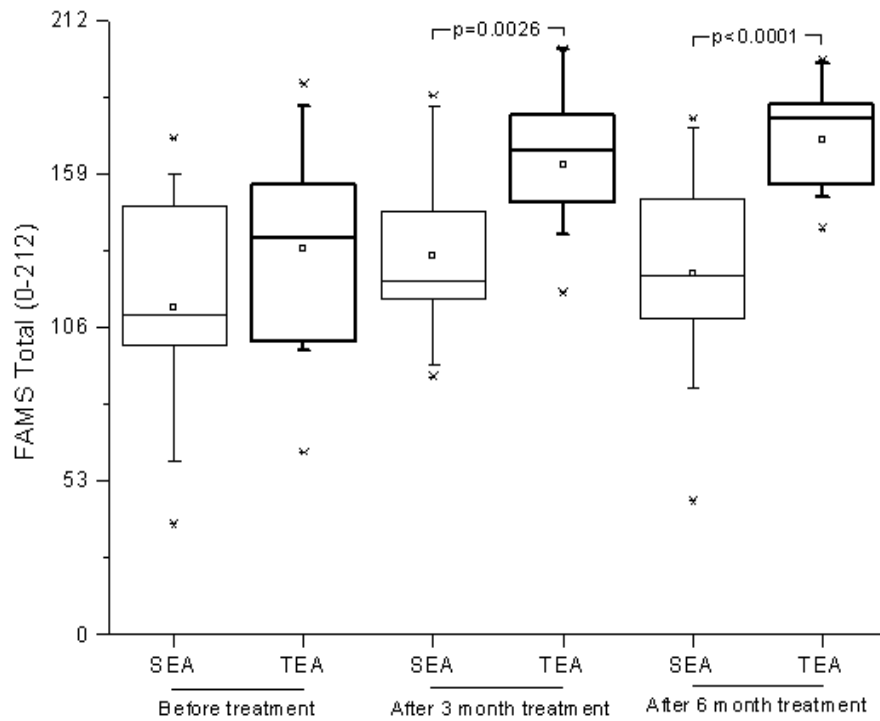


Figure 3(f) Assessment of Quality of Life based on Mobility, Symptoms, Emotion well-being (depression), General Contentment, and Family/Social well-being subscales of Functional Assessment of Multiple Sclerosis questionnaire (FAMS), as well as total FAMS score. FAMS was administered prior to treatment, as well as after three and six months of weekly electroacupuncture (or sham electroacupuncture) sessions.

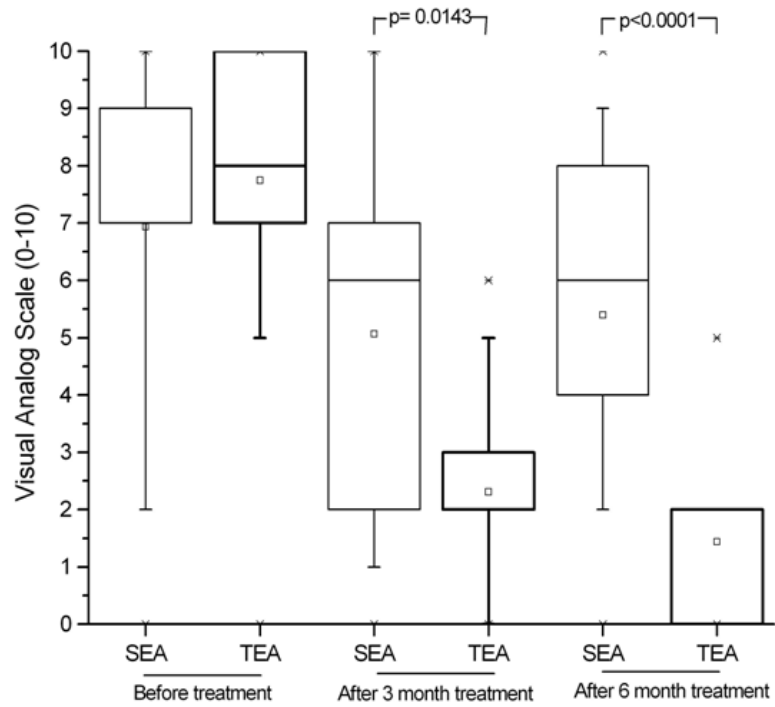
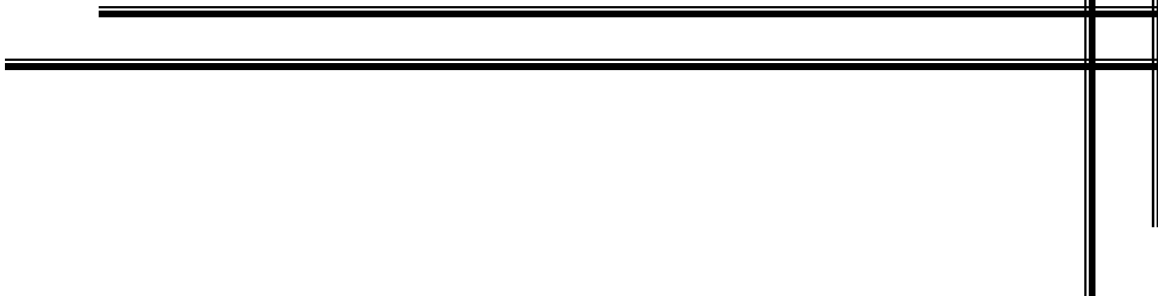


Figure 4 Assessment of pain based on results of Visual Analogue Scale (VAS) administered prior to treatment, as well as after three and six months of weekly electroacupuncture (or sham electroacupuncture) sessions.

IV – DISCUSSÃO



Pesquisas sobre o efeito da Acupuntura no tratamento de diversas doenças têm aumentado de forma significativa nos últimos anos em muitos países como nos EUA, onde existe a intervenção governamental direcionada para a pesquisa na área de medicina alternativa e complementar (NCCAM - USA). No Brasil, a utilização da Acupuntura também está aumentando, mas com muitas limitações, relativas à adequação dos desenhos de estudo, a confiabilidade dos resultados apresentados, acrescidos das inúmeras particularidades inerentes à MTC. O preconceito e desconhecimento da Acupuntura por parte da comunidade acadêmica e pela dificuldade em se obter financiamento por parte das agências fomentadoras de pesquisa dificultam o entendimento da acupuntura no nosso meio. Da mesma forma e pelos mesmos motivos mencionados anteriormente, a pesquisa experimental sobre o efeito da Acupuntura em animais é muito limitada.

Estudos clínicos usando a acupuntura como tratamento na esclerose múltipla são escassos. Nesse estudo observamos uma melhora da QV dos pacientes que fizeram uso da eletroacupuntura verdadeira. Vários aspectos relacionados à QV foram medidos entre eles a mobilidade, sendo avaliada clinicamente de forma objetiva pelo neurologista usando a EDSS, e também por meio do teste DEFU que foi aplicado aos pacientes.

A mobilidade encontra-se entre os sintomas que mais prejudica os pacientes com EM (118). Os resultados avaliados pela EDSS mostraram que os pacientes tiveram uma pequena melhora, embora esses resultados não tenham sido estatisticamente significativos. No entanto, a mobilidade avaliada pelo teste DEFU mostra que o grupo que recebeu Acupuntura verdadeira apresentou uma melhora estatisticamente significativa. Esta discrepância de valores entre a EDSS e a DEFU não é surpreendente em vista de que a pontuação obtida pela aplicação do DEFU é considerada mais subjetiva e é o resultado da auto-impressão do paciente o qual não é avaliado pela EDSS, sendo este mais objetivo. Além disso, a EDSS avalia o paciente clinicamente de uma forma mais abrangente e não somente a mobilidade e as mudanças nesta escala podem levar mais do que seis meses para aparecerem.

A natureza degenerativa da EM leva a uma piora constante, e a redução da mobilidade dos pacientes submetidos à eletroacupuntura falsa (sham) foi perceptível, mesmo avaliado no período curto de seis meses. Aparentemente, os efeitos de uma piora constante e a redução da mobilidade sobre aqueles que

receberam a eletroacupuntura verdadeira, não se manifestaram. A QV avaliada pelo paciente por meio da DEFU, no entanto, é mais sensível a alterações em curto prazo, tornando possível a intervenção clínica precoce e conseqüentemente podendo-se melhorar a qualidade de vida dos doentes. Uma vez que os resultados da EDSS ignoram e não medem a QV do paciente, a adição de um teste como a DEFU, poderia ser de grande benefício para avaliar a melhora ou não do bem-estar e QV do paciente.

Entre 29-86% dos pacientes com EM relatam presença de dor a qual afeta profundamente a QV destes pacientes. Uma vez que a dor é uma manifestação subjetiva, estes pacientes são muitas vezes incompreendidos e se afastam do convívio familiar, tendendo a serem solitários (138). Estudos têm demonstrado que pacientes com dor crônica tem problemas de se relacionar socialmente levando a um aumento na morbidade psiquiátrica (139-142). Embora a dor raramente seja considerada na avaliação clínica de EM, é importante que ela seja considerada, podendo ser incapacitante. Os resultados deste estudo demonstram que a dor pode ser eficientemente tratada com eletroacupuntura. Os resultados obtidos no nosso estudo clínico estão de acordo com os de estudos anteriores que comprovaram o efeito analgésico da Acupuntura (26, 143-146).

