



DOI: <http://dx.doi.org/10.18378/aab.v2i2.3737>

Edivaldo Ferreira Pacheco Filho^{1*}

Fernando Magno Bitú Magalhães²

Antônio Vitor Machado³

Rubenia de Oliveira Costa⁴

¹Mestrando em Sistemas Agroindustriais – UFCG – Universidade Federal de Campina Grande – Campus Pombal.

²Mestrando em Sistemas Agroindustriais – UFCG – Universidade Federal de Campina Grande – Campus Pombal.

³Dr. Sc., Professor Adjunto da Universidade Federal Rural do Semiárido – UFRSA, Mossoró-RN.

⁴ Mestranda em Sistemas Agroindustriais – UFCG – Universidade Federal de Campina Grande – Campus Pombal.

Autor Correspondente:

***E-mail: edimel@uol.com.br**

Palavras-chaves: Veneno, Membrana, Fármacos.

KEY WORDS: Poison, Membrane, Pharmaceuticals.

Recebido: 21/07/2014

Aceito: 10/12/2014

Apitoxina e sua Atividade Anti-inflamatória e Anti-nociceptiva

RESUMO

A apitoxina é o veneno utilizado pelas abelhas do gênero *Apis* para sua proteção e defesa contra inúmeros inimigos naturais. Sua composição é complexa e consiste em uma mistura de enzimas (Fosfalipase A2 e Hialorunidade) peptídeos (Melitina, Apamina e Peptídeo MCD), amins (Histamina, Dopamina e Noradrenalina) carboidratos e lipídios, uma vez inoculada a apitoxina desencadeará uma série de reações biológicas na membrana, que variam de acordo com a diversidade bioquímica de seus constituintes. No cenário atual, a produção de apitoxina constitui uma atividade diferenciada dentro da apicultura, com grande potencial para o mercado farmacêutico, pela capacidade de se produzir inúmeros fármacos. Neste trabalho, daremos atenção especial à produção e coleta da apitoxina, abordando a sua composição química, propriedades farmacológicas e suas atividades terapêuticas, focadas na sua ação anti-inflamatória e anti-nociceptiva.

Apitoxin and its Anti-inflammatory activity and anti-nociceptive

ABSTRACT

The bee venom is the poison used by bees of the genus *Apis* for their protection and defense against numerous natural enemies. Its composition is complex and consists of a mixture of enzymes (Fosfalipase A2 and Hialorunidade) peptides (Melittin, Apamin, and Peptide MCD), amines (histamine, dopamine, and noradrenaline) carbohydrates and lipids once inoculated apitoxin to trigger a series of biological reactions on the membrane, which vary according to the biochemical diversity of its constituents. In the present scenario, the bee venom production is a different activity within the beekeeping, with great potential for the pharmaceutical market, the ability to produce numerous drugs. In this paper, we focus on the production and collection of bee venom by addressing its chemical composition, its pharmacological properties and therapeutic activities, focused on its anti-inflammatory action and anti-nociceptive.

INTRODUÇÃO

A Apicultura é uma atividade ecológica que promove geração de renda e melhoria na qualidade de vida das pessoas. Além de não degradar o meio ambiente, é sustentável, de grande importância econômica e pode ser desenvolvida na maioria do espaço geográfico brasileiro (LIMA, 2005).

A maioria dos apicultores no mundo todo concentra suas atividades principalmente na produção no mel como alimento, desconsiderando que os outros produtos da abelha (pólen, própolis, apitoxina, geléia real, entre outros) são centenas de vezes mais importantes para a saúde e financeiramente, com muito mais valor agregado. (STANGACIU. S., 2011).

As abelhas têm sido utilizadas há muito tempo para fins medicinais. Na antiguidade, Hipócrates, o pai da medicina, pulverizava abelhas e seus ferrões para suas práticas médicas e Carlos Magno, no século VIII, foi tratado com picadas de abelhas para combater inflamações nas juntas (MAIA, A.B., 2002; BRODAMAN, J., 1962).

