

USO DA APITOXINA COMO RECURSO TERAPÊUTICO PARA A ARTRITE REUMATOIDE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

USE OF APITOXIN AS A THERAPEUTIC RESOURCE FOR RHEUMATOID ARTHRITIS: AN INTEGRATING REVIEW

Alice Dias SILVANO¹
Kátia Ferreira DA SILVA²
Rodrigo Itaboray FRADE³
Miriam de Oliveira Alves RIBEIRO⁴

Resumo:

Os diversos produtos da apicultura são usados pelo homem desde a antiguidade, inclusive para tratamentos de doenças. A toxina produzida pelas abelhas para defesa da colmeia passou a ser utilizada em casos de reumatismos, isso possivelmente a partir de observação de que apicultores que sofriam constantes picadas desses insetos não apresentavam tais enfermidades. A partir do século XIX, despontou o interesse dos cientistas em todo mundo, pelas propriedades terapêuticas da apitoxina, resultando em diversos trabalhos científicos, descrevendo seu potencial benéfico no tratamento de várias patologias, principalmente naquelas de natureza autoimune. O presente trabalho foi desenvolvido através de revisão integrativa de diversos artigos disponibilizados em diferentes bases de dados e teve como objetivos discorrer sobre a viabilidade do uso da apitoxina no tratamento da artrite reumatoide, investigar seus componentes, sítio e mecanismo de ação, bem como identificar os dados referente a sua baixa utilização como recurso terapêutico no Brasil. A revisão integrativa realizada através do presente trabalho propiciou o conhecimento do mecanismo de ação e de alguns efeitos do veneno de abelha (apitoxina) como os efeitos analgésicos e antiinflamatórios no tratamento de pessoas portadoras de artrite reumatoide. Entretanto, é oportuno destacar a importância de se estimular novas pesquisas, principalmente de estudos clínicos randomizados bem controlados, necessários para total esclarecimento da eficácia da apitoxina, estabelecendo-se as melhores composições, meios de entrega e de refinamento para obtenção da substância purificada e com o menor potencial de alergenicidade

Palavras-chaves: apitoxina; metilina; veneno de abelha; doenças autoimunes; artrite reumatoide.

¹ Aluna de Biomedicina no Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix./dalidecias@yahoo.com.br

² Aluna de Biomedicina no Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix./belakatia@hotmail.com

³ Professor do Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix./itaboray78@gmail.com

⁴ Orientadora e Professora do núcleo de biociências do Centro Universitário Metodista Izabela Hendrix./miriam.ribeiro@izabelahendrix.metodista.br

Abstract:

The various products of beekeeping have been used by man since ancient times, including for treatments of diseases. The toxin produced by bees to defend the hive began to be used in cases of rheumatism, this possibly from the observation that beekeepers who suffered constant stings of these insects did not present such diseases. From the nineteenth century onwards, the interest of scientists worldwide for the therapeutic properties of apitoxin emerged, resulting in several scientific studies, describing its beneficial potential in the treatment of several pathologies, especially those of an autoimmune nature. The present work was developed through an integrative review of several articles available in different databases and had as objectives to discuss the viability of the use of apitoxin in the treatment of rheumatoid arthritis, to investigate its components, site and mechanism of action, as well as identify the data regarding its low utilization as a therapeutic resource in Brazil. The integrative review carried out through the present work provided the knowledge of the mechanism of action and some effects of bee venom (apitoxin) in the treatment of people with rheumatoid arthritis. However, it is important to emphasize the importance of stimulating new research, especially of well-controlled randomized clinical trials, necessary to fully clarify the efficacy of apitoxin, establishing the best compositions, means of delivery and refinement to obtain the purified substance and with the lowest potential for allergenicity.

Key words: *apitoxin; methylene; bee venom; autoimmune diseases; rheumatoid arthritis.*

INTRODUÇÃO

As abelhas e seus produtos vêm sendo utilizados desde a antiguidade para propósitos medicinais. Entretanto, a investigação científica sobre a apitoxina somente teve início a partir das duas últimas décadas do século XIX, e principalmente em razão do trabalho do médico austríaco Dr. Filip Terc, que relatou aproximadamente 650 (seiscentos e cinquenta) casos com a cura de enfermidades diversas, com destaque para aquelas com quadro reumático (SEIJAS, 2012).

A apitoxina, também conhecido como veneno da abelha, é o veneno produzido pelas abelhas e consiste em uma mistura complexa de enzimas. O composto possui substâncias com princípios farmacológicos e efeitos tóxicos para o organismo. Ela possui dezoito componentes ativos, dentre os principais estão apamina, histamina, hialuronidase, catecolaminas, incluindo a dopamina, serotonina, melitina e a fosfolipase (BRITTO; FERNANDES, 2014; DANTAS, 2013).

A apitoxina é um poderoso anti-inflamatório não-esteroidal e tem sido usada em condições clínicas, tais como artrite, reumatismo e outras doenças autoimunes. Recentemente, estudos em modelo animal demonstraram outras propriedades benéficas

da apitoxina, dentre elas seus efeitos de radioproteção, antimutagênico, anticancerígeno, antineuro inflamatórios e hipoglicemiante (BRITO, 2016).

No ano de 2013, as doenças reumáticas já afetavam aproximadamente 12 milhões de brasileiros. Quanto à artrite reumatoide, que é uma doença crônica autoimune que leva à deformidade e à destruição das articulações, estima-se que de 1% a 3% da população mundial seja acometida, com maior frequência em países em desenvolvimento. No Brasil estima-se um total de 1,3 milhões pessoas acometidas. A progressão e gravidade da doença podem acarretar incapacidade para a realização de atividades diárias e profissionais e até redução de expectativa de vida em três a dez anos (CARVALHO; COSTA; SILVA, 2013; ABEM, 2015).

A utilização de corticoides é a principal forma de tratamento para tal patologia, entretanto, o uso contínuo produz um número elevado de efeitos colaterais. Alguns medicamentos derivados da biotecnologia têm se mostrado eficazes no tratamento dessas doenças, porém o preço dos mesmos ainda é muito elevado, o que, aliado aos demais custos da terapia, causa impacto financeiro relevante no sistema público de saúde (GOMES, 2016).

Além de constituir possível composto terapêutico, em especial com referência às doenças autoimunes, a apitoxina tem potencial econômico, considerando a posição de destaque ocupada pela apicultura brasileira no mercado mundial (KUNITZ, 2015).

A utilização da apiterapia como medicina alternativa vem se mostrando uma forma de tratamento eficaz para diversas patologias. Nos últimos anos foram realizados experimentos em que o uso da apitoxina para o tratamento de várias doenças apresentaram resultados positivos, principalmente em relação às doenças de natureza autoimune, pois é composta de substâncias que apresentam vários princípios ativos, incluindo as de ação anti-inflamatórias potentes (ARAR, 2017).

No Brasil, assim como no mundo, o acometimento de pessoas por artrite reumatoide é grande e as consequências são graves tanto para o paciente como o alto custo para o sistema público de saúde. Apesar disso, o conhecimento e uso do tratamento com apitoxina ainda é pouco utilizado (MOTA, 2012; MOREIRA, 2012).

Porém, é possível a alteração desse quadro em nosso País, considerando que a saúde humana foi beneficiada pela inclusão, pelo Ministério da Saúde, da Apiterapia como uma das práticas terapêuticas a serem ofertadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), parte

integrante da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares –PNPIC (BRASIL, 2018).

Destarte, o presente trabalho teve como objetivo investigar a viabilidade do uso da apitoxina no tratamento da artrite reumatoide. E assim, justificou-se para esclarecer se essa terapia alternativa, ainda pouco difundida junto à população e profissionais de saúde, demonstra uma nova opção de tratamento para doenças reumáticas, especialmente para a artrite reumatoide, discutindo-se em especial a funcionalidade, a eficácia, forma de ação e atividade da apitoxina no tratamento artrítico.

MATERIAL E MÉTODOS

A metodologia utilizada foi desenvolvida através de uma revisão integrativa, que tem como aporte conceitual a incorporação e comparação de diferentes artigos através de um levantamento bibliográfico sobre determinado tema para a descrição dos diversos resultados obtidos. O principal objetivo de uma pesquisa de revisão de literatura é agregar saberes sobre um determinado assunto, auxiliando e facilitando a busca por outras referências (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para a realização desse método, cumpriu-se as seis fases que são: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica de estudos incluídos; discussão dos resultados; e apresentação da revisão integrativa.

Para o levantamento dos artigos na literatura, foi realizada uma busca, no período compreendido entre agosto de 2018 a abril de 2019, nas seguintes bases de dados: BioMed Central (BMC), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane, Up to date, Web of Science, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line (MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e PubMed/Medline.

As palavras chave utilizadas para as buscas foram: apitoxina, metilina, veneno de abelha, doenças autoimunes e artrite reumatoide.

Atendendo se a realização dos passos da pesquisa e considerando-se que um estudo na modalidade de revisão integrativa orienta-se por uma indagação ou hipótese, o presente trabalho foi orientado pela seguinte questão norteadora: Qual a viabilidade do uso da apitoxina no tratamento da artrite reumatoide?

Foram inicialmente selecionados cerca de 50 artigos, teses e outros, e após excluídos aqueles com data anterior à 2008, ou que abordaram além de apitoxina e artrite reumatoide, outros produtos de apiterapia e ou doenças, se visualiza que a amostragem final foi composta por doze artigos, um pedido internacional de patente e uma tese de doutorado.

De posse do material selecionado na pesquisa, foi realizada uma minuciosa leitura dos mesmos, com intuito de organizar e sintetizar suas informações para responder aos objetivos da revisão. Na ocasião, foram consideradas as variáveis: procedência, título, autores, ano e temática.

RESULTADOS

Os resultados obtidos foram compilados no Quadro 1, e a partir dele, foi feita a comparação entre os artigos, pedido internacional de patente e tese apresentados.

Em relação ao idioma das publicações, observou-se que nove deles estavam em inglês, dois em espanhol e três em português. O período das publicações compreendeu o ano de 2008 a 2018, sendo que 2014 foi o de maior número de publicações (três). Quanto aos países de procedência dos artigos e demais, foram cinco da Coreia, três da China, três do Brasil, um da Argentina, um da Índia, e um da Colômbia.

Quadro 1 – Publicações utilizadas para o resultado e discussão.

Procedência	Título	Autores	Ano	Temática
Beijing, China	Bee Venom Therapy: Potential Mechanisms and Therapeutic Application	Zhang et al.	2018	Conhecimento atual sobre os estudos pré-clínicos e clínicos da TVB e enfocamos seus efeitos na AR, nas doenças do sistema nervoso central (SNC) e em outras condições. Revelamos seus possíveis mecanismos moleculares, potenciais aplicações e discutimos os efeitos colaterais existentes.
Pequim, China	Anti-arthritic effects of microneedling with bee venom gel	Zhao et al.	2016	Combinar a entrega transdérmica de drogas usando microagulhas simulando a terapia com veneno de abelha para avaliar a permeação de gel de veneno de abelha.

Buenos Aires, Argentina	Utilización de medicina complementaria en procesos degenerativos articulares	Martínez; Feldman; Álvarez.	2016	Descritas ferramentas terapêuticas dentro dos chamados medicamentos complementares que são usados na terapia dos processos degenerativos do aparelho osteoarticular e comparando seu efeito de ação com drogas anti-inflamatórias sintéticas que são comumente usados.
Seoul, Republic Of Korea	Therapeutic Effects of Bee Venom on Immunological and Neurological Diseases	Hwang; Kim; Bae.	2015	Introdução as evidências científicas dos efeitos terapêuticos da apitoxina e seus componentes em várias doenças imunológicas.
Pune, India	Evaluation of anti-inflammatory, anti-nociceptive, and anti-arthritic activities of Indian Apis dorsata bee venom in experimental animals	Nipate; Hurali; Ghaisas.	2015	Utilização da apitoxina em diferentes espécies de abelhas indianas para a avaliação bioquímica, histológica e radiológica.
Campina Grande, Brasil	Apitoxina e sua Atividade Anti-inflamatória e Anti-nociceptiva	Pacheco Filho et al.	2014	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.
Daejeon, Korea	Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review protocol	Lee et al.	2014	Avaliação dos efeitos da apitoxina no tratamento da artrite reumatoide.
Daejeon, Korea	Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomised clinical trials	Lee et al.	2014	Avaliar a evidência clínica de acupuntura por veneno de abelha (BVA) para artrite reumatoide (AR).
Jandaia do Sul, Brasil	Apiterapia no Tratamento de Patologias	Moreira, D.R.	2012	Esclarecer sobre a Apiterapia, tratamento alternativo a determinadas patologias.
Seoul, Republic Of Korea	Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-	Kim et al	2011	Identificar se a melitina tem um efeito pró-apoptótico na FLS humana estimulada por IL-6 / sIL6R por meio da investigação

	induced NF-kB and STAT3 activation and Bcl-2 expression for humanfibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis			da expressão de genes relacionados à apoptose mitocondrial, fator nuclear e transdutor de sinal e ativadores de ativação da transcrição (STAT).
Brasil	Composição Farmacêutica Contendo Fração de Apitoxina e Uso	Alves et al	2011	Invenção referente a composições farmacêuticas contendo fração isolada de apitoxina de abelhas, de baixa alergenicidade, com propriedades analgésicas e anti-inflamatórias, para serem usadas no o tratamento de pacientes com artrite reumatoide ou outras condições
Cauca, Colômbia	Apiterapia Como Modalidad Terapéutica Complementaria A La Fisioterapia En Pacientes Con Artritis Reumatoide	Tobar, Raquel Amalia Vélez	2010	Quais mudanças nas manifestações clínicas terão a aplicação de fisioterapia conjugada com apiterapia em pacientes com Artrite Reumatoide clinicamente ativa, versus o manejo com fisioterapia convencional
China	The Anti-Arthritic Effects of Synthetic Melittin on the Complete Freund'sAdjuvant-Induced RheumatoidArthritis Model in Rats	Li et al.	2010	Os efeitos anti-artrite da melitina no modelo de AR induzida por adjuvante completo (induzida por CFA) de Freund em ratos.
Seoul, Republic Of Korea	Effects of Melittin on the Production of Matrix Metalloproteinase-1 and -3 in Rheumatoid Arthritic Fibroblast-Like Synoviocytes	Nah et al.	2008	Investigou-se os efeitos da melitina, um componente importante do veneno de abelha, na produção de metaloproteinasas de matriz em sinoviócitos semelhantes a fibroblastos artríticos (FLS) humanos.

FONTE: Dados da pesquisa, 2019.