A estigmatização das pessoas com esclerose múltipla também contribui para o isolamento destes pacientes. Este efeito é reforçado por muitos dos sintomas, especialmente a depressão, que tem um forte impacto negativo na QV dos pacientes (147). Depressão ocorre em até 60% dos pacientes com EM, embora seja independente do curso clínico degenerativo da doença (148). A depressão leva ao isolamento do pacientes de seus amigos e familiares, mas quando crônica pode até mesmo levar à tentativa de suicídio (118,149). Se o estado depressivo do paciente é identificado, alguns dos danos dela decorrentes podem ser melhorados, ou mesmo curados. Este estudo, por exemplo, mostrou que a eletroacupuntura verdadeira pode melhorar o bem-estar emocional dos pacientes com EM, tendo resultados visíveis após apenas três meses de tratamento. No entanto, esse aspecto da doença nem sempre é valorizado na avaliação de rotina dos pacientes com EM. Além disso, a eletroacupuntura pode melhorar a satisfação pessoal dos pacientes, como a percepção do bem estar familiar e do bem estar social.

Em síntese, a manutenção da qualidade de vida é importante para estimular o desejo de um paciente com EM a viver a vida de forma plena. A QV, no entanto, não é um reflexo direto do desenvolvimento neurológico da doença.

De outro lado, a pesquisa básica experimental com animais tem sido um grande aliado na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos de diversas doenças. Na EM, utiliza-se o modelo experimental da EAE a qual permite reproduzir os sinais e sintomas da doença e estudar a resposta inflamatória e/ou auto-imune no nível periférico ou no SNC (150).

A EAE pode ser induzida ativa ou passivamente. A doença ativa é obtida pela imunização dos animais com neuro antígenos, enquanto a EAE pode ser passivamente obtida através da transferência adotiva de linfócitos T CD4 autorreativos para animais normais. A indução da EAE de forma ativa consiste de duas fases: uma fase de indução e de uma fase efetora. A fase de indução envolve a apresentação de epítomos da mielina a linfócitos T CD4+ nos órgãos linfóides periféricos e subsequente expansão “*Linfoproliferação*” e diferenciação destas em células efetoras Th1 e ou Th17, que secretam citocinas pró-inflamatórias (150). Esta fase da linfoproliferação é de grande importância para o desenvolvimento da EAE. Neste sentido os resultados pré-liminares obtidos em nosso estudo (em anexo), mostraram que a acupuntura tem um importante efeito depressor da linfoproliferação no grupo de animais que receberam eletroacupuntura verdadeira por 20 e 30 minutos quando estimulados com a proteína básica de mielina (MBP). É importante enfatizar que o efeito depressor da linfoproliferação foi maior no grupo que recebeu 30 minutos de eletroacupuntura, o que sugere que a depressão da resposta linfoproliferativa depressiva está associada ao tempo de estímulo com a eletroacupuntura.

Ainda no mecanismo fisiopatológico da EAE a participação das citocinas e das moléculas co-estimuladoras tanto na fase de indução como na fase efetora da doença, são fundamentais para a progressão da doença, levando assim a desmielinização dos tratos axonais que ocorre pela atividade fagocítica de células mononucleares ativadas e pela provável ação citotóxica, direta ou indireta, de moléculas efetoras solúveis como interferon γ (IFN- γ), linfotóxina α (LT α), fator de necrose tumoral α (TNF- α), óxido nítrico (NO), enzimas proteolíticas e radicais livres derivados do oxigênio, todos liberados por linfócitos CD4+ e macrófagos/micróglia

ativados (151). Neste sentido a aplicação da eletroacupuntura tanto com 20 ou 30 minutos de estímulo, demonstrou inibir a expressão das moléculas co-estimuladoras CD 80 e CD 86 nos linfócitos dos animais tratados, sugerindo um possível efeito imunomodulador da eletroacupuntura. Esses resultados são coerentes pois essas moléculas estão envolvidas na apresentação dos neuro antígenos e quanto menor a expressão das moléculas coestimuladoras, menor será a linfoproliferação das células T auto-reativa. Estes resultados estão de acordo com um trabalho recentemente publicado que mostra que a Acupuntura reduz a gravidade da EAE (152). Contudo, ainda não foi possível precisar qual o mecanismo de ação exato da eletroacupuntura como imunomodulador. Para isso estudos adicionais são necessários.

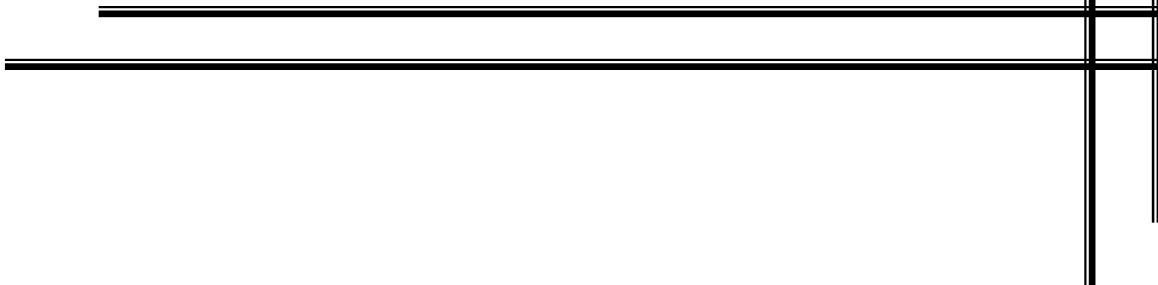
Há uma série de limitações nos estudos que realizamos, como por exemplo; no estudo clínico o tempo de aplicação da técnica não foi maior do que seis meses, o tempo é questionável em função de que mudanças perceptíveis pela EDSS podem ser detectáveis apenas após os seis meses de tratamento.

Apesar das limitações, este estudo representa uma das primeiras tentativas de avaliar rigorosamente a aplicação de uma técnica milenar como Acupuntura baseada em padrões médicos ocidentais para indivíduos com EM do tipo surto-remissão em uso de imunomoduladores. As opções de tratamento na EM são limitadas e intervenções que reduzam os sintomas e melhorem a qualidade de vida são necessárias.

V – CONCLUSÕES

1. Os resultados do estudo clínico fornecem evidências de que a eletroacupuntura pode melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes com esclerose múltipla.
2. Ainda nos resultados do estudo clínico observamos que acupuntura é um método efetivo no tratamento da dor manifestada pelos pacientes com EM.
3. Os resultados observados no estudo experimental sugerem que a eletroacupuntura modifica a resposta do sistema imunológico.

VI – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Baldry PE. Acupuncture, Trigger Points and Musculoskeletal Pain. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994.
2. Brockhaus A, Elger CE. Hypalgesic efficacy of acupuncture on experimental pain in man. Comparison of laser acupuncture and needle acupuncture. Pain. 1990; 43(2): 181-185.
3. Ernst E. Acupuncture a critical analysis. J Intern Med. 2006; 259(2): 125-137.
4. Ramey D, Buell PD. A true history of acupuncture. Focus Altern Complement Ther. 2004; 9: 269-273.
5. Huang KC. Acupuncture: The Past and the Present. New York: Vantage; 1996.
6. Ma KW. The roots and development of Chinese acupuncture: from prehistory to early 20th century. Acupunct Med. 1992; 10(Suppl): 92-99.
7. Epler D. Bloodletting in early Chinese medicine and its relation to the origin of acupuncture. Bull Hist Med. 1980; 54: 357-367.
8. Basser S. Acupuncture: a history. Sci Rev Altern Med. 1999; 3: 34-41
9. Dorfer L, Moser M, Spindler K, Bahr F, Egarter-Vigl E, Dohr G. 5200-year-old acupuncture in central Europe? Science. 1998; 282(5387): 242-243.
10. Dorfer L, Moser M, Bahr F, et al. A medical report from the Stone Age? Lancet. 1999; 354: 1023-1025.
11. Kavoussi B. Chinese Medicine: A Cognitive and Epistemological Review. eCAM advance access published on April 11, 2007, DOI 10.1093.
12. Needham JL. Science and civilization in China (1954–2000), Vols. II, VI. Cambridge Univ. Press, Cambridge, UK.
13. Temple R. The genius of China: 3,000 years of science, discovery and invention. New York: Simon and Schuster; 1986.
14. Wen TS (1998). Acupuntura Clássica Chinesa. Cultrix, São Paulo.

