

<https://doi.org/10.31533/pubvet.v13n8a390.1-7>

Apitoxina: Utilização do veneno da abelha *Apis mellifera*

Paula Martins de Souza¹, Maria Claudia Colla Ruvolo-Takasusuki^{2*} 

¹Pós-Graduada em Especialização Biotecnologia, Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular, Maringá, PR, Brasil.

²Professora Dra. Associada da Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Biotecnologia, Genética e Biologia Celular, Maringá, PR, Brasil.

*Autora para correspondência, E-mail: mccrtakasusuki@uem.br

Resumo. As abelhas *Apis mellifera* foram introduzidas no Brasil há 179 anos. Esses insetos sociais são manejados pelos humanos há milênios, pois, seus subprodutos eram utilizados no antigo Egito especialmente pelos sacerdotes para alimentar animais sagrados, em rituais e cerimônias. Além do mel outros produtos apícolas são utilizados pelos humanos como pólen, cera e mais recentemente seu veneno. Apitoxina é o nome dado ao veneno produzido pelas abelhas *A. mellifera*, utilizada para defesa individual ou da colônia. Apresentam em sua composição proteínas, enzimas, aminoácidos e lipídios. A descoberta das propriedades biológicas da apitoxina no século XIX permitiu verificar que os compostos bioativos desse produto podem desempenhar importante papel no tratamento de uma diversidade de doenças. Tal fato a torna um importante produto apícola, apresentando vasto potencial farmacológico com efeito anti-inflamatório, cicatrizante, neuroprotetor, antitumoral e analgésico. As propriedades terapêuticas da apitoxina vêm sendo alvo de pesquisas que buscam empregar esse produto apícola em tratamentos médicos alternativos. Esse artigo de revisão aborda inicialmente sobre a introdução da *Apis mellifera* no Brasil e o desenvolvimento da apicultura, bem como aspectos da morfologia da glândula de veneno e apitoxina dessas abelhas melíferas. Como segundo objetivo foram discutidos artigos sobre características farmacológicas e biológicas da apitoxina e finalmente principais doenças que podem ser tratadas de forma alternativa com a apitoxina, mostrando o vasto potencial farmacológico e a eficiência desse produto apícola.

Palavras chave: apicultura, apiterapia, saúde humana

Apitoxin: Use of Apis mellifera bee poison

Abstract. *Apis mellifera* bees were introduced in Brazil 179 years ago. These social insects have been handled by humans for millennia since their co-products were used in ancient Egypt, especially by priests to feed sacred animals in rituals and ceremonies. In addition to honey, there are other bees products used by humans such as pollen, wax and more recently their venom. Apitoxin is the given name to the venom produced by bees *A. mellifera* used for individual or colony defense. In its composition presents proteins, enzymes, amino acids and lipids. The discovery of the biological properties of apitoxin in the nineteenth century has made it possible to verify that the bioactive compounds of this product can play an important role in the treatment of a variety of diseases. This fact makes it an important bee product, presenting vast pharmacological potential with anti-inflammatory, healing, neuroprotective, antitumor and analgesic effect. The therapeutic properties of apitoxin have been the object of researches that seek to use this bee product in alternative medical treatments. This review first deal with the introduction of *Apis mellifera* in Brazil and the development of beekeeping, as well as the morphology aspects of the venom gland and apitoxin of these honey bees. The second objective was to discuss articles on the pharmacological and biological characteristics of apitoxin and,

finally, the main diseases that can be treated with apitoxin, showing the vast pharmacological potential and the efficiency of this bee product.