A Apiterapia é uma modalidade da medicina alternativa que usa os produtos da colmeia como mel, própolis, pólen apícola, geleia real, cera, apitoxina dentre outros com fins terapêuticos em seres humanos e animais (DIAZ et al., 2010; NORDI, et al., 2014).

A apiterapia com a apitoxina foi utilizada pelos antigos egípcios como remédio homeopático para a artrite e tem sido bem documentada, desde então, como tratamento das enfermidades do sistema imune, das alergias, das viroses e das doenças inflamatórias há mais de 1.000 anos (HEGAZI, A. G., 2011).

Através do ferrão, a abelha inocula veneno na vítima. A picada da abelha induz a dor e edema locais, podendo inclusive ser muito alérgicas para alguns indivíduos. A apitoxina a muito vem sendo usada em intervenções terapêuticas, de forma empírica, para o tratamento da dor e do edema relacionados à artrite reumatóide e à osteoartrite.

Na antiguidade, Hipócrates, o pai da medicina, pulverizava abelhas e seus ferrões para suas práticas médicas e Carlos Magno, no século VIII, foi tratado com picadas de abelhas para combater inflamações nas juntas (MAIA, A.B., 2002; BROADMAN, J., 1962).

No cenário atual, a produção de apitoxina constitui uma atividade diferenciada dentro da apicultura, com grande potencial para o mercado farmacêutico, pela capacidade de se produzir inúmeros fármacos (MATYSIAK et al., 2011; DANTAS et al., 2013).

A apitoxina é o veneno produzido pelas abelhas *Apis mellifera* com objetivo de proteger a colônia contra a extensa variedade de predadores e consiste em uma mistura de enzimas (Fosfalipase A2 e Hialorunidase) peptídeos (Melitina, Apamina e Peptídeo MCD), amins (Histamina, Dopamina e Noradrenalina) carboidratos e lipídios, uma vez inoculada a apitoxina desencadeará uma série de reações biológicas na membrana, que variam de acordo com a diversidade bioquímica de seus constituintes (DANTAS et al., 2013).

Neste trabalho, daremos atenção especial à produção e coleta da apitoxina, abordando a sua composição química, propriedades farmacológicas e suas atividades terapêuticas, focadas na sua ação anti-inflamatória e anti-nociceptiva.

METODOLOGIA

Baseou-se o presente trabalho em pesquisas bibliográficas realizada em artigos, livros, sites e revistas eletrônicas e impressas, sobre a Apitoxina, sua história antiga e atual, produção, composição química, uso terapêutico, propriedades e atividades anti-inflamatórias e antinociceptivas.

APITOXINA OU VENENO DE ABELHAS

Apitoxina é uma palavra latina que significa: *apis* – abelha e *toxikon* – veneno. As abelhas *Apis Mellifera* produzem a apitoxina para sua proteção e defesa contra inúmeros inimigos naturais (NOGUEIRA-COUTO; COUTO, 2002).

Para muitos dos pequenos predadores das abelhas, o seu veneno é mortal, incluindo a própria abelha, pois para ela “intruso” é todo ser que não pertence a sua colméia. No caso dos humanos, uma picada pode ser insignificante ou dependendo da sensibilidade de quem as recebe e com o aumento da dose, pode ser fatal (DIAZ, J.C. et al, 2010).

As abelhas têm sido utilizadas há muito tempo para fins medicinais. Na antiguidade, Hipócrates, o pai da medicina, pulverizava abelhas e seus ferrões para suas práticas médicas e Carlos Magno, no século VIII, foi tratado com picadas de abelhas para combater inflamações nas juntas (MAIA, A.B., 2002; BRODAMAN, J., 1962).