15. Ross J (1994). *Sistemas de Órgãos e Vísceras da Medicina Tradicional Chinesa*. Roca, São Paulo.
16. Lu GD, Needham J. *Celestial lancets: a history and rationale of acupuncture and moxibustion*. Cambridge: Cambridge University Press; 1980.
17. Reston J. Now, about my operation in Peking. *The NY Times*, (1971) July 26.
18. Reston J. *Deadline*. New York: Random House; 1991.
19. National Institutes of Health. *Acupuncture. NIH Consensus Statement*. 1997; 15(5): 134.
20. Stux G, Berman B, Pomeranz B. *Basics of acupuncture*. Berlin: Springer; 2003.
21. Menzato Filho L, Urban P. *Acupuntura no III millenium*. 1997 Navegar, São Paulo.
22. Melzack R, Wall PD. On nature of cutaneous sensory mechanisms. *Brain*. 1962; 85: 331.
23. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965; 150: 171-179.
24. Ehrenpreis S. Modification of endorphinergic and other neurotransmitter systems: effect on acupuncture analgesia. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Res Int J*, 1989; 14: 277- 8 (Abstrat of International Symposium).
25. Sakie B, Kojic L, Jankovic BD, Skokljjevic A. Electro-acupuncture modifies humoral immune response in the rat. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Res Int J*. 1989; 14:15-20.
26. Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blockade of acupuncture analgesia: endorphin implicated. *Life Sci*. 1976; 19: 1757-1762.
27. Zhou ZF, Du MY, Wu WY, Jiang Y, Han JS. Effect of intracerebral microinjection of naloxone on acupuncture- and morphineanalgesia in the rabbit. *Sci Sin*. 1981; 24: 1166-1178.

28. Stux G, Hammerschlag R. Clinical Acupuncture Scientific Basis. Berlin: Springer-Verlag; 2001.
29. Ulett GA, Han S, Han JS. Electroacupuncture: mechanisms and clinical application. *Biol Psychiatry*. 1998; 44(2): 129-138.
30. Ulett GA, Han S. The Biology of Acupuncture. St Louis, MO: Warren H. Green; 2002.
31. Hing - Gwan K & Nelson Robertson E. The Mechanism of Acupuncture Analgesia: Review and Update. *Am J Acupun*. 1997; 25: 4.261-81.
32. Fauve RM, Fontan E, Hevin MB, Saklani H, Parker F. Remote effects of inflammation on non-specific immunity. *Immunol Lett*. 1987; 16(3-4): 199-203.
33. Fauve RM. Endogenous counterinflammation and immunostimulation [in French]. *Pathol Biol (Paris)*. 1987; 35(2): 190-194.
34. Sternberg EM. Neural-immune interactions in health and disease. *J Clin Invest*. 1997; 100(11): 2641-2647.
35. Blalock JE. The immune system as the sixth sense. *J Intern Med*. 2005; 257(2): 126-138.
36. Tracey KJ. Fatal Sequence: The Killer Within. New York: Dana Press; 2005.
37. Matthay MA, Ware LB. Can nicotine treat sepsis? *Nat Med*. 2004; 10(11): 1161-1162.
38. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002; 420: 853-859.
39. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med*. 2003; 9(5-8): 125-134.
40. Pavlov VA, Tracey KJ. Neural regulators of innate immune responses and inflammation. *Cell Mol Life Sci*. 2004; 61(18): 2322-2331.

41. Gallowitsch-Puerta M, Tracey KJ. Immunologic role of the cholinergic anti-inflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine alpha 7 receptor. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1062: 209-219.
42. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest.* 2007; 117(2): 289-296.
43. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature.* 2000; 405(6785): 458-462.
44. de Jonge WJ, van der Zanden EP, The FO, Bijlsma MF, et al. Stimulation of the vagus nerve attenuates macrophage activation by activating the Jak2-STAT3 signaling pathway. *Nat Immunol.* 2005; 6: 844-51.
45. Metz CN, Tracey KJ. It takes nerve to dampen inflammation. *Nat Immunol.* 2005; 6(8): 756-757.
46. Pavlov VA, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway. *Brain Behav Immun.* 2005; 19(6): 493-499.
47. Czura CJ, Tracey KJ. Autonomic neural regulation of immunity. *J Intern Med.* 2005; 257(2): 156-166.
48. Libert C. Inflammation: a nervous connection. *Nature.* 2003; 421(6921): 328-32.
49. Andersson A, Isaksson M, Wefer J, Norling A, Flores-Morales A, Rorsman F, Kämpe O, Harris RA, Lobell A. Impaired autoimmune T helper 17 cell responses following DNA vaccination against rat experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One.* 2008; 3(11): e3682.
50. Floto RA, Smith KG. The vagus nerve, macrophages, and nicotine. *Lancet.* 2003; 361(9363): 1069-1070.
51. Deadman P, Baker K, Al-Khafaji M. *A Manual of Acupuncture.* Oxfordshire, UK: JCM; 1998.
52. Matsumoto T. *Acupuncture for Physicians.* Springfield, IL: Charles C Thomas; 1974.

53. Noguchi E, Hayashi H. Increases in gastric acidity in response to electroacupuncture stimulation of the hindlimb of anesthetized rats. *Jpn J Physiol.* 1996; 46(1): 53-58.21.
54. Cho ZH, Chung SC, Jones JP, Park JB, Park HJ, Lee HJ, Wong EK, Min BI. New findings of the correlation between acupoints and corresponding brain cortices using functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998; 95(5): 2670–2673.
55. Li G, Cheung RT, Ma QY, Yang ES. Visual cortical activations on fMRI upon stimulation of the vision-implicated acupoints. *NeuroReport.* 2003; 14: 669–673.
56. Kong J, Kaptuchuk TJ, Polich G, Kirsch I, et al. An fMRI study on the interaction and dissociation between expectation of pain relief and acupuncture treatment. *NeuroImaging.* 2009; 47: 1066–1076.
57. Li G, Yang ES. An fMRI study of acupuncture-induced brain activation of aphasia stroke patients. *Complement Ther Med.* 2011; 195: 549–559.
58. Langevin H, et al. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *FASEB J.* 2001; 15: 2275–2282.
59. Langevin H, et al. Tissue displacements during acupuncture using ultrasound elastography techniques. *Ultrasound Med Biol.* 2004; 30: 1173–1183.
60. Goldman N, Chen M, Fujita T, Xu Q, Peng W, et al. Adenosine A1 receptors mediate local anti-nociceptive effects of acupuncture. *Nat Neurosci.* 2010; 13(7):883-888.
61. Nishijo K, Mori H. Scientific approach for acupuncture. *J Japanm Soc Acupun.* 1995; 45: (3)177-91.
62. Tanaka TH. Possibilities for Optimizing Acupuncture Treatment Results Through Synchronization with Somatic State: an examination of Autonomic Response to superficial needling during Exhlation. *Am J Acupun.* 1996; 24: (4) 233-9.
63. Sakie B, Kojic L, Jankovic BD, Skokljev A. Electro-acupuncture modifies humoral immune response in the rat. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Res Int J.* 1989; 14: 115-20.

64. Liu W & Zao J. Relationship between acupuncture induced immunity and the regulation of central neurotransmitter in the rabbit: The influence of NDR stimulation on acupuncture regulation of immune function in rabbit. *Acupuncture & Electro-Therapeutics Res Int J.* 1989; 14: 197-203.
65. Chang Daoxi. Acupuncture and Moxibustion treatment for several acute inflammation. *Journal Traditional Chinese Medicine.* 1958; 7: 18-20.
66. Conforti M et al. Acupuncture et defences immunitaires. *Lyon mediterrane medical.* 1985; 21(15): 10153-5.
67. Rogers P. Les effets de l'acupuncture sur les systemes de defense de l'organisme. *Ver d'acupuncture veterinaire.* 1983; 15.
68. Yang Mabel et al. Acupuncture, natural killer cell activity and immunoglobulin levels. 2o Congreso Mundial de Acupuntura y Moxibustión. 1990; 101, Paris.
69. O'Connor Bensky. Un Resumen de la Investigacion Relativa a los Efectos de la Acupuntura. *Revista de Medicina Holística.* 1991; 27.
70. Kavoussi B, Ross E. The Neuroimmune Basis of Anti-inflammatory Acupuncture. *Integrative Cancer Therapies.* 2007; 6 (3): 251-257.
71. Tirgoviste CI. Anatomic and functional particularities of skin areas used in acupuncture. *American Journal of Acupuncture.* 1975; 3: 199-206.
72. Wei LY & Hodson C. Nerve transmission and acupuncture mechanisms. *American Journal of Acupuncture.* 1977; 5: 69-83.
73. Lin MT, Liv GG, Soong JJ, Chern YF & Wu KM. Effects of stimulation of acupuncture loci Ta-Chuei (GO-14), Nei-Kuan (EH-6) and Tsu san-Li (St-36) on thermoregulatory function of normal adults. *American Journal of Chinese Medicine.* 1979; 7: 324-332.
74. Zong-xiang Z. Reserch advances in the electrical specificity of meridians and acupuncture points. *American Journal of Acupuncture.* 1981; 9: 203-216.
75. Sekhan MS & Khatri HL. Acupuncture Channels – myth or reality? *Chinese Medical Journal,* 95: 912-914.