Keywords: beekeeping, apitherapy, human health

Apitoxina: Uso del veneno de la abeja *Apis mellifera*

Resumen. Las abejas *Apis mellifera* fueron introducidas en Brasil desde hace 179 años. Estos insectos sociales son manejados por los humanos desde hace milenios, pues sus subproductos eran utilizados en el antiguo Egipto especialmente por los sacerdotes para alimentar animales sagrados en rituales y ceremonias. Además de la miel otros productos apícolas son utilizados por los humanos como polen, cera y más recientemente, su veneno. Apitoxina es el nombre dado al veneno producido por las abejas *A. mellifera*, utilizada para defensa individual o de la colonia. Presenta en su composición proteínas, enzimas, aminoácidos y lípidos. El descubrimiento de las propiedades biológicas de la apitoxina en el siglo XIX, permitió comprobar que los compuestos bioactivos de este producto pueden desempeñar un papel importante en el tratamiento de una diversidad de enfermedades. Este hecho la convierte en un importante producto apícola, presentando vasto potencial farmacológico con efecto antiinflamatorio, cicatrizante, neuroprotector, antitumoral y analgésico. Las propiedades terapéuticas de la apitoxina vienen siendo objeto de investigaciones que buscan emplear ese producto apícola en tratamientos médicos alternativos. Este artículo de revisión aborda inicialmente sobre la introducción de *Apis mellifera* en Brasil y el desarrollo de la apicultura, así como aspectos de la morfología de la glándula de veneno y apitoxina de esas abejas melíferas. Como segundo objetivo se discutieron artículos sobre características farmacológicas y biológicas de la apitoxina y finalmente principales enfermedades que pueden ser tratadas de forma alternativa con la apitoxina, mostrando el vasto potencial farmacológico y la eficiencia de ese producto apícola.

Palabras clave: apicultura, apiterapia, salud humana

Introdução

Apis mellifera é um inseto pertencente à ordem dos himenópteros e à família dos apídeos e é a espécie de maior participação na polinização, com grande interesse na agricultura (Ramos & Carvalho, 2007). Possuem convivência organizada em colônias, contribuem para a agricultura, servem ainda como bio-indicadores ambientais, apresentam biologia preparada para extrair matéria e energia do ambiente e dessa forma, organizar-se para gerar colônias filhas (Tautz, 2010).

A apicultura é a arte ou ciência de criar abelhas, a fim de extrair produtos apícolas, que visem o lucro (Martinez & Soares, 2012), como o mel, a cera, a própolis, o pólen apícola, a geleia real e a apitoxina, que são utilizados para a alimentação e defesa da colmeia (Barbosa et al., 2017). A apitoxina, veneno das abelhas *A. mellifera* é um complexo de substâncias formado principalmente por água, aminoácidos, enzimas, proteínas e outros componentes em menor quantidade, que durante a ferroadá atuam principalmente no sistema nervoso (Correia-Oliveira et al., 2012), mas que administrados em quantidades ideais podem apresentar eficiência biológica, com grande potencial farmacológico (Moreira, 2012). O veneno da abelha estimula o fluxo sanguíneo para os tecidos, e aumenta a permeabilidade da membrana das células, relaxa os músculos podendo reduzir a dor muscular, estimula a produção de cortisona pelas glândulas suprarrenais, que podem reparar a mielina dos axônios das células nervosas (Mutsaers et al., 2006). Apresentam propriedades anti-inflamatórias, analgésicas, estimulante da circulação sanguínea, além de ação antibiótica, hipotensor, neuroprotectoras e aumento da permeabilidade capilar (Felice & Padin, 2012). Considerando a vasta aplicabilidade farmacológica da apitoxina no tratamento de patologias, o objetivo deste trabalho, foi de realizar uma revisão da literatura sobre a apitoxina, considerando suas propriedades terapêuticas no tratamento de doenças.

Abelha *Apis mellifera*

As abelhas originaram de vespas, que mudaram seus hábitos alimentares, deixando de consumir insetos e aranhas, há cerca de 135 milhões de anos, para se alimentarem de pólen das flores. Hoje, as espécies já descritas, ultrapassam 20 mil, das quais aproximadamente 2% vivem em sociedade e

produzem mel, destas, as mais difundidas, são as abelhas do gênero *Apis* (Camargo et al., 2002). Em todo o mundo, há apenas nove espécies conhecidas do gênero *Apis*, essas espécies juntamente com as mamangavas, pertencem à família das abelhas verdadeiras *Apidae*. O continente asiático abriga oito espécies de abelhas, enquanto Europa e África apresentam a *A. mellifera* que foi introduzida em muitos países (Tautz, 2010). O manejo e utilização das várias subespécies de abelhas *A. mellifera* como intuito de produzir mel e demais produtos para consumo humano é realizado há milênios. Assim, a criação de abelhas do gênero *Apis* para fins de produção de mel e derivados ou para serviços de polinização é denominada de apicultura (ABELHA, 2015). Esta área vem ganhando cada vez mais destaque na agropecuária, já que não exige exclusividade de trabalho e local específico para a criação (Martinez & Soares, 2012).