Segundo Mihály Simics, 1994, são características do veneno de abelhas líquido: incolor, fortemente amargo, com cheiro semelhante ao de bananas maduras. É ligeiramente ácido (pH 5,0 a 5,5). Uma gota em papel tornasol azul aparece vermelho. Sua densidade é de 1,1313 g/cm. Seca em 20 minutos em temperatura ambiente, perdendo 65% a 79% de seu peso original. Depois que a parte líquida se evapora, pode-se recolher 0,1 mg, por cada ferroada de abelha. Veneno seco: o veneno puro seco apresenta-se na cor café amarelada. A toxicidade expressa em DL 50 é de 2,8 mg/kg (rato, in vivo), onde DL 50 significa que 50% dos ratos morrerão quando recebam o veneno por via intravenosa, na quantidade de 2,8 mg por quilo de peso.

A apitoxina resiste ao frio e congelado não parece reduzir sua toxicidade. Também resiste ao calor quando seco mesmo a 100° C. O veneno de abelhas seco, protegido contra umidade, pode conservar suas propriedades tóxicas durante vários anos (Veneno de abejas, Explorando su poder curativo, 1994, pág. 12).

A toxicidade da apitoxina varia segundo a espécie de abelhas, sendo as mais tóxicas o veneno das abelhas africanizadas em relação às abelhas européias, mas estas diferenças não são significativas (ASIS M. 2007; MODANESI, M. S. 2012).

Uma picada de abelha equivale a 2,0 mg de veneno líquido, sendo 0,1 mg de veneno seco após a evaporação de sua composição volátil. A esta última é denominada uma unidade convencional, para fins terapêuticos (ASIS M. 2007).

No Brasil, a INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 3, de 19/01/2001, do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA, normatiza a industrialização de produtos de origem animal em seu ANEXO I - Regulamento Técnico para Fixação de Identidade e Qualidade de Apitoxina, com os seguintes requisitos: Características Sensoriais (próprias ao produto) e Requisitos físico-químicos (Umidade: máximo 3%; teor protéico: 50% a 85%); Fosfolipase A: 17 a 19 U mg-1 de proteína. O acondicionamento do produto deve ser com materiais adequados para as condições de armazenamento e que

lhe confirmam uma proteção apropriada contra acontaminação, não se autorizando aditivos (Brasil, 2001).

Segundo ALVES, E. M., 2001 a apitoxina é um dos mais importantes produtos da apicultura, pela diversidade de suas atividades farmacológicas, com ricas fontes de peptídeos biologicamente ativos. Seus principais componentes são proteínas (enzimas) de massa molecular entre 9.000 e 170.000 daltons; peptídeos com massas entre 2.000 a 1.500 daltons, entre os quais podem ser mencionados a melitina, apamin, secapina, tertiapina, peptídeo 401, procamina e adolapina, e aminas biologicamente ativas, incluindo a histamina, adopamina e noraepinefrina.

PRODUÇÃO DE APITOXINA

Hilder, 1988, descreve uma técnica de extração de apitoxina que consiste em esvaziar a bolsa de veneno pelo ferrão, fazendo pressão no abdome da abelha e coletando seu líquido em microcápsula. Mas esta técnica manual de coletar apitoxina é propensa a contaminações por apresentar conteúdo estomacal das abelhas e fragmentos diversos (FERREIRA-JUNIOR et al., 2010).

Em Apiterapia com a utilização direta do ferrão de abelhas, também é possível extrair apitoxina de uso imediato. A técnica, comumente chamada de Apicupuntura ou Apipuntura, consiste em extirpar ou extrair o ferrão da abelha com uma pinça e fazer micro-pulsões nas regiões do corpo onde requer tratamento ou estimular pontos de acupuntura (NAITO, H., 2005).

Alguns terapeutas, respeitadas a opinião deles, preferem usar apitoxina em ampolas ao invés das abelhas vivas, argumentando a crueldade na morte da abelha causada pela picada e perda do aparato do ferrão (DOMERENGO, 2012).

Contudo, a técnica mais usual de extração da apitoxina é a realizada por um coletor composto de placas de vidro e gerador de pulsos e tem sido utilizada desde a década de 50. A coleta é feita por extração elétrica e consiste em colocar no alvado da colméia, um coletor composto por placas de vidro com eletro estimulador, composto por pulsador, bateria e carregador da bateria, no qual as abelhas são induzidas a ferroar em reação ao choque que recebem ao pousar na placa coletora elétrica (SILVA, J. F., 2014; GRAMACHO et al. 1992).