76. Wong WH, Brayton D. The physiology of acupuncture: Effects of acupuncture on peripheral circulation. *Am J Acupun.* 1982; 10: 59-63.
77. Wu DZ. Acupuncture and neurophysiology. *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 1990; 92: 13-25.
78. Bing Z, Villanueva L, Bars DL. Acupuncture evoked responses of sub-nucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla. *Neuroscience.* 1991; 44: 693-703.
79. Anderson S. The functional back-ground in acupuncture effects. *Scandinavian Journal of Rehabilitation Medicine.* 1993; 29 (Suppl): 31-60.
80. Yamamura Y. *Acupuntura-Tradicional: a Arte de Inserir.* 2001; 2o edn. Roca, São Paulo.
81. Han JS, Ho YS. Global trends and performances of acupuncture research. *Neruosci Biobehav Rev.* 2011; 35: 680–687.
82. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008; 85:355–375.
83. Han JS. Effect of intracerebral microinjection of naloxone on acupuncture- and morphineanalgesia in the rabbit. *Sci Sin.* 1981; 24: 1166-1178.
84. Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1982; 22: 91-104.
85. Mayer DJ, Price DD, Raffii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxone. *Brain Res.* 1977; 121: 368–372.
86. Pomeranz B, Chiu D. Naloxone blocks acupuncture analgesia and causes hyperalgesia: endorphin is implicated. *Life Sci* 1976; 19: 1757-1762.
87. Milburn MP. Bioelectromagnetics: Implications for Oriental Medicine and Acupuncture. *Am J Acupun.* 1995; 23: (1)53-61.
88. Guimarães CM, Pinge MCM, Yamamura Y & Mello LEAM. Effects of acupuncture on behavioral, cardiovascular and hormonal responses in restraint-

- stressed Wistar rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 1997; 30: 1445-1450.
89. Molsberger AF, Mau J, Pawelec DB, Winkler J. Does acupuncture improve the orthopedic management of chronic low back pain – a randomized, blinded, controlled trial with 3 months follow up. Pain 2002; 99: 579–87.
90. Röschke J, Wolf Ch, Müller MJ et al. The benefit from whole body acupuncture in major depression. J Affect Disord 2000; 57: 73–81.
91. Spence DW, Kayumov L, Chen A et al. Acupuncture increases nocturnal melatonin secretion and reduces insomnia and anxiety: a preliminary report. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2004; 16: 19–28.
92. Honjo H, Naya Y, Ukimura O, Kojima M, Miki T. Acupuncture on clinical symptoms and urodynamic measurements in spinal-cord-injured patients with detrusor hyperreflexia. Urol Int 2000; 65: 190–95.
93. Paterson C, Britten N. Acupuncture for people with chronic illness: combining qualitative and quantitative outcome assessment. J Altern Complement Med 2003; 9(5): 671–81.
94. Ross J. Combinação dos Pontos de Acupuntura: A Chave para o Exito Clínico. 2003; Roca, São Paulo.
95. Charcot J. - Comptes rendus des séances et mémoires lus à la société de Biologie. 1868a.
96. Charcot J. - Histologie de la sclérose en plaque. Gazette des Hôpitaux. 1868b; 41: 554–566.
97. Charcot J. - Lectures on the diseases of the nervous system. The New Sydenham Society London, United Kingdom. 1877; 157–222.
98. NINDS - National Institute of Neurological Disorders and Stroke OFFICE OF COMMUNICATIONS AND PUBLIC LIAISON. - Esclerosis Múltiple: Esperanza en la Investigación 2003.
99. Compston A, Coles A. Multiple Sclerosis. Lancet. 2008; (25)372: 1502-17.

100. Steinman L. Multiple sclerosis: a coordinated immunological attack against myelin in the central nervous system. *Cell*. 1996; 85(3): 299-302.
101. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron*. 2006; 52(1): 61-76.
102. Hafler DA, Slavik JM, Anderson DE, O'Connor KC, De Jager P, Baecher-Allan C. Multiple sclerosis. *Immunol Rev*. 2005; 204: 208-31.
103. Stadelmann C. Multiple sclerosis as a neurodegenerative disease: pathology, mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Neurol*. 2011; 24(3): 224-9.
104. Lider O, Santos LM, Lee CS, Higgins PJ, Weiner HL. Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by oral administration of myelin basic protein. II. Suppression of disease and in vitro immune responses is mediated by antigen-specific CD8+ T lymphocytes. *J Immunol*. 1989; 142(3): 748-52.
105. Ota K, Matsui M, Milford EL, Mackin GA, Weiner HL, Hafler DA. T-cell recognition of an immunodominant myelin basic protein epitope in multiple sclerosis. *Nature*. 1990; 346(6280): 183-7.
106. Hallal-Longo DE, Mirandola SR, Oliveira EC, Farias AS, Pereira FG, Metze IL, Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1982; 22: 91-104.
107. Mirandola SR, Hallal DE, Farias AS, Oliveira EC, Brandão CO, Ruocco HH, Damasceno BP, Santos LM. Interferon-beta modifies the peripheral blood cell cytokine secretion in patients with multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol*. 2009; 9(7-8): 824-30.
108. Comi G. Treatment of multiple sclerosis: role of natalizumab. *Neurol Sci*. 2009; Suppl 2: S155-8.
109. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M, Weiner HL, Kuchroo VK. Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*. 2006; 441(7090): 235-8.

110. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*. 2008; 453(7198): 1051-7.
111. Sakaguchi S, Sakaguchi N. Regulatory T cells in immunologic self-tolerance and autoimmune disease. *Int Rev Immunol*. 2005; 24(3-4): 211-26.
112. Andersson J, Tran DQ, Pesu M, Davidson TS, Ramsey H, O'Shea JJ, Shevach EM. CD4+ FoxP3+ regulatory T cells confer infectious tolerance in a TGF-beta-dependent manner. *J Exp Med*. 2008; 205(9): 1975-81.
113. Walther EU, Hohlfeld R. Multiple sclerosis: side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology*. 1999; 53(8): 1622-7.
114. Rudick RA, Simonian NA, Alam JA, Campion M, Scaramucci JO, Jones W, Coats ME, Goodkin DE, Weinstock-Guttman B, Herndon RM, Mass MK, Richert JR, Salazar AM, Munschauer FE 3rd, Cookfair DL, Simon JH, Jacobs LD. Incidence and significance of neutralizing antibodies to interferon beta-1a in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) *Neurology*. 1998; 50(5): 1266-72.
115. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res*. 1993; 2(2): 153-9.
116. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. TheWHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998; 28(3): 551-8.
117. Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 1992; 49: 1237-42.
118. Olascoaga J. Calidad de vida y esclerosis múltiple. *Rev Neurol* 2010; 51: 279-88.
119. Baxter AG. The origin and application of experimental autoimmune encephalomyelitis. *Nat Rev Immunol*. 2007; 7(11): 904-12.

120. Mix E, Meyer-Rienecker H, Zettl UK. Animal models of multiple sclerosis for the development and validation of novel therapies - potential and limitations. *J Neurol.* 2008; 255 Suppl 6: 7-14.
121. Santos LM, al-Sabbagh A, Londono A, Weiner HL. Oral tolerance to myelin basic protein induces regulatory TGF-beta-secreting T cells in Peyer's patches of SJL mice. *Cell Immunol.* 1994; 157(2): 439-47.
122. Ben-Nun A, Cohen IR. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) mediated by T cell lines: process of selection of lines and characterization of the cells. *J Immunol.* 1982; 129(1): 303-8.
123. Holoshitz J, Frenkel A, Ben-Nun A, Cohen IR. Autoimmune encephalomyelitis (EAE) mediated or prevented by T lymphocyte lines directed against diverse antigenic determinants of myelin basic protein. Vaccination is determinant specific. *J Immunol.* 1983; 131(6): 2810-3.
124. Khoury SJ, Hancock WW, Weiner HL. Oral tolerance to myelin basic protein and natural recovery from experimental autoimmune encephalomyelitis are associated with downregulation of inflammatory cytokines and differential upregulation of transforming growth factor beta, interleukin 4, and prostaglandin E expression in the brain. *J Exp Med.* 1992; 176(5): 1355-64.
125. Kuchroo VK, Martin CA, Greer JM, Ju ST, Sobel RA, Dorf ME. Cytokines and adhesion molecules contribute to the ability of myelin proteolipid protein-specific T cell clones to mediate experimental allergic encephalomyelitis. *J Immunol.* 1993; 151(8): 4371-82.
126. Farias AS, de la Hoz C, Castro FR, Oliveira EC, Ribeiro dos Reis JR, Silva JS, Langone F, Santos LM. Nitric oxide and TNFalpha effects in experimental autoimmune encephalomyelitis demyelination. *Neuroimmunomodulation.* 2007; 14(1): 32-8.
127. Panitch HS, Hirsch RL, Schindler J, Johnson KP. Treatment of multiple sclerosis with gamma interferon: exacerbations associated with activation of the immune system. *Neurology.* 1987; 37(7): 1097-102.