A primeira introdução de abelhas europeias no Brasil ocorreu em 1839 na cidade do Rio de Janeiro com *Apis mellifera mellifera*. Posteriormente entre 1870 e 1900, foram introduzidas no Sul do Brasil as subespécies, *Apis mellifera ligustica* de origem italiana e *Apis mellifera carnica* de origem austríaca (Crane, 2000). Desde a sua introdução no Brasil até a década de 1950 a apicultura brasileira era insipiente. Nesse período, a maioria dos apicultores criavam abelhas em casa, em contato com outros animais devido à baixa agressividade. Em meados de 1950, em função do surgimento de doenças e pragas, 80% das colmeias do país foram dizimadas, afetando drasticamente a produção de mel (Camargo et al., 2002). Buscando reverter esta situação, em 1956 foram trazidas para o Brasil abelhas africanas *Apis mellifera scutellata*, com intuito de realizar um estudo sobre o possível cruzamento com as europeias já existentes, com o propósito de aumentar a produtividade, característica das africanas e melhorar o manejo, característica das mansas europeias. Todavia, as abelhas africanas apresentavam comportamento defensivo diferenciado, seu manejo era pouco conhecido pelos apicultores, levando dessa forma, a liberação acidental de rainhas de algumas colmeias africanas no ambiente, que cruzaram naturalmente com zangões europeus, originando abelhas híbridas denominadas africanizadas, que provocaram acidentes em ambiente rural e urbano, devido ao comportamento defensivo e desconhecimento de manejo (Correia-Oliveira et al., 2012). Segundo a Associação Brasileira de Estudo das Abelhas, no início da africanização, o país enfrentou uma fase difícil em relação aos vários acidentes causados pelas *A. mellifera*, que passaram a ser tratadas como praga e foi alvo de tentativa de extermínio. No entanto, algum tempo depois, alguns apicultores remanescentes, passaram a adaptar técnicas de manejo das europeias para as africanizadas, que além de mais defensivas, eram também mais produtivas e resistentes a doenças. Seguindo nessa onda de recuperação, em 1967 foi fundada a Confederação Brasileira de Apicultura e em 2009, o Brasil conquistou o quarto lugar no ranking dos maiores exportadores de mel.

As abelhas melíferas são insetos que vivem em sociedade, apresentam uma divisão de tarefas que contribuem para a manutenção e sobrevivência da colônia. Nela cada integrante desempenha uma função específica. A abelha rainha tem como função primordial aumentar o número de integrantes, já que, somente ela pode se reproduzir cruzando com o zangão (macho) e gerar novas abelhas rainhas, novos zangões e operárias. Sendo estas, responsáveis por todo trabalho essencial para sobrevivência da colmeia (Martinez & Soares, 2012).

O corpo da *Apis mellifera* é dividido em cabeça, tórax e abdome. Na cabeça, estão os olhos compostos e ocelos; as antenas e cavidades olfativas, mais desenvolvidas no macho do que na rainha e operárias, devido à necessidade de perceber o odor da rainha durante o voo. O aparelho bucal, dividido em duas mandíbulas fortes, utilizadas para cortar e manipular a própolis, o mel e o pólen e alimentar as larvas e fazer a limpeza e defesa da colmeia e uma língua grossa, muito flexível, utilizada principalmente na transferência de alimento e desidratação do néctar. No tórax destacam-se as estruturas locomotoras, adaptadas para o transporte de pólen, manipulação da cera e da própolis e limpeza do corpo. As asas que possibilitam o voo; o sistema respiratório e parte do digestivo. E no abdome, estão os órgãos do aparelho digestivo, circulatório, reprodutor, excretor, órgãos de defesa e glândulas produtoras de cera (Ramos & Carvalho, 2007).

Os principais produtos apícolas são o mel, a cera, a própolis, o pólen apícola, a geleia real e a apitoxina. O mel é um alimento de grande valor comercial, constituído de açúcares, água, sais minerais e pequenas quantidades de vitaminas e outros nutrientes. É produzido pelas abelhas a partir do néctar, líquido açucarado das flores, que é depositado nos alvéolos dos favos, amadurece e fica pronto para o

consumo. Nesta etapa, as abelhas protegem o mel até que seja consumido, por uma fina camada de cera. As características do mel como cor, sabor e aroma, podem variar segundo as floradas, o clima, entre outros fatores (Camargo et al., 2002; Martinez & Soares, 2012).