Ao ferroarem as placas coletoras, as abelhas depositam uma quantidade de apitoxina na superfície da mesma, que seca naquele local e é raspado, acondicionado em ambiente adequado, para destinação em favor de laboratórios especializados e/ou indústrias farmacêuticas (HIDER, 1988; GRAMACHO et al., 1992; OBISPO, 2002; BENTON et al. 1963).

Esta forma de obtenção de apitoxina possui uma vantagem em relação às demais, pois é capaz de produzir grandes quantidades de apitoxina com maior pureza sem provocar a morte das abelhas (SILVA, J. F., 2014; FERREIRA-JUNIOR et al., 2010; BENTON et al. 1963).

PRINCIPAIS COMPONENTES DA APITOXINA E SUAS FUNÇÕES BIOLÓGICAS

A apitoxina é o veneno produzido pelas abelhas *Apis mellifera* com objetivo de proteger a colônia contra a

extensa variedade de predadores e consiste em uma mistura de enzimas (Fosfolipase A2 e Hialuronidase) peptídeos (Melitina, Apamina e Peptídeo MCD), aminas (Histamina, Dopamina e Noradrenalina) carboidratos e lipídios, uma vez inoculada a apitoxina desencadeará uma série de reações biológicas na membrana, que variam de acordo com a diversidade bioquímica de seus constituintes, a fosfolipase A2, melitina, hialuronidase, apamina e peptídeo degranulador de mastócitos (MCD) interagem com a membrana celular ocasionando importantes reações locais e sistêmicas no organismo atingido (FITZGERALD; FLOOD, 2006).

O ácido hialurônico é um polímero viscoso de propriedades adesivas que preenche o interstício celular e liga as células, a enzima hialuronidase presente na apitoxina ao ser inoculada quebra esse ácido em moléculas menores e conseqüentemente menos viscosa facilitando a penetração dos outros componentes do veneno sendo assim responsável pela difusão da apitoxina (DANTAS. et al, 2013).

Em seguida, a Fosfolipase A2 hidrolisa os fosfolípidos de membrana liberando o ácido araquidônico dando início a cascata do ácido araquidônico que se inicia com a ativação das enzimas COX, enzima essa responsável pela produção de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos importantes mediadores inflamatórios, essa hidrólise promove a formação de poros na membrana, que promovem o extravasamento dos nutrientes e conseqüentemente lise das células (DOTIMAS; HIDER, 1987).

Inflamação pode ser definida como uma reação complexa de defesa inespecífica do organismo a agentes nocivos sejam eles químicos, físicos ou biológicos e possui 5 características clássicas: rubor (aumento do fluxo sanguíneo), calor (vasodilatação local), tumor (acumulação e circulação de fluido-edema) e dor (pressão exercida nos terminais nervosos nociceptivos) e perda da função, todos esses efeitos são provocados pela liberação de mediadores químicos, histamina, prostaglandinas, bradicinina entre outros, podendo ser dividida em aguda e crônica (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007).

Segundo KUMAR et al. (2008) a resposta inflamatória aguda é a resposta imediata a um agente nocivo e geralmente não se prolonga para além de uma semana, já inflamação crônica é mais prolongada a um agente nocivo e normalmente prolonga-se por semanas ou meses e envolve destruição e reparação tecidual.

Os mediadores químicos são originados do plasma ou de células, se ligam a receptores específicos nas células alvo e ainda podem estimular a liberação de outros mediadores, têm vida curta, agindo em um ou mais locais com efeitos diferentes dependendo da célula em que agem, dois grupos merecem destaque, as aminas vaso ativas e os metabólitos do ácido araquidônico (eicosanóides) (KATZUNG, 2006).

Entre as aminas vaso ativas destacasse a histamina que encontra-se no interior mastócitos e é liberada na fase imediata ou inicial da inflamação provocando vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular, causando o rubor, tumor e calor pelo acúmulo de sangue no tecido e dor pela pressão exercida por esse líquido nos nociceptores (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2007).