128. Segal BM, Shevach EM. IL-12 unmasks latent autoimmune disease in resistant mice. *J Exp Med*. 1996; 184(2): 771-5.
129. Heremans H, Dillen C, Groenen M, Martens E, Billiau A. Chronic relapsing experimental autoimmune encephalomyelitis (CREAE) in mice: enhancement by monoclonal antibodies against interferon-gamma. *Eur J Immunol*. 1996; 26(10): 2393-8.
130. Ferber IA, Brocke S, Taylor-Edwards C, Ridgway W, Dinisco C, Steinman L, Dalton D, Fathman CG. Mice with a disrupted IFN-gamma gene are susceptible to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE). *J Immunol*. 1996;156(1): 5-7.
131. Willenborg DO, Fordham S, Bernard CC, Cowden WB, Ramshaw IA. IFN-gamma plays a critical down-regulatory role in the induction and effector phase of myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 1996;157(8): 3223-7.
132. Murugaiyan G, Mittal A, Weiner HL. Increased osteopontin expression in dendritic cells amplifies IL-17 production by CD4+ T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis and in multiple sclerosis. *J Immunol*. 2008; 181(11): 7480-8.
133. Thakker P, Leach MW, Kuang W, Benoit SE, Leonard JP, Marusic S. IL-23 is critical in the induction but not in the effector phase of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 2007; 178(4): 2589-98.
134. Ouyang W, Valdez P. IL-22 in mucosal immunity. *Mucosal Immunol*. 2008; 1(5): 335-8.
135. Fitzgerald DC, Zhang GX, El-Behi M, Fonseca-Kelly Z, Li H, Yu S, Saris CJ, Gran B, Ciric B, Rostami A. Suppression of autoimmune inflammation of the central nervous system by interleukin 10 secreted by interleukin 27-stimulated T cells. *Nat Immunol*. 2007; 8(12): 1372-9.
136. Korn T, Reddy J, Gao W, Bettelli E, Awasthi A, Petersen TR, Bäckström BT, Sobel RA, Wucherpfennig KW, Strom TB, Oukka M, Kuchroo VK. Myelin-specific

- regulatory T cells accumulate in the CNS but fail to control autoimmune inflammation. *Nat Med.* 2007; 13(4): 423-31.
137. Bermejo PE, Oreja-Guevara C, Díez-Tejedor E. El dolor en la esclerosis múltiple: prevalencia, mecanismos, tipos y tratamiento. *Rev Neurol.* 2010; 50: 101-8.
138. Osborne TL, Jensen MP, Ehde DM, Hanley MA, Kraft G. Psychosocial factors associated with pain intensity, pain-related interference, and psychological functioning in persons with multiple sclerosis and pain. *Pain.* 2007; 127(1-2): 52-62.
139. Kalia LV, O'Connor PW. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2005; 11(3): 322-7.
140. Ehde DM, Osborne TL, Hanley MA, Jensen MP, Kraft GH. The scope and nature of pain in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006; 12(5): 629-38.
141. Svendsen KB, Jensen TS, Hansen HJ, Bach FW. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain.* 2005; 114(3): 473-81.
142. Zhao ZQ. Neural mechanism underlying acupuncture analgesia. *Prog Neurobiol.* 2008; 85: 355–375.
143. Han JS, Ho YS. Global trends and performances of acupuncture research. *Neurosci Biobehav Rev.* 2011; 35: 680–687.
144. Han JS, Terenius L. Neurochemical basis of acupuncture analgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1982; 22: 91–104.
145. Marx JL. Analgesia: how the body inhibits pain perception. *Science.* 1977; 196: 471.
146. Mayer DJ, Price DD, Raffii A. Antagonism of acupuncture analgesia in man by the narcotic antagonist naloxine. *Brain Res.* 1977; 121: 368–372.
147. Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci.* 2002; 205(1): 51-8.

148. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, Janardhan V, Dubey N, Kinkel PR. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler.* 2000; 6(3):181-5.
149. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. *J Neurol Sci.* 2009; 277(1): 37-41.
150. Tsunoda I, Fujinami R. Two models for multiple sclerosis: experimental allergic encephalomyelitis and Theiler's murine encephalomyelitis virus. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1996; 55: 673-686.
151. Miller SD, Shevach EM. Immunoregulation of experimental autoimmune encephalomyelitis: editorial overview. *Res Immunol.* 1998; 149: 753-759.
152. Liu YM, Liu XJ, Bai SS, Mu LL, Kong QF, Sun B, Wang DD, Wang JH, Shu S, Wang GY, Li HL. The effect of electroacupuncture on T cell responses in rats with experimental autoimmune encephalitis. *J Neuroimmunol.* 2010; 220(1-2): 25-33.

VII – ANEXOS

**ANEXO 1 – ESTUDO QUE FUNDAMENTO A PESQUISA CLÍNICA
APRESENTADO NO CONGRESSO AMERICANO DE NEUROLOGIA – *Hawaii*,
*Abril 2011***

Title: Eletroacupuncture Reduces the Severity of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis by Modulating Immune Response

Abstract

Background: Acupuncture is ancient technique therapy of traditional Chinese medicine that is popular in the United States and many Asian countries and is used as an adjuvant therapy to some inflammatory illnesses such as rheumatoid arthritis and asthma. Multiple sclerosis is a chronic autoimmune inflammatory disease of the central nervous system, characterized by the infiltration of auto reactive T lymphocytes in this compartment, with destruction of myelin and loss of oligodendrocytes. Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) is a useful animal model for studying human multiple sclerosis. Some studies suggest the use of the Acupuncture as an adjuvant therapy for autoimmune diseases.

Design/Methods: Experimental animals were divided into three groups: with EAE untreated, with EAE treated during 20 min and with EAE treated during 30 min. After 8 days of treatment, the mitogeninduced proliferative response of lymphocytes, the expression of CD80 and CD86 molecules were evaluated, and the expression anti and pro-inflammatory cytokines were evaluated.

Results: Eletroacupuncture reduces significantly ($p < 0.05$) the severity of EAE. This reduction of the disease is accompanied by a significant decrease in the expression of co-stimulators molecule CD80 and CD86 the proliferative response of autoreactive T lymphocytes with no modification in the expression of anti and pro-inflammatory cytokines.

Conclusions: The results suggest that the Electroacupuncture modified the immune system, although additional studies are necessary to establish the beneficial effect of the acupuncture in the autoimmune diseases.

INTRODUCTION

Experimental autoimmune (or allergic) encephalomyelitis (EAE) is a recurrent, paralyzing inflammatory disease of the central nervous system that also comprises autoimmune components. The disease has been widely used as an experimental model for the human counterpart multiple sclerosis (MS), which is the most diffuse demyelinating autoimmune-inflammatory human disease (Pender and Sears, 1984; Raine, 1984).

Acupuncture is ancient technique therapy of traditional Chinese medicine that is popular in the United States and many Asian countries. It consists of inserting needles at various skin depths into specific points, the so-called acupoint, according to ancient oriental medical theory, and stimulating them manually or with a low-voltage electrical current (Electroacupuncture). (Moon-Baik et al., 2004).

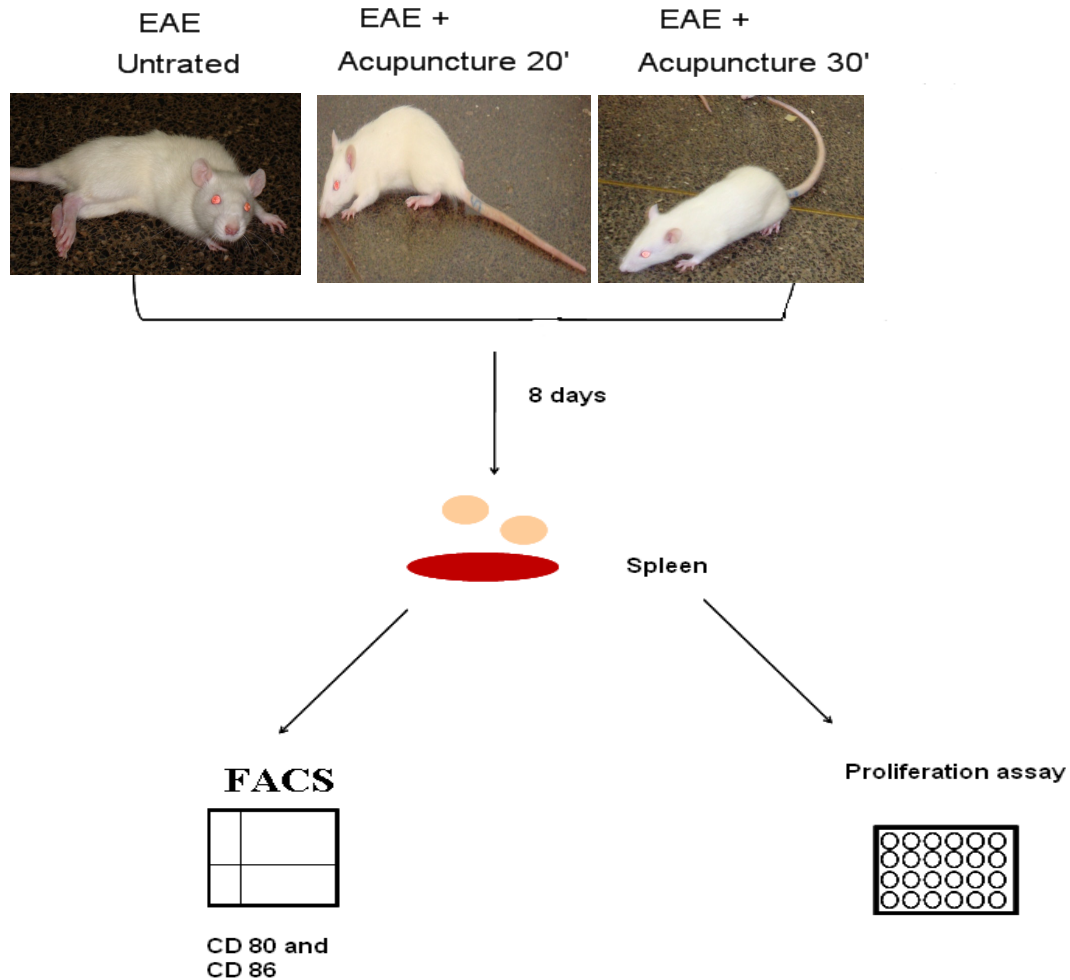
Acupuncture is an alternative therapy for inflammatory illnesses such as rheumatoid arthritis, asthma and a variety of chronic conditions (Joos et al., 2000). In addition to the analgesic effect of acupuncture, an increasing number of studies have demonstrated that acupuncture treatment can control autonomic nerve system (ANS) functions such as blood pressure regulation, sphincter Oddi relaxation, and immune modulation (Kim, 2001; Sato et al., 1996). Functional magnetic resonance imaging has also demonstrated that acupuncture treatment directly increases brain activity, especially in the region of the hypothalamus (Chiu et al., 2001, 2003). This suggests that acupuncture treatment modulates various brain functions in the area of the hypothalamus, which is itself a center for descending pain-control and endocrine-immune modulation.

Some studies suggest the use of the acupuncture as an adjuvant therapy for autoimmune diseases (Kavoussi and Ross, 2007).

OBJECTIVES

In this study we evaluated the effect of Electroacupuncture in acupoint Zusanli (ST36) and Sanyinjiao (SP6) in the immune response of rats with Experimental allergic encephalomyelitis (EAE).

METHODS



RESULTS

It was detected a significant decrease in the expression of co-stimulators molecules CD80 and CD86, as well as a proliferative response of lymphocytes in the treated group. The EAE onset was delayed in the treated subjects, and the recovery of the treated animals was faster in comparison with untreated group

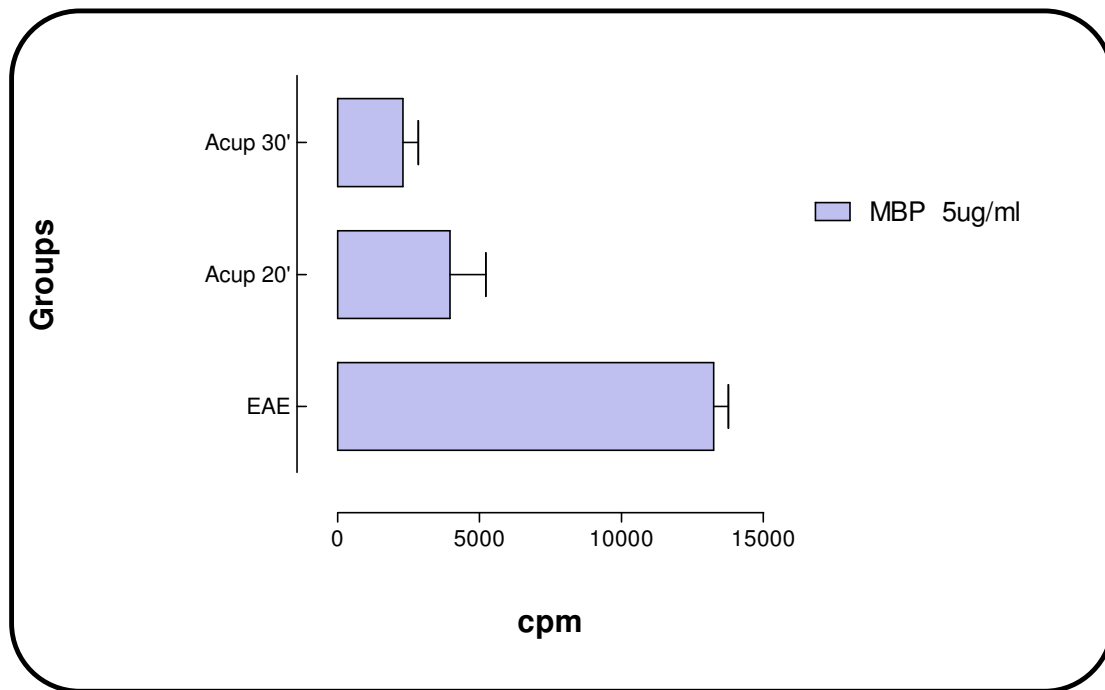


Figure 1. Proliferative response of Spleen cells stimulated with MBP from diferentes groups of treated rats or not treated with Electroacupuncture.

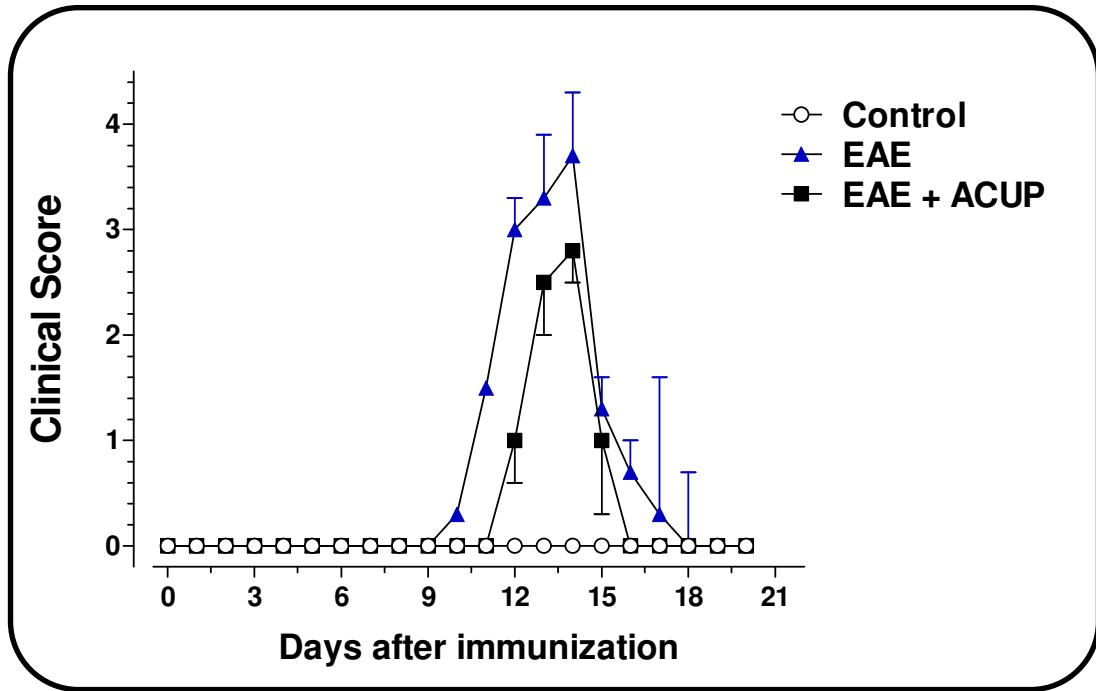


Figure 2. Effect of in vivo administration of Electroacupunture on clinical evolution of EAE.

Groups

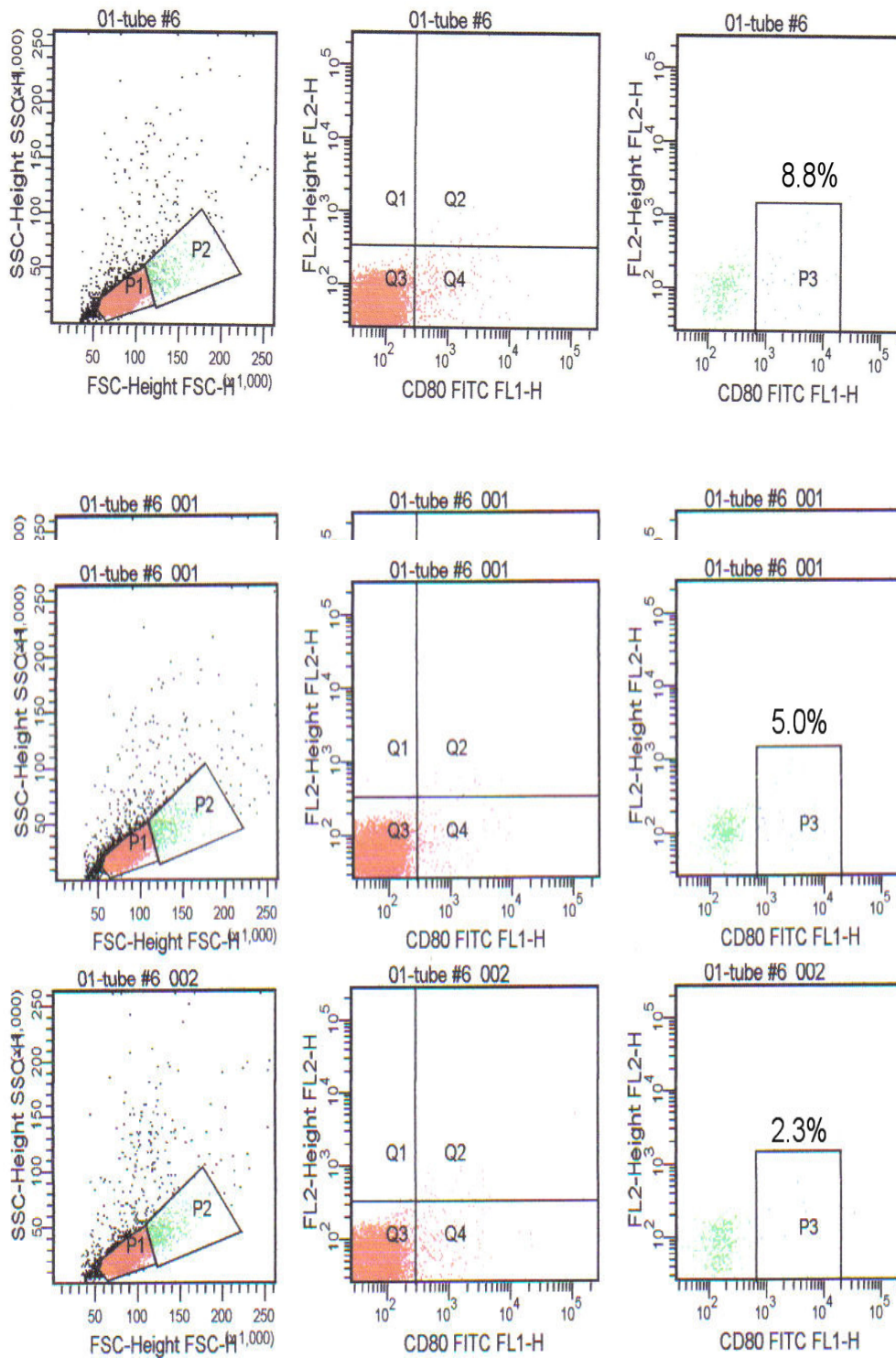


Figure 3. CD 80 co-stimulatory molecule expression on lymphocytes from treated rats or not treated with Electroacupuncture.

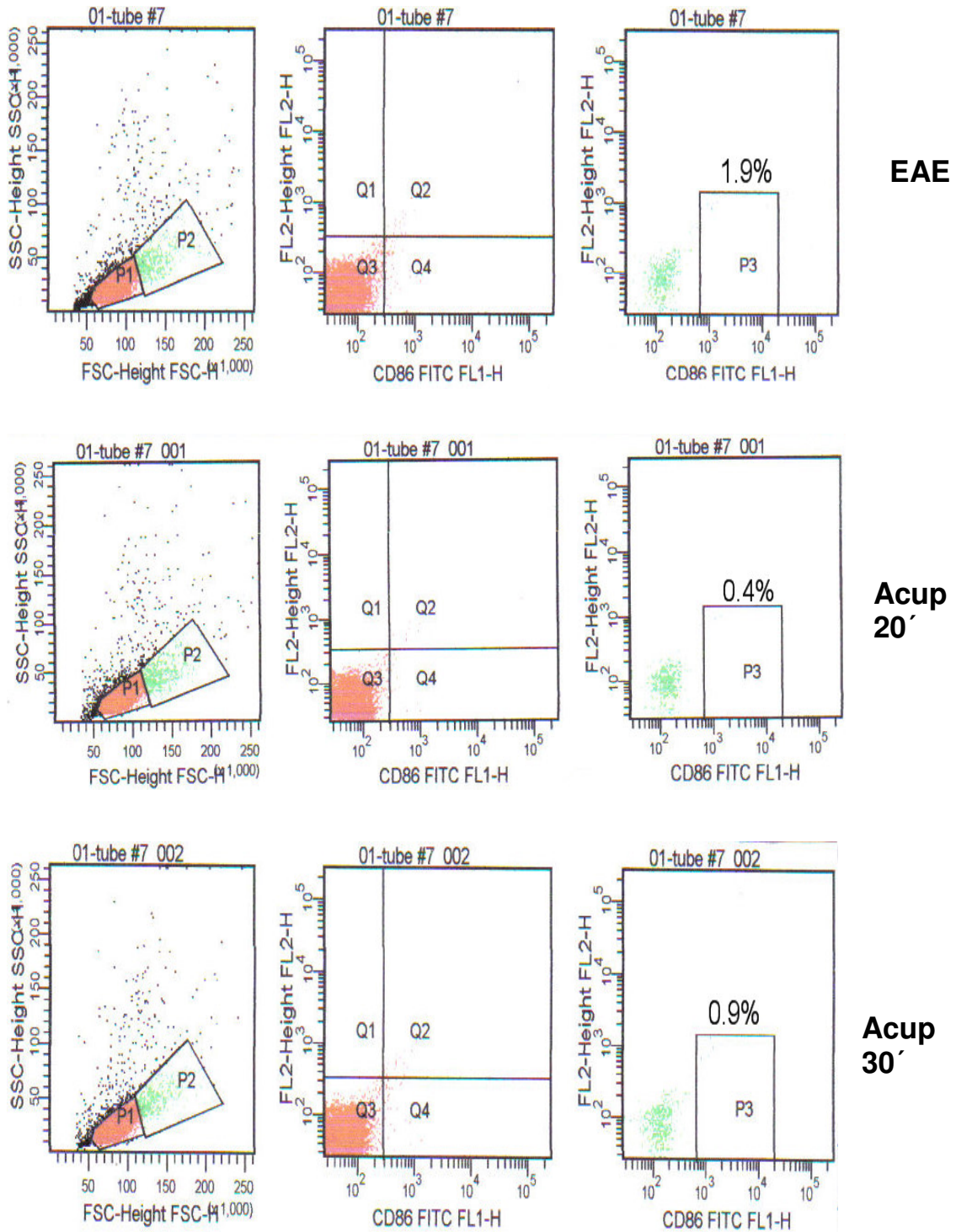


Figure 4. CD 86 co-stimulatory molecule expression on lymphocytes from treated rats or not treated with Electroacupuncture.

CONCLUSION

The results suggest that Electroacupuncture modifies the immune system, although additional studies are necessary to establish the beneficial effects of acupuncture in autoimmune diseases.

ANEXO 2 - ESCORE DETERMINAÇÃO FUNCIONAL DA QUALIDADE DE VIDA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Determinação funcional da qualidade de vida na Esclerose múltipla (DEFU).

	Nunca	Um pouco	Às vezes	Muitas vezes	Sempre
Mobilidade					
1. Tenho problemas, devido a minha condição física, em manter minha família	0	1	2	3	4
2. Sou capaz de trabalhar mesmo em casa	0	1	2	3	4
3. Tenho problemas para andar	0	1	2	3	4
4. Tenho limitações na vida social	0	1	2	3	4
5. Minhas pernas são fortes	0	1	2	3	4
6. Tenho constrangimento em lugares públicos	0	1	2	3	4
7. Fiz planos por causa de minha doença	0	1	2	3	4
Escore parcial:	<hr/>				
Sintomas					
8. Tenho náuseas	0	1	2	3	4
9. Tenho dores	0	1	2	3	4
10. Sinto-me doente	0	1	2	3	4
11. Sinto-me fraco	0	1	2	3	4
12. Tenho dores nas juntas	0	1	2	3	4
13. Tenho dores de cabeça	0	1	2	3	4
14. Tenho dores musculares	0	1	2	3	4
Escore parcial:	<hr/>				
Estado emocional					
15. Estou triste	0	1	2	3	4
16. Estou perdendo a fé na luta contra minha doença	0	1	2	3	4
17. Sou capaz de curtir a vida	0	1	2	3	4
18. Sinto-me prisioneiro da minha doença	0	1	2	3	4
19. Estou deprimido por causa da minha situação	0	1	2	3	4
20. Sinto-me inútil	0	1	2	3	4
21. Sinto-me dominado pela doença	0	1	2	3	4
Escore parcial:	<hr/>				
Satisfação pessoal					
22. Meu trabalho mesmo em casa me satisfaz	0	1	2	3	4
23. Aceitei minha doença	0	1	2	3	4
24. Tenho prazer no que faço quando me divirto	0	1	2	3	4
25. Estou satisfeito com a minha qualidade de vida	0	1	2	3	4
26. Estou frustrado por causa da minha condição	0	1	2	3	4
27. Sinto um propósito na vida	0	1	2	3	4
28. Sinto-me motivado em realizar coisas	0	1	2	3	4
Escore parcial:	<hr/>				
Pensamento e fadiga					
29. Tenho perda de energia	0	1	2	3	4
30. Sinto-me cansado	0	1	2	3	4
31. Tenho dificuldade em iniciar tarefas por estar cansado	0	1	2	3	4
32. Tenho dificuldade em terminar tarefas por estar cansado	0	1	2	3	4
33. Preciso repousar durante o dia	0	1	2	3	4
34. Tenho dificuldade em lembrar das coisas	0	1	2	3	4
35. Tenho dificuldade em me concentrar	0	1	2	3	4
36. Meu raciocínio está lento	0	1	2	3	4
37. Tenho dificuldade em aprender novas tarefas	0	1	2	3	4
Escore parcial:	<hr/>				
Situação social e familiar					
38. Sinto-me distante dos amigos	0	1	2	3	4