A cera produzida pelas abelhas para construção e fechamento dos alvéolos dos favos, tem amplo aspecto de aplicações, sendo muito usada na construção de favos artificiais na apicultura, na indústria de cosméticos, de medicamentos, de velas, entre outras. A própolis é fabricada a partir de resinas, ceras e gomas das árvores encontradas ao redor de botões de flores, que são levadas para a colmeia pelas abelhas, misturadas com sua própria cera e saliva, produzindo a própolis, usada principalmente para manter a colmeia livre de doenças, e grande valor na indústria farmacêutica e de beleza (Mutsaers et al., 2006).

O pólen é retirado das flores e depositado nos alvéolos dos favos pelas abelhas, onde é utilizado para alimentar as larvas e abelhas adultas com até dezoito dias. É comercializado pela indústria alimentícia, devido ao seu valor nutricional. A geleia real, que também é comercializada pela indústria de alimentos e também de medicamentos e beleza, já que é rica em proteínas, água, açúcares, gorduras e vitaminas, é produzida pelas abelhas operárias mais novas, e utilizado para alimentar as crias e a rainha (Camargo et al., 2002; Martinez & Soares, 2012).

Aparelho do ferrão e apitoxina

O ferrão das abelhas *A. mellifera* é constituído de uma parte operante e uma parte glandular. A parte operante é dividida em aparato motor, formado por placas cuticulares e lancetas, que ficam conectadas ao aparato motor por braços cuticulares curvos. As glândulas de veneno consistem em um tubo longo, fino e convoluto, que finda em uma bifurcação em fundo cego e uma parte alargada, que funciona como reservatório para a secreção. Este reservatório liga-se ao ferrão por um ducto curto, durante a ferroada, o veneno produzido pelas glândulas de veneno, escorre por um canal entre o estilete e as lancetas, penetrando no objeto ferroadado (Cruz-Landim, 2009). O ferrão pode ser utilizado pelas fêmeas para defesa individual ou da colmeia, embora a fêmea que ferrou morra, já que o ferrão fica preso no objeto ferroadado. Esta ação é vantajosa do ponto de vista da espécie, onde a perda de alguns indivíduos não afeta a sobrevivência da colônia. Na rainha, as farpas do ferrão são menos desenvolvidas do que nas operárias e a musculatura ligada ao ferrão mais forte, para que ela não o perca após a ferroada. Dessa forma, para a rainha, o ferrão é mais um instrumento de orientação, que visa à identificação das células dos favos onde vai depositar os ovos, ou para ferroadar outra rainha que tenha nascido ao mesmo tempo, com quem disputará pela hegemonia da colmeia (Ramos & Carvalho, 2007).

A reação de um indivíduo ao veneno da abelha depende de uma série de fatores, como a dosagem recebida, o estado fisiológico, além de fatores genéticos. O veneno é uma solução aquosa constituída por cerca de 30% de água e vários solutos, dos quais o que aparece em maior quantidade é a melitina. Além disso, apresenta uma mistura de proteínas, das quais se destacam as enzimas fosfolipase A2, hialuronidase e fosfatase ácida, os peptídeos melitina, peptídeo MCD, alérgeno C e as neurotoxinas apamina e histamina (Cruz-Landim, 2009). A apamina possui ação neurotóxica, atuando como um vasomotor, aumentando a permeabilidade dos vasos; a melitina desempenha ação hemolítica, com ação vasomotora, antibacteriana e antifúngica; a hialuronidase participa na hidrólise do ácido hialurônico nos tecidos, conferindo permeabilidade aos vasos; histamina atua como vasodilatador; a fosfatase A2 e fosfolipase atacam os fosfolípidios das membranas das células e o peptídeo MCD aumenta a permeabilidade capilar (Felice & Padin, 2012).

Pesquisas sobre o veneno das abelhas apontam, que apesar de sua letalidade, onde ataques massivos podem levar a sintomas como obstrução das estruturas renais, que podem ser fatais em determinadas situações, quando administrado em doses controladas, o veneno é um potente medicamento (Correia-Oliveira et al., 2012).