DISCUSSÃO

Preliminarmente é oportuno destacar que em 100% do material compilado para realização da presente revisão, constam relatos de efeitos anti-inflamatórios, antinociceptivos e antiartríticos da apitoxina, ainda que com ressalvas quanto à necessidade de novos estudos randomizados bem controlados, necessários para total esclarecimento da eficácia da substância e outros fatores envolvidos, tais como reações alérgicas.

É interessante observar a diversidade dos estudos que compõem o referido material, no qual os efeitos, mecanismos de ação e potencial de uso da apitoxina na artrite reumatoide foram demonstrados por diferentes meios de pesquisa, o que contribui para o enriquecimento da revisão ora realizada, a saber: 04 revisões bibliográficas (MOREIRA, 2012; PACHECO FILHO et al. 2014; HWANG, KIM E BAE, 2015; ZHANG et al., 2018); 01 estudo de caso clínico (MARTÍNEZ; FELDMAN; ÁLVAREZ., 2016); 01 revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (LEE et al., 2014); 01 experimento do tipo investigação quantitativa descritiva de séries de caso de corte longitudinal humanos (TOBAR, 2010); 01 revisão bibliográfica e experimentos em modelo animal (ALVES et al., 2011); 03 experimentos em modelo animal (LI et al., 2010; NIPATE, HURALI e GHASAS, 2015; ZHAO et al., 2016); e 02 experimentos com amostras de células humanas (NAH et al., 2008; KIM et al, 2011).

Os resultados desta revisão informam que a apitoxina, vulgarmente denominada veneno de abelha tem em sua composição substâncias de ação anti-inflamatória e antinociceptiva, representadas principalmente, pela melitina, apamina e peptídeo MCD, do inglês "mast cell degranulating" (TOBAR, 2010; ALVES et al., 2011; MOREIRA, 2012; PACHECO FILHO et al., 2014). A atividade anti-inflamatória da melitina e apamina é elevada e elas atuam inibindo a transcrição gênica da fosfolipase A2 e da COX-2, principal COX inflamatória, e agem sobre o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, induzindo a produção e a liberação do cortisol, que é um potente anti-inflamatório endógeno. Já o peptídeo MCD é degranulador dos mastócitos, o que ocasiona a liberação de heparina, que age na coagulação sanguínea e de histamina, que atua na vasodilatação, assim causando uma ação anti-inflamatória considerada cem vezes mais potente que a da cortisona, isso em doses equivalentes (ALVES et al., 2011; PACHECO FILHO et al., 2014; MARTÍNEZ; FELDMAN; ÁLVAREZ. 2016).

Zhang et al. (2018) exploraram em sua revisão os mecanismos potenciais e aplicações terapêuticas da apitoxina, bem como os problemas que envolvem a terapia com a mesma. Segundo os autores, um número crescente de evidências demonstrou os efeitos antiinflamatório, anti-apoptótico, antifibrose e anti-artrosclerose da terapia com veneno de abelha e em razão dessas características farmacêuticas, ela tem sido usada como método terapêutico no tratamento da artrite reumatoide e outras doenças. Porém os autores alertam que a substância pode causar efeitos negativos, como reações sistêmicas, problemas de pele e reações inespecíficas.

Segundo sustentam os autores Alves et al. (2011) na defesa de seu pedido de patente de composição farmacêutica a base do veneno da abelha, ele é um produto que pode representar uma terapia extremamente importante para a artrite reumatoide, doença ainda incurável e de difícil manejo, cujo tratamento tem como objetivos o alívio da dor, a redução da inflamação, a diminuição dos efeitos colaterais indesejáveis, bem como evitar as frequentes atrofias, para o retorno do paciente a sua rotina normal, com maior brevidade possível.

Os autores citados fundamentam esse posicionamento, em experimentos *in vitro* e *in vivo* realizados por outros autores, os quais demonstram o mecanismo de ação dos efeitos antiartríticos da apitoxina e da melitina, citando preliminarmente que foi isso investigado em cultura de macrófagos murinos *in vitro*.

Basearam-se também em estudos sobre animais experimentalmente inoculados com carragenina (modelo de inflamação aguda) e adjuvante de Freund (modelo de artrite crônica), tratados com a injeção da apitoxina em pontos específicos (apicupuntura), cujos resultados foram a redução dos efeitos da inflamação e artrite, respectivamente. Inclusive, tais dados experimentais foram consistentes com efeitos inibitórios verificados *in vitro* sobre o aumento da expressão da ciclooxigenase 2 (COX-2), fosfolipase A2, sintetase NO, produção de prostaglandina E2 e óxido nítrico; sendo possível que a inibição da síntese de NO e da expressão do gene da COX2 estejam associados à supressão do fator de transcrição NF- κ B e da expressão da proteína quinase ativadora de mitose. Alves et al. (2011) também corroboraram os efeitos da apitoxina, em estudos próprios realizados com camundongos, do tipo avaliação da resposta nociceptiva induzida por formaldeído, avaliação da resposta nociceptiva induzida pelo calor - modelo da placa quente, avaliação da atividade motora, avaliação do edema de pata induzido por formaldeído e determinação da concentração de mediadores inflamatórios na pata de camundongos após

a injeção intraplantar de carragenina, tratados com frações e componentes de massas moleculares de apitoxina diferenciadas.