Os eicosanóides são derivados do ácido araquidônico (AA) que é um ácido graxo presente de forma esterificada nas membranas das células. Quando a injúria age sobre a célula a enzima fosfolipase A2 quebra esses fosfolípidos de membrana liberando o AA, esse por sua vez pode sofrer a ação de duas enzimas a ciclooxigenase (COX) originando prostaglandinas e tromboxano A2 que possuem várias funções biológicas

importantes, dentre elas a manutenção da temperatura corpórea e a fluidez do sangue, vai depender de onde estão sendo produzidos e da COX envolvida, COX-1 ou constitutiva ou COX-2 induzida ou inflamatória e a via da lipoxigenase originando os lecotrienos que estarão presentes em processos alérgicos (NELSON; COX, 2011).

De acordo com KUMAR et al. (2008), a produção e utilização dos eicosanóides em situação fisiológicas é constante, pois nessas situações basicamente só temos COX-1 e ela tem baixo poder de síntese, quando a célula sofre uma agressão ela começa a sintetizar COX-2 que possui uma capacidade de síntese maior e se tem um desequilíbrio produzindo muita prostaglandina, essa por sua vez em grandes concentrações vai promover dor devido a produção de espécies reativas de oxigênio e rubor, tumor e calor devido a vasodilatação.

A melitina e apamina possuem eleva atividade anti-inflamatória, pois agem inibindo a transcrição gênica da fosfolipase A2 e da COX-2 principal COX inflamatória e agem sobre a hipófise anterior estimulando a liberação do hormônio adrenocorticotrófico, responsável pela estimulação da produção e da liberação do cortisol potente anti-inflamatório endógeno pela glândula adrenal (DANTAS. et al, 2013).

O peptídeo MCD (do inglês "mast cell degranulating"), induz a degranulação dos mastócitos, células de defesa do organismo, acarretando a liberação de heparina e histamina substâncias essas que impedem a coagulação sanguínea e vasodilatação respectivamente, resultando em uma ação anti-inflamatória considerada 100 vezes mais potente que a cortisona, em doses equivalentes (DANTAS. et al, 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Observou-se no decorrer da presente pesquisa, que a diversificação da atividade apícola tem se expandido, se fazendo necessários maiores estudos e aplicações de técnicas de manejo para aumento de produtividade do produto apícola apitoxina.

O veneno de abelha vem sendo usado empiricamente em intervenções terapêuticas para o alívio da dor e do edema associados à doenças reumatológicas (artrites e osteoartrites) desde a antiguidade.

É crescente o reconhecimento internacional dos produtos das abelhas como potencialmente úteis para diversas terapias, sendo estes resultados derivados das pesquisas devidamente conduzidas e que dão sustentação ao que era, na antiguidade, meras observações empíricas.