A apitoxina, presente no veneno das abelhas operárias é produzida pelas glândulas de veneno e armazenada no saco de veneno na base do ferrão, nas primeiras duas semanas de vida das operárias adultas. Cada operária produz em média 0,3 mg de veneno, substância transparente, composta por proteínas, aminoácidos, lipídios e enzimas, solúvel em água. O veneno é comercializado para farmácias de manipulação e indústrias de processamento químico, devido sua toxicidade (Camargo et al., 2002).

A extração do veneno da abelha pode ser feita forçando a ferroada em uma membrana, separando o ferrão e o veneno, que é despejado em um recipiente e coletado. Outra forma é matar a abelha e retirar o veneno por remoção cirúrgica da glândula de veneno. Ou ainda, é possível utilizar equipamento automatizado, que por impulsos elétricos, permite obter o veneno livre de impurezas, sem sacrificar abelhas, já que, esse método de extração utiliza uma placa de vidro conectada a uma fonte elétrica, colocada na entrada da colmeia, liberando um pequeno choque que promove contração da musculatura acessória do aparato de veneno, liberando uma gota do veneno, que é desidratado e coletado na forma de cristais por raspagem com uma espátula. Este último método, é utilizado como padrão na extração atualmente (Durán et al., 2011).

Tratamento de doenças humanas com apitoxina

Atualmente há uma diversidade de tratamentos por apitoxina, onde os mais utilizados são pela aplicação sublingual, subcutânea com agulhas, injeções ou picadas de abelhas diretamente na pele que, por ser a forma mais ativa, deve ser administrada em pequenas quantidades. O vasto potencial farmacológico da apitoxina teve eficiência biológica comprovada para diversos usos terapêuticos, como anti-inflamatório, principalmente em doenças reumáticas, antinociceptiva, na captação de estímulos nocivos, analgésico, antitumoral, cicatrizante e neuroprotetor, em doenças como esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer e doença de Parkinson (Moreira, 2012). A propriedade terapêutica da apitoxina, já é conhecida há muitos séculos. Hipócrates há cerca de 2.500 anos, já empregava picadas de abelhas em procedimentos terapêuticos. Galeno, médico grego do século II escreveu sobre o tratamento com apitoxina. No século VIII Carlos Magno foi tratado com ferroadas para combater inflamações nas juntas (Maia, 2007).

A artrite, doença que provoca inflamações em várias articulações do corpo humano, é alvo do tratamento com apitoxina. Seus principais sintomas são dores, calor e inchaço, podendo em casos mais graves, levar a destruição e deformidade de articulações (Moreira, 2012). A doença não tem cura e pode causar invalidez, os tratamentos convencionais causam vários efeitos colaterais, devido a necessidade de tratamento permanente (Maia, 2007). A apitoxina possui substâncias que atuarão na terapia contra a artrite, como a militina e a apamina, que juntas estimulam a produção de cortisol e outros esteroides naturais. Essas substâncias possuem ação anti-inflamatória na área de aplicação muscular, aliviando os sintomas, especialmente as dores (Moreira, 2012). O tratamento também é válido, administrado de forma complementar a fisioterapia em artrites reumatóides, doença crônica que causa inflamações nas articulações e outros órgãos como pele e vísceras, agindo como um apoio a terapia convencional, com eficiência analgésica e anti-inflamatória, apoiando a restauração do tecido articular e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Tobar et al., 2010).

Outra enfermidade com opção de tratamento baseado no veneno das abelhas é a Esclerose Múltipla, doença neurodegenerativa, com tratamentos convencionais baseados no tratamento dos sintomas, com ingestão de corticosteroides, como o hormônio adrenocorticotrópico, cujo uso prolongado pode induzir hipertensão, diabetes, osteoporose, destruição de tecido conjuntivo e inibição da resposta imune do organismo e imunoterapia baseada no uso de interferons. Postula-se que a apitoxina induza uma resposta sistêmica no corpo, estimulando moduladores anti-inflamatórios e o próprio veneno contenha substâncias de efeito direto sobre a Esclerose Múltipla, não causando efeitos colaterais, melhorando substancialmente a manifestação dos sintomas nos pacientes (Leite & Rocha, 2005).