Conforme resultados desses, os autores reivindicaram a patente de oito composições farmacêuticas contendo fração de apitoxina, para o tratamento de distúrbios inflamatórios e dolorosos, preferencialmente no tratamento de artrite reumatoide.

Li et al. (2010) também relataram experimentos que demonstraram a eficácia da apitoxina no tratamento da artrite reumatoide, porém sem, até então, haver uma comparação direta dos efeitos antiartríticos da apitoxina e da melitina. Assim, em seu estudo, ele realizou uma comparação dos efeitos antiartríticos da apitoxina total e da melitina., usando três modelos de ratos com AR induzida por CFA (adjuvante completo de Freund) e ao final descobriu que a purificação de um monômero de melitina a partir de BV total constitui novo método para o tratamento da AR, ressaltando, entretanto, a necessidade de novos estudos, incluindo a biologia molecular, para total elucidação de seus mecanismos de ação e efeitos terapêuticos.

Conforme Hwang, Kim e Bae (2015) em sua revisão, tendo como base artigos publicados na última década, discutiram os mecanismos subjacentes da regulação da resposta imune induzida por apitoxina, bem como da patologia neuronal e glial em doenças imunológicas e neurológicas refratárias e as perspectivas futuras na área de pesquisa da terapia com a mesma. E assim, propuseram que a apitoxina é um forte modulador imunológico, além de desempenhar um papel na manutenção da homeostase no sistema imunitário e sistema nervoso do corpo. Isso porque a apitoxina pode regular duas condições imunologicamente contrárias, ou seja, distúrbios alérgicos (Th2 dominante) e doenças autoimunes (Th1 dominante), restando, portanto, entender como os mesmos tratamentos com seus componentes ativos podem modular ambas as doenças a princípio incompatíveis.

E ainda, salientaram que a apitoxina é denominada de “faca de dois gumes”, uma vez que possui com efeitos nociceptivos e antinociceptivos, já que pode agir como um potente alérgeno. Ao final, entenderam que mediante a determinação da dose ideal e do método de tratamento em cada patologia, através de experimentos e ensaios clínicos randomizados bem controlados, o uso da apitoxina pode constituir uma alternativa terapêutica potencial em tais doenças (HWANG, 2015).

Martínez, Feldman, Álvarez (2016) em seu artigo, corroborando a eficácia dos tratamentos complementares, incluíram o uso da apitoxina, no trato de patologias

artríticas e trazem a descrição de um caso clínico, referente a um paciente canino, doze anos de idade, com grau avançado de artrose na articulação coxofemoral e vértebras lombossacrais, que limitavam sua mobilidade, isso apesar de tratado com antiinflamatórios não esteroidais, glicocorticóides e opiáceos, mas com constante piora em seu estado de saúde, inclusive ao nível de outros órgãos, como estômago e rim. Tratado com apitoxina por via intradérmica, acupuntura e fitoterapia, animal apresentou notável melhora em seu estado geral, com progressiva evolução quanto a marcha e mobilidade, alterações favoráveis em seus exames sanguíneos, e ainda, redução em 90% na administração de medicamentos sintéticos, com consequente diminuição de efeitos colaterais antes apresentados.

Zhao et al. (2016) conduziram experimento que combinou a administração de medicamentos por via transdérmica usando microagulhas, para simular a terapia com veneno de abelha e avaliar a permeação de gel de veneno de abelha. Foram criados dois modelos animais experimentais: um de ratos de com inflamação gotosa aguda induzida por urato de sódio e outro com inflamação aguda induzida por lipopolissacarídeo (LPS) em camundongos. Em seguida, foram testados o microagulhamento com gel bee venom (BVG) nestes dois modelos para verificar o efeito antiinflamatório. O óxido nítrico (NO) é um fator pró-inflamatório na artrite que é comumente elevado no soro, sendo que os resultados indicaram que o veneno de abelha pode reduzir os níveis de NO na inflamação induzida por MUC (cristais de urato monossódico) e LPS. Também indicaram que uma microagulha de 750 mm com uma força de 10 N (Newton) aplicada por 3 minutos propiciou o maior efeito antiinflamatório, por melhor romper a camada córnea da pele.

Em um trabalho de investigação quantitativa descritiva de séries de casos de corte longitudinal, dez pessoas residentes no município de Popayán, todas com diagnóstico médico de Artrite Reumatoide, foram tratadas com apiterapia como terapia complementar de fisioterapia. Foi ministrada a fisioterapia convencional em um primeiro estágio e um mês depois combinando fisioterapia com apiterapia. Três dos quatro pacientes apresentaram maior tolerância a manipulação fisioterapêutica e redução de seus sintomas/sinais após a combinação de fisioterapia e apiterapia, com relação à fisioterapia isolada. O quarto paciente apresentou poucas alterações nesse sentido. O estudo permitiu concluir que a apiterapia conjugada com tratamento fisioterapêutico dos pacientes com artrite reumatoide gera mais benefícios na evolução funcional que a fisioterapia isolada. Entretanto, também salienta o autor que são necessários estudos controlados subsequentes

para avaliação de questões como duração, vantagens e efeitos a longo prazo (TOBAR, 2010).