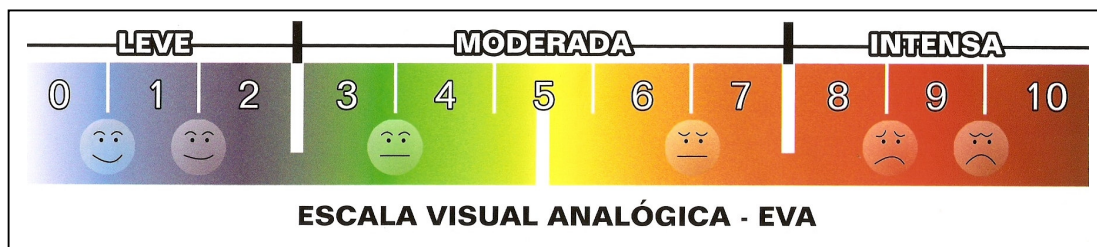
39. Tenho suporte emocional da família	0	1	2	3	4
40. Tenho suporte dos amigos e vizinhos	0	1	2	3	4
41. Minha família aceitou a doença	0	1	2	3	4
42. A comunicação da família a respeito da doença é pobre	0	1	2	3	4
43. Minha família tem dificuldades em reconhecer minha piora	0	1	2	3	4
44. Sinto-me excluído dos fatos	0	1	2	3	4
Escore parcial:	<hr/>				
Anexo					
45. Os efeitos colaterais me incomodam	0	1	2	3	4
46. Sou forçado a passar algum tempo na cama	0	1	2	3	4
47. Sinto-me junto ao parceiro	0	1	2	3	4
48. Tive contato sexual no último ano. Não...Sim... Se sim,estou satisfeito com minha vida sexual	0	1	2	3	4
49. A equipe médica é acessível às minhas dúvidas	0	1	2	3	4
50. Estou orgulhoso de como enfrento a doença	0	1	2	3	4
51. Sinto-me nervoso	0	1	2	3	4
52. Estou preocupado que minha doença piore	0	1	2	3	4
53. Estou dormindo bem	0	1	2	3	4
Escore parcial:	<hr/>				
Escore total:					

ANEXO 3 - Escala Expandida do Estado da Incapacidade (EDSS)

INTERPRETAÇÃO DOS SISTEMAS FUNCIONAIS E ESCALA DE EDSS	EDSS
Exame neurológico normal (todos SF grau 0; Grau 1 SF mental é aceitável)	0
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em 1 SF. (por ex.: sinal de Babinski ou diminuição da sensibilidade vibratória).	1
Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais de 1 SF.	1.5
Incapacidade mínima em 1 SF (1 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2.0
Incapacidade mínima em 2 SF (2 SF grau 2, outros 0 ou 1)	2.5
Incapacidade moderada em 1 SF (1 SF grau 3, outros 0 ou 1), ou incapacidade discreta em 3 ou 4 SF (3 ou 4 SF grau 2, outros 0 ou 1).	3.0
Pode caminhar a distância que quiser. Incapacidade moderada em 1 SF (grau 3) e 1 ou 2 SF grau 2; ou 2 SF grau 3; ou 5 SF grau 2 (outros 0 ou 1)	3.5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 500m. Auto-suficiente. (1 SF grau 4 (outros 0 ou 1), ou vários graus 3 ou menores)	4.0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 300m. Hábil para trabalhar todo o dia, podendo apresentar alguma limitação ou requerer mínima assistência. (1 SF grau 4 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam limites de estágios anteriores)	4.5
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 200m. Apresenta incapacidade que compromete as atividades diárias, (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)	5.0
Pode caminhar sem ajuda ou descanso até 100m. Incapacidade grave suficiente para impedir a realização das atividades diárias, (1 SF grau 5 - outros 0 ou 1 - ou combinação de graus menores que excedam especificações para o grau 4)	5.5
Auxílio intermitente ou unilateral constante (bengalas, muletas) para caminhar cerca de 100m com ou sem descanso (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)	6.0
Auxílio bilateral constante para caminhar 20m sem descanso, (combinações de SF com mais de 2 com grau 3)	6.5
Incapacidade para caminhar mais de 5m, mesmo com auxílio; uso de cadeira de rodas; capaz de entrar e sair da cadeira sem ajuda (combinações com mais de 1 SF grau 4; mais raramente, SF piramidal grau 5 isolado).	7.0
Não consegue dar mais do que alguns poucos passos, essencialmente restrito à cadeira de rodas; pode precisar de ajuda para entrar e sair da cadeira; não consegue permanecer na cadeira de rodas comum o dia inteiro (somente na motorizada). Combinações com mais de 1 SF grau 4.	7.5
Essencialmente confinado à cadeira de rodas ou à cama. Consegue se locomover com a cadeira de rodas, porém não consegue ficar fora da cama por muito tempo. Consegue realizar algumas funções de sua higiene e mantém o uso dos braços (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	8.0
Permanece na cama a maior parte do dia; consegue realizar algumas funções para cuidar de sua própria higiene e mantém algum uso dos braços (combinações, geralmente grau 4 em várias funções)	8.5
Acamado e incapacitado; consegue se comunicar e comer. Não realiza higiene própria (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9.0
Totalmente incapacitado; não consegue se comunicar efetivamente ou de comer/engolir (combinações, geralmente grau 4 em várias funções).	9.5
Morte devido envolvimento tronco ou falência respiratória; ou morte conseqüente longo tempo acamado no leito com pneumonia, sepsis, uremia ou falência respiratória.	10

SF- "sistemas funcionais" - piramidal, cerebelar, tronco, intestino, bexiga e sensoriais, cerebral, visual.

VIII - ANEXO 4 - Escala Visual Analógica (EVA)



IX - ANEXO 5 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1 - Nome do Projeto : “EFEITO DA ELETROACUPUNTURA NA QUALIDADE DE VIDA DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA RECORRENTE - REMITENTE”

2 - Responsável pela pesquisa : Juan Guzman Quispe Cabanillas.

3- Nome do Paciente :.....Idade.....RG
.....Endereço:.....HC:.....

4-Responsável pelo paciente:.....Idade.....

RG:.....Endereço:.....Grau de Parentesco :.....Prova documental:.....

5 - Justificativa e Objetivos :

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença muito sintomática, cujo tratamento com remédios ainda não é completamente satisfatório. Isto motivou a proposta desta pesquisa que quer mostrar se a acupuntura pode ajudar no tratamento dos pacientes com Esclerose Múltipla, seja melhorando os seus sintomas, seja melhorando o seu nível de bem estar e portanto sua qualidade de vida, seja melhorando os exames laboratoriais que justifique as melhoras referidas. O emprego da acupuntura no tratamento de pacientes com Esclerose Múltipla é antigo, mas não conforme queremos ver e provar .

6 - Descrição dos procedimentos: Para a pesquisa você não será internada(o) e nem fará nada além do uso habitual dos remédios prescritos no Ambulatório de EM, além da colheita de exames laboratoriais e o emprego da acupuntura. Esta é um procedimento onde se faz uso de agulhas em locais específicos com a finalidade de se atingir os objetivos acima. Os profissionais que aplicarão a acupuntura são experientes nesta técnica e especialistas no assunto. Para fins de melhora da dor em alguns locais, associado às agulhas será acoplado um eletrodo que dará pequenos choquinhos semelhantes a tremores e geralmente bem tolerados.

7 - Transtornos e Riscos: Você não correrá riscos desnecessários nesta pesquisa. A inserção das agulhas podem acompanhar de alguma dor que geralmente não é importante e é apenas no momento que a agulha penetra a pele e ou músculos. Durante o período que as agulhas ficam, cerca de 30 minutos, você não deverá sentir dor. Como as agulhas a ser usadas serão sempre descartáveis e estéreis, você não terá riscos de contaminação. Alias a acupuntura é um procedimento de baixo risco.

8 - Benefícios esperados: melhorar o seu tratamento, especialmente as suas dores e sinais inflamatórios, mas também trazer evidências que podem ser úteis para o tratamento de outros pacientes.

9 - Efeitos colaterais: você não tomará nenhum medicamento novo, que não seja os habitualmente usados para o tratamento da EM, daí você poderá ter os efeitos colaterais relativos ao uso destes medicamentos.

10 - Exames laboratoriais: você fará exames laboratoriais de praxe do ambulatório de EM.

11 - Procedimento alternativo: você fará sessões de acupuntura

12 - Questionamentos: Você tem o direito de perguntar o que quiser e toda e qualquer dúvida será respondida.

13 - Participação: você pode abandonar a pesquisa quando quiser, com ou sem motivos, mantendo o seu tratamento ambulatorial e/ou exames laboratoriais de praxe.

14 - Sigilo: todas as informações sobre sua doença e ou sintomas serão mantidas em completo sigilo, porém á sua disposição.

15 - Informação atualizada: a qualquer momento que surgir novas informações sobre sua doença em relação á pesquisa, esta ser-lhe-á repassada para que você saiba sempre o que é melhor para você.

16 - Equipe para o caso de necessidade :

Dr. Lucas Vilas Boas Magalhães, Telf: 35217372

Dr. Carlos Otavio Brandão, Telf:35217372

17 - Reclamação no Comitê de Ética em Pesquisa se necessário : 19 - 35218936
Campinas,.....de.....de.....

Responsável pela pesquisa

Paciente