Pesquisas avançam também na investigação do uso de substâncias presentes no veneno, para tratamento de câncer, como a melitina, capaz de inativar o fator NF-KB, que proporciona uma ligação mecânica entre inflamação e câncer, controlando a capacidade de células pré-neoplásicas e malignas resistir aos mecanismos de apoptose. Dessa forma, a inibição deste fator, induz a apoptose e inibe a proliferação celular de células malignas (Arar et al., 2017). A melitina vem apresentando também, resultados positivos no tratamento da esclerose lateral amiotrófica (ELA), doença causada pela degeneração de neurônios motores superiores e inferiores do córtex motor, tronco encefálico e coluna espinhal, que provocam sintomas como fraqueza muscular, atrofia, espasticidade e paralisia de músculos voluntários (Yang et al., 2010; Yang et al., 2011). Esta substância encontrada na apitoxina apresentou capacidade de supressão da perda de neurônios motores e configuração anormal de proteínas em testes com modelos animais de ELA (Yang et al., 2011).

A apitoxina também vem apresentando efeitos benéficos nos tratamentos de outras doenças neurológicas, como Doença de Parkinson e Alzheimer. A doença de Parkinson é um distúrbio neurodegenerativo, caracterizado por sintomas motores típicos como acinesia, rigidez e tremor em repouso, que resultam da perda progressiva de neurônios dopaminérgicos. Estudos apontam que o veneno da abelha, pode proteger neurônios dopaminérgicos da degeneração em Doença de Parkinson, mostrando resultados promissores para os pacientes (Alvarez-Fischer et al., 2013).

O glutamato, conhecido como o principal neurotransmissor excitatório no sistema nervoso central, desempenha importante papel nas funções cerebrais, como memória, plasticidade sináptica, aprendizagem e cognição. A excitotoxicidade causada pela ativação excessiva e desregulada dos receptores de glutamato pode levar a degeneração neuronal anormal. Esta neurotoxicidade do glutamato está associada a distúrbios neurodegenerativos, como a doença de Alzheimer. O tratamento com apitoxina inibe significativamente a toxicidade celular do glutamato e protege contra a morte celular, apresentando tratamento eficaz em doenças neurodegenerativas (Lee et al., 2012).

A apitoxina mostra ainda efeitos positivos no tratamento de lúpus, ciática, dor lombar, cotovelo de tenista, com efeitos terapêuticos já comprovados, e com brecha para novos estudos, que possam ampliar o horizonte de conhecimento dos efeitos do veneno. Já são conhecidos pelo menos dezoito componentes farmacologicamente ativos, incluindo várias enzimas, peptídeos e aminas, com efeito individual conhecido, mas que ainda deixam lacunas de atuação em conjunto, sendo tema para possíveis pesquisas futuras, para ampliação da utilização da apitoxina na saúde (Ali, 2012).

Considerações finais

A literatura referente à apitoxina, sua importância na apicultura, o método de produção pelas abelhas, a composição química do veneno, suas propriedades biológicas e eficiência terapêutica foram revisadas. Assim como, a origem e dispersão das abelhas no mundo, a chegada da *A. mellifera* no Brasil e as etapas da implantação da apicultura, a anatomia da abelha, as características e valor comercial dos principais produtos apícolas.

Diante das informações, foi possível observar que tratamentos alternativos com base nas propriedades clínicas do veneno da abelha *A. mellifera*, vem sendo cada vez mais explorado e documentado na medicina. Em virtude das inúmeras propriedades biológicas da apitoxina, sua propriedade terapêutica apresenta aplicabilidade cada vez maior, principalmente nas atividades anti-inflamatórias, cicatrizante, neuroprotetoras, antitumorais e nociceptivas, protagonizando tratamentos muito eficazes em diversas patologias, apresentando pouco ou nenhum efeito colateral, aumentando a qualidade de vida dos pacientes. Sendo assim, apitoxina se mostra um potente medicamento no tratamento de diversas doenças, com vasto potencial farmacológico, com eficiência biológica comprovada, o que faz deste, um importante produto apícola com largo potencial de aplicabilidade.