Com objetivo de avaliar a evidência clínica de acupuntura por veneno de abelha (BVA) para artrite reumatoide (AR), Lee et al. em 2014 procederam a uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, com identificação de 304 estudos potencialmente relevantes identificados; mas ao final apenas um atendeu aos seus critérios de inclusão. Concluíram pela existência de evidências de baixa qualidade, fundadas nesse único estudo, que a acupuntura por veneno de abelha pode reduzir de modo significativo a dor, rigidez matinal, contagens de articulações dolorosas e inchadas e melhorar a qualidade de vida das pessoas acometidas com artrite reumatoide quando em comparação com o placebo (injeção de solução salina normal).

Pacientes com artrite reumatoide apresentam uma condição caracterizada por destruição da articulação reumatoide, mediada, em grande parte, por metaloproteinases da matriz (MMPs). Nah et al. (2008), investigaram os efeitos da melitina, na produção na produção de MMPs em sinoviócitos humanos semelhantes a fibroblastos artríticos (FLS). Foram examinados os efeitos da melitina na produção de MMP1 e MMP3 em fibroblastos artríticos humanos, amostras estas provenientes de tecido sinovial, obtidas no procedimento de substituição total da articulação do joelho de quinze pacientes com artrite reumatoide prolongada. Em suma, restou demonstrado que a inibição da produção de MMP3 é um componente integral dos efeitos antiartríticos da melitina, que atua, pelo menos em parte, através da inibição do fator nuclear NF- κ B, sendo que seus efeitos inibitórios dependem da dose e concentração.

Outra característica da artrite reumatoide é a resistência à apoptose de sinoviócitos semelhantes a fibroblastos. A apoptose (morte celular programada) é um mecanismo essencial à homeostase do tecido e sua resistência ou redução estão intimamente ligados à hiperplasia dos fibroblastos artríticos e também à destruição progressiva do osso e da cartilagem nas articulações afetadas na artrite reumatoide. Nesse sentido, outro estudo foi desenvolvido para identificar se a melitina tem um efeito pró-apoptótico na FLS humana. Ao final da pesquisa, restou demonstrado que a melitina inibiu a resistência à apoptose em FLS cultivadas estimuladas com o complexo IL-6 / sIL-6R via modulação de dois fatores de transcrição, STAT3 e fator nuclear- κ B (NF- κ B), e indução de genes relacionados à apoptose na via

mitocondrial. Assim, Kim et al (2011) concluíram que o uso da melitina pode ser uma opção terapêutica bem-sucedida para diminuir a resistência à apoptose na LFS.

Nipate, Hurali e Ghaisas (2015) analisaram, por eletroforese, a composição do veneno das abelhas indianas *Apis florea* (AF), *Apis dorsata* (AD) e *Apis cerana indica* (AC) e realizaram testes com a apitoxina da segunda espécie em modelo animal (ratos) com artrite induzida por colágeno (CIA) e por Adjuvante Completo de Freund (ACF) e em título de anticorpos por hemaglutinação, cujos resultados revelaram sua ação antiartrítica. Na artrite induzida por FCA e CIAo veneno da abelha *Apis dorsata* (ADVB) foi capaz de diminuir o fator reumatóide, parâmetros de percepção da dor, proteína C reativa, taxa de sedimentação de eritrócitos, hidroxiprolina urinária, níveis de transaminase sérica e níveis séricos de óxido nítrico em comparação com ratos artríticos de controle. O nível de IL-6 e TNF- α foi diminuído pelo tratamento com ADBV no modelo de artrite induzida por colágeno. Desta forma, o estudo validou cientificamente a utilização de veneno de abelhas *Apis dorsata* em artrite e doenças inflamatórias que ainda não haviam sido relatadas até aquela data.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A revisão integrativa realizada através do presente trabalho propiciou o conhecimento do mecanismo de ação e de alguns efeitos do veneno de abelha (apitoxina), como os efeitos analgésicos e antiinflamatórios, no tratamento de pessoas portadoras de artrite reumatoide. O entendimento a respeito dessas implicações são importantes para produção de condutas direcionadas ao tratamento desses pacientes, principalmente no contexto das práticas integrativas e complementares em saúde, as quais inclusive já integram a PNPIC (Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares) do Ministério da Saúde do Brasil desde março de 2018.

Os achados permitem afirmar que componentes da apitoxina produzem resultados benéficos consideráveis sobre a redução dos sintomas da doença, em especial no alívio da dor, podendo ainda, tais benefícios serem potencializados selecionando a espécie fornecedora da apitoxina ou se o tratamento com a mesma for associado a outras terapias, como por exemplo, a fisioterapia e acupuntura.

Entretanto, é oportuno destacar a importância de se estimular novas pesquisas, principalmente de estudos clínicos randomizados bem controlados, necessárias para total

esclarecimento da eficácia da apitoxina, estabelecendo-se, inclusive, as melhores composições, meios de entrega e de refinamento para obtenção da substância purificada e com o menor potencial de alergenicidade.

REFERÊNCIAS

ABEM – ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA. **O que são as doenças autoimunes?** 2015. Disponível em: <<http://abem.org.br/o-que-sao-as-doencas-autoimunes/>>. Acesso em 03 set. 2018.

ARAR, Fabiano Cassaño, LOPES, Kaíque Antônio Souza, ALVES, Lucas Pereira, MARQUES, Luiz Gustavo de Souza, BRAGA, Wagner de França. O Uso Da Apiterapia No Tratamento De Câncer: Uma Revisão Sistemática. **Revista F@ciência**, Apucarana-PR, ISSN 1984-2333, v.11, n. 9, p. 73 – 80, 2017. Disponível em: <http://www.cesuap.edu.br/fap-ciencia/11_edicao/009.pdf>. Acesso em 17 out. 2018.

BRASIL. Portaria n° 702, de 21 de março de 2018, Ministério da Saúde. Altera a Portaria de Consolidação n° 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, para incluir novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares - PNPIC. Diário Oficial da União, Brasília, DF, m; 56, 22 mar.2018, Seção 1,p. 74.

BRITO, Júlio César Moreira de Brito et al. **Fracionamento do Veneno da Apis Mellifera (Abelha) Utilizando Membranas De Ultrafiltração de Celulose Regenerada de 10 Kda.** In: ANAIS DO CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA QUÍMICA, 2016, Resumos. Campinas, GALOÁ, 2018. Disponível em: <<https://proceedings.science/cobeq/cobeq-2016/papers/fracionamento-do-veneno-da-apis-mellifera-%28abelha%29-utilizando-membranas-de-ultrafiltracao-de-celulose-regenerada-de-10-k?lang=pt-br>> Acesso em: 25 nov. 2018.

BRITTO, Sávio Guimarães; FERNANDES, Ludmila Souza. Apitoxina na Terapia da dor em cães. **Anais VI SIMPAC**. Viçosa, vol. 6, n. 1, jan. - dez. 2014. p. 1-6. Disponível em: <<https://academico.univicoso.com.br/revista/index.php/RevistaSimpac/article/view/443/560>>. Acesso em: 05 set. 2018.

CARVALHO, Fernanda Martins de; COSTA, Murielle Celestino da; SILVA, Tânia Cristina Dias da Silva. Doenças reumáticas no Brasil: revisão de estudos epidemiológicos. **EFDeportes.com, Revista Digital**. Buenos Aires, Ano 18, Nº 184, Set. 2013. Disponível em: <<http://www.efdeportes.com/efd184/doencas-reumaticas-no-brasil-revisao.htm>>. Acesso em: 05 set. 2018.

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, Jun, Jul, Ago, Set,Out, Nov 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/276318510_Apitoxina_coleta_composicao_quimica_propriedades_biologicas_e_atividades_terapeuticas>. Acesso em: 06 set. 2018.

GOMES, Rafael Kmiliauskis Santos *et al.* Impacto da artrite reumatoide no sistema público de saúde em Santa Catarina, Brasil: análise descritiva e de tendência temporal de 1996 a 2009). **Revista Brasileira de Reumatologia**. São Paulo: Elsevier Editora Ltda. 2016-2017; 57(3): 204–209. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0482500416300389>>. Acesso em: 06 set. 2018.

KUNITZ, André Guilherme. **Melitina Proveniente Do Veneno De Abelha**: Processo de Purificação, Aplicação e Avaliação Econômica. 2015. 126 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Engenharia Química e Engenharia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/169554>>. Acesso em: 19 out. 2016.

MENDES, Karina dal Sasso; SILVEIRA, Renata Cristina de Campos Pereira; GALVÃO, Cristina Maria. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto - Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p.758-764, dez. 2008. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>>. Acesso em: 16 set. 2018.

MOTA, Licia Maria Henrique da, CRUZ, Boris Afonso, BRENOL, Claiton Viegas, *et al.* Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**. Brasil, 2012. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n2/v52n2a02.pdf>>. Acesso em 17 de out. 2018.

HWANG, Deok-sang; KIM, Sun; BAE, Hyunsu. Therapeutic Effects of Bee Venom on Immunological and Neurological Diseases. **Toxins**, Seoul, Republic Of Korea, v. 7, n. 7, p.2413-2421, 29 jun. 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4516920/>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

KIM, Seong-kyu et al. Melittin enhances apoptosis through suppression of IL-6/sIL-6R complex-induced NF- κ B and STAT3 activation and Bcl-2 expression for human fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**, Seoul, Republic Of Korea, v. 78, n. 5, p.471-477, out. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.01.004>

KUNITZ, André Guilherme. **Melitina Proveniente Do Veneno De Abelha: Processo de Purificação, Aplicação e Avaliação Econômica**. 2015. 126 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Engenharia Química, Engenharia Química e Engenharia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2015. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/169554>>. Acesso em: 19 out. 2016.

LEE, Ju Ah et al. Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review protocol. **Bmj Open**, Daejeon, Korea, v. 4, n. 4, p.1-4, abr. 2014. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/4/4/e004602.full.pdf>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

LEE, Ju Ah et al. Bee venom acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomised clinical trials. **Bmj Open**, Daejeon, Korea, v. 4, n. 11, p.1-8, nov. 2014. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/4/11/e006140>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

LI, Jinghua et al. The Anti-Arthritic Effects of Synthetic Melittin on the Complete Freund's Adjuvant-Induced Rheumatoid Arthritis Model in Rats. **The American Journal Of Chinese Medicine**, [s.l.], v. 38, n. 06, p.1039-1049, jan. 2010. Disponível em: <<https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S0192415X10008457>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

MARTÍNEZ, R. P. FELDMAN, J.; ÁLVAREZ, M. **Utilización de medicina complementaria en procesos degenerativos articulares**. 2016. 43 f. TCC (Graduação) - Curso de Veterinária, Faculdade de Ciências Veterinárias de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, 2016. Disponível em:

<http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/08/910794/utilizacion-de-medicina-complementaria-en-procesos-degenerativo_hjaqbl.pdf>. Acesso em: 6 abr. 2019.

MOREIRA, Daiane Rodrigues. APITERAPIA NO TRATAMENTO DE PATOLOGIAS. **Revista F@ciência**, Apucarana-pr, v. 9, n. 4, p.21-29, set. 2012. Disponível em: <http://www.cesuap.edu.br/fap-ciencia/edicao_2012/004.pdf>. Acesso em: 06 abr. 2019.

NAH, Seong-su et al. Effects of Melittin on the Production of Matrix Metalloproteinase-1 and -3 in Rheumatoid Arthritic Fibroblast-Like Synoviocytes. **Journal Of Pharmacological Sciences**, Seoul, Republic Of Korea, v. 106, n. 1, p.162-166, 2008. Disponível em: <https://www.jstage.jst.go.jp/article/jphs/106/1/106_SC0070215/_article>. Acesso em: 06 abr. 2019.

NIPATE, S. S.; HURALI, P. B.; GHASAS, M. M.. Evaluation of anti-inflammatory, anti-nociceptive, and anti-arthritic activities of Indian *Apis dorsata* bee venom in experimental animals: biochemical, histological, and radiological assessment. **Immunopharmacology And Immunotoxicology**, Pune, India, v. 37, n. 2, p.171-184, 18 fev. 2015.

PACHECO FILHO, E. F. et al. Apitoxina e sua Atividade Anti-inflamatória e Anti-nociceptiva. **Acta Apicola Brasileira**, [s.l.], v. 2, n. 2, p.11-16, 17 out. 2014. Disponível em: <<https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/APB>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

PTC (Brasil). Universidade Federal de Minas Gerais - Ufmg. Esther Margarida Alves; Luís Jorge Pesquero; Leonardo Albuquerque Melo. **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO FRAÇÃO DE APTOXINA E USO**. BR nº WO 201 1/041865 A1, 10 out. 2010, 10 abr. 2011. 2011.

SEIJAS, José Luiz Vazques. Apiterapia: Verdade Incontestável. Rio de Janeiro: Lombada. 2012. 205 p. Disponível em: <[http://frepep.org.br/wp-content/uploads/2017/01/Livro-](http://frepep.org.br/wp-content/uploads/2017/01/Livro-Apiterapia-Verdade-Incontestavel.pdf)

[Apiterapia-Verdade-Incontestavel.pdf](http://frepep.org.br/wp-content/uploads/2017/01/Livro-Apiterapia-Verdade-Incontestavel.pdf)>. Acesso em 05 set. 2018.

TOBAR, Raquel Amalia Vélez. **Apiterapia Como Modalidad Terapéutica Complementaria A La Fisioterapia En Pacientes Con Artritis Reumatoide**. 2010. 17 f. Tese (Doutorado) - Curso de Fisioterapia, Universidad del Cauca, Cauca, Colômbia,

2010. Disponível em: < <https://www.efisioterapia.net/articulos/apiterapia-como-modalidad-terapeutica-complementaria-la-fisioterapia-pacientes-artritis-re> >. Acesso em: 6 abr. 2019.

ZHANG, Shuai et al. Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. **Toxicon**, Beijing, China, v. 148, p.64-73, jun. 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010118301454?via%3Dihub>>. Acesso em: 06 abr. 2019.

ZHAO, Mengdi et al. Anti-arthritic effects of microneedling with bee venom gel. **Journal Of Traditional Chinese Medical Sciences**, [s.l.], v. 3, n. 4, p.256-262, out. 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095754816300898?via%3Dihub>>. Acesso em: 06 abr. 2019.