Que a Apitoxina, como um dos mais importantes produtos da apicultura, pela diversidade de suas atividades farmacológicas, vem ganhando mercados podendo se tornar extremamente importante para várias terapias, especialmente para aquelas que têm como objetivo, aliviar a dor e reduzir inflamações, minimizando os efeitos colaterais indesejáveis e o retorno ao estilo de vida do paciente o mais rápido possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, E. M. **Composição farmacêutica contendo fração de apitoxina e uso.** Patents WO2011041865 A1, 2011.
- BRASIL. Instrução Normativa n.3, de 19 de janeiro de 2001. **Regulamento técnico para fixação de identidade de apitoxina.** Disponível em: <<http://www.agricultura.gov.br>>. Acesso em 12 julho.2014.
- BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. Goodman & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica.** 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2007.
- BROADMAN, J. **Bee Venom - The Natural Curative for Arthritis and Rheumatism.** New York, Putnam & Sons. 1962. 224 p.
- DANTAS, C. G.. et al. Apitoxina: coleta, composição química, propriedades biológicas e atividades terapêuticas. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, Aquidabã, v.4, n.2, p.127-150,2013.
- DIAZ, J.C.; RIVERA, T.G.; PIÑEIRO, A.D.;MALFATTO, M.P.;PINILLA, H.S.M. **Apiterapia Hoy en Argentina, Cuba Uruguay y Colombia.** Quinta edición. 2010. 53p.
- DOMERENGO, Pr. R.. **La thérapie au venin d'abeille.** Baroch Editions, 2012, p. 113
- DOTIMAS, E. M.; HIDER, R. C.. Honeybee venom. **Bee world**, v.2, p.51-71, 1987.
- FITZGERALD, G. A.; PATRONO, C.. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. **The New England Journal of Medicine**, v.345, n.6, p.433-442, 2001.
- FERREIRA Jr., R. S.; SCIANI, J. M.; MARQUES-PORTO, R.; JUNIOR, A. L.; ORSI, R. de O.; BARRAVIERA, B.; PIMENTA, D. C.. Africanized honey bee (*Apis Mellifera*) venom profiling: Seasonal variation of melitin and phospholipase A2 levels. **Toxicon**, v. 56, n.3, p.355-362, 2010.
- GRAMACHO, K. P.; MALASPINA, O.; PALMA, M. S.. Avaliação da produtividade de veneno em abelhas africanizadas pela utilização da técnica de coleta por estimulação elétrica. **Naturalia**, v.1, p.265, 1992.
- HEGAZI, A. G. **Productos Apícolas y su Importância Médica.** 42º Congreso Internacional de Apicultura – APIMONDIA 2011. Libro de Resúmenes, p. 18.
- KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica.** 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.
- KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N.; MITCHELL, R. N. Robbins. **Patologia básica.** 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- LIMA, S. A. M. de. **A apicultura como alternativa social, econômica e ambiental para a XI mesorregião do noroeste do Paraná.** 2005. 25p. Dissertação de Mestrado- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2005.
- MAIA, A. B., 2002. O Potencial Terapêutico da Apitoxina. APACAME - **Revista Mensagem Doce** nº 66, mês de maio/2002.

MATYSIAK, J.; SCHMELZER, C. E. H.; NEUBERT R. H. H.; KOKOT, Z. J.. Characterization of honeybee venom by MALDI-TOF and nanoESI-QqTOF mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.54, n.2, p.273-278, 2011.

MODANESI, M. S.. **Produção de Apitoxina Poá Abelhas *Apis Mellifera L.* e seu efeito na Expressão de Genes Relacionados ao Estresse**. Dissertação de Mestrado – Universidade Estadual Paulista – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia Câmpus de Botucatu, 2012.

NAITO, H., 2005. **3ª Conferência Internacional de Propoterapia & Api-cupuntura**. Pharma Nectar – MG, 2005.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.

NOGUEIRA-COUTO, R. H. N.; COUTO, L. A. **Apicultura: manejo e produtos**. Jaboticabal: Funep, 2002. 191p.

NORDI, J.C. BARRETO, L.M.R. SOARES, E.T. UCHOAS, H.M. ALVARELI, L.G. **Apiterapia no Ensino Universitário para Acadêmicos do Curso de Medicina na Universidade de Taubate-SP, Brasil**. XI Congresso Latinoamericano de APICULTURA 2014 – FILAPI. Libro de Resúmenes, p. 49.

OBISPO, T.. Nuevos conceptos en la fabricación de extractos de veneno de himenópteros. **Alergología Inmunología Clínica**, v.17, p.215-220, 2002.

SILVA, JOAZ FERREIRA. **Apitoxina, Coleta e Processamento**. XVIII SEMINÁRIO NORDESTINO DE PECUÁRIA – PEC NORDESTE 2014.

SIMICS, MIHÁLY. **Bee venom: Exploring the healing Power**. Richmond, BC: Apitronic Publishing, 1994.

STANGACIU. S., 2011. **Apiterapia y plantas apícolas medicinales como um factor clave para la diversificación, eficiencia económica e La sustentabilidad**. 42º Congreso Internacional de Apicultura – APIMONDIA 2011. Libro de Resúmenes, p. 63.