Referências bibliográficas

- Ali, M. A. A. S. M. (2012). Studies on bee venom and its medical uses. *International Journal of Advancements in Research & Technology*, 1(2):69-83.
- Alvarez-Fischer, D., Noelker, C., Vulinović, F., Grünewald, A., Chevarin, C., Klein, C., . . . Hartmann, A. (2013). Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. *PLoS One*, 8(4):e61700.
- Arar, F. C., Lopes, K. A. S., Alves, L. P., Marques, L. G. S., Braga, A., França, W. & Ruckl, S. (2017). O uso da apiterapia no tratamento de câncer: Uma revisão sistemática. *Revista Fapciência*, 11(9):73-80.
- Associação Brasileira De Estudos Das Abelhas. *Apicultura no Brasil*. (2015). Disponível em: <<http://abelha.org.br/apicultura-no-brasil/>>. Acesso em: 19 jul. 2018.
- Barbosa, D. B., Crupinski, E. F., Silveira, R. N. & Limberger, D. C. H. (2017). As abelhas e seu serviço ecossistêmico de polinização. *Revista Eletrônica Científica da UERGS*, 3(4):694-703.
- Camargo, R. C. R., Pereira, F. M. & Lopes, M. T. R. (2002). *Produção de mel*. Teresina, Piauí, Brasil: EMBRAPA.

- Correia-Oliveira, M. E., Nunes, L. A., Silveira, T. A., Marchini, L. C. & Silva, J. W. P. (2012). Manejo da agressividade de abelhas africanizadas. *Série Produtor Rural*, 1(53):4-46.
- Crane, E. (2000). *The world history of beekeeping and honey hunting*. London, UK: Routledge Chapman & Hall.
- Cruz-Landim, C. (2009). *Abelhas: Morfologia e função de sistemas*. São Paulo, São Paulo, Brasil: Editora UNESP.
- Durán, X. A., Cifuentes, Y. L. & Morales Ulloa, D. (2011). Evaluación de dos frecuencias de colecta de apitoxina extraída de colmenas de *Apis mellifera* L. durante la época estival en la Región de La Araucanía. *Idesia (Arica)*, 29(2):145-150.
- Felice, J. & Padin, J. (2012). *Apitoxina su preparado, especificaciones y farmacología*.
- Lee, S. M., Yang, E. J., Choi, S.-M., Kim, S. H., Baek, M. G. & Jiang, J. H. (2012). Effects of bee venom on glutamate-induced toxicity in neuronal and glial cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, ID 3681961-9.
- Leite, G. L. D. & Rocha, S. L. (2005). Apitoxina. *Unimontes Científica*, 7(1):115-125.
- Maia, A. B. (2007). O potencial terapêutico da apitoxina. *Mensagem Doce*, 6615-22.
- Martinez, O. A. & Soares, A. E. E. (2012). Melhoramento genético na apicultura comercial para produção da própolis. *Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal*, 13(4):982-990.
- Moreira, D. R. (2012). Apiterapia no tratamento de patologias. *Revista Fapciência*, 9(4):21-29.
- Mutsaers, M., Blitterswijk, H. v., Leven, L., Kerkvliet, J. & Waerdt, J. (2006). Produtos apícolas: propriedades, processamento e comercialização. *Série Agrodok*, 42.
- Ramos, J. M. & Carvalho, N. C. (2007). Estudo morfológico e biológico das fases de desenvolvimento de *apis mellifera*. *Revista Científica Eletrônica de Engenharia Florestal*, 6(10):1-21.
- Tautz, J. O. (2010). *Fenômeno das abelhas*. Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil: Editora Artmed.
- Tobar, R. A. V., Cabrera, B. & Góngora, F. F. B. (2010). Apiterapia como modalidade terapêutica complementar a la fisioterapia en pacientes con Artritis Reumatoide. *Revista Facultad Ciencias de la Salud: Universidad del Cauca*, 12(1):9-18.
- Yang, E. J., Jiang, J. H., Lee, S. M., Yang, S. C., Hwang, H. S., Lee, M. S. & Choi, S.-M. (2010). Bee venom attenuates neuroinflammatory events and extends survival in amyotrophic lateral sclerosis models. *Journal of Neuroinflammation*, 7(69):1-12.
- Yang, E. J., Kim, S. H., Yang, S. C., Lee, S. M. & Choi, S.-M. (2011). Melittin restores proteasome function in an animal model of ALS. *Journal of Neuroinflammation*, 8(69):1-9.

Recebido: 22 de março, 2019.

Aprovado: 19 de abril, 2019.

Publicado: 13 de setembro, 2019.

Licenciamento: Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados