



POTENCIAL HEPATOPROTETOR DA GELEIA REAL: UMA AVALIAÇÃO ACERCA DOS MARCADORES ENZIMÁTICOS DE LESÃO

Hepatoprotective potential of royal jelly: An assessment of enzyme markers of injury

Jardel Alves da Costa¹, Rute Emanuela da ROCHA², Lavínia Alves de SOUSA³, Márcia Luiza dos Santos Beserra PESSOA⁴, Nara Vanessa dos Anjos BARROS⁵

RESUMO: A literatura mostra patologias hepáticas provocadas por agentes infecciosos, sobretudo as infecções virais, por drogas, por toxinas, e por enfermidades metabólicas. Alguns marcadores de lesão hepática são utilizados e tem mostrado grande eficácia no diagnóstico de situações patológicas do fígado. Dentre os principais marcadores de lesão hepáticas estão as enzimas Alanina aminotransferase (ALT), Aspartato aminotransferase (AST), Gama Glutamil Transferase (GGT) e fosfatase alcalina (ALP). A geleia real (GR) tem uma ampla gama de aplicações farmacológicas, incluindo o uso como um imunostimulante, um potente antioxidante, e agente hepatoprotetor. Neste contexto, este trabalho objetivou revisar a literatura científica acerca de evidências da potencialidade da geleia real como hepatoprotetora em modelos de lesão hepática mensurados por marcadores enzimáticos. Neste estudo realizou-se revisão sistemática da literatura com busca de artigos nas bases de dados Science Direct e Pubmed/Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), através dos descritores Geléia real, Marcadores de lesão e Hepatoprotetor traduzidos para o inglês (Royal jelly, injury markers e Hepatoprotective). A busca e seleção dos estudos de acordo com os critérios estabelecidos resultou na escolha de 3 artigos científicos. Apesar do número pequeno de estudos acerca da avaliação do potencial biológico da geleia real sobre condições clínicas envolvendo lesão e injúria dos tecidos hepáticos, os resultados aqui relatados juntamente a literatura discutida, demonstraram que a geleia real pode ser um promissor agente terapêutico com funcionalidade hepatoprotetora em circunstâncias distintas, sendo demonstradas pela redução e/ou atenuação de marcadores bioquímicos utilizados como referência para diagnóstico de injúrias no fígado.

Palavras-chave: Geléia real. Marcadores de lesão. Hepatoprotetor.

ABSTRACT: The literature shows hepatic pathologies caused by infectious agents, especially viral infections, drugs, toxins, and metabolic diseases. Some markers of liver damage are used and have shown great efficacy in the diagnosis of pathological conditions of the liver. Among the main markers of liver damage are the enzymes Alanine aminotransferase (ALT), Aspartate aminotransferase (AST), Gamma Glutamyl Transferase (GGT) and alkaline phosphatase (ALP). Royal jelly (GR) has a wide range of pharmacological applications, including use as an immunostimulant, a potent antioxidant, and a hepatoprotective agent. In this context, this study aimed to review the scientific literature about evidence of the potential of royal jelly as hepatoprotective in liver injury models measured by enzymatic markers. In this study, a systematic literature review was carried out with search for articles in the Science Direct and Pubmed / Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) databases, using the keywords Royal Jelly, Injury Markers and Hepatoprotector translated into English (Royal jelly, injury markers and Hepatoprotective). The search and selection of studies according to the established criteria resulted in the choice of 3 scientific articles. Despite the small number of studies on the assessment of the biological potential of royal jelly on clinical conditions involving liver tissue injury and injury, the results reported here together with the literature discussed, demonstrated that royal jelly can be a promising therapeutic agent with hepatoprotective functionality in different circumstances, being demonstrated by the reduction and / or attenuation of biochemical markers used as a reference for diagnosis of liver injuries.

Key words: Royal jelly. Injury markers. Hepatoprotective.

*Autor para correspondência

Recebido para publicação em 20/04/2021; aprovado em 05/06/2021

¹ Acadêmico de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, jardelalves@ufpi.edu.br

² Acadêmica de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, ruteemanuele@hotmail.com

³ Acadêmica de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, lavinia.sousa@hotmail.com

⁴ Mestre em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, beserranut@hotmail.com

⁵ Doutora em Alimentos e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, nara.vanessa@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A literatura mostra patologias hepáticas provocadas por agentes infecciosos, sobretudo as infecções virais, por drogas, por toxinas, e por enfermidades metabólicas, como por exemplo: a Doença de Wilson, a deficiência de α 1-antitripsina, as doenças auto-imunes caracterizadas pela presença de auto-anticorpos (anticorpos anti-nucleares, anticorpos anti-células do músculo liso e anticorpos anti-microssomos hepatorreais) e hipergamaglobulinemia, e a esteatose hepática (CHEDID, 2017).

Condições clínicas em que há lesão hepática trazem consigo alterações significativas nos parâmetros bioquímicos do indivíduo, podendo levar a um prejuízo nas funções vitais do paciente. Assim, uma adequada análise bioquímica auxiliará no bom prognóstico de diversas patologias que podem ser resultado de transtornos hepáticos (LAIA, 2018).

Ainda de acordo com Laia (2018), alguns marcadores de lesão hepática são utilizados e tem mostrado grande eficácia no diagnóstico de situações patológicas do fígado. A autora relatou que em condições normais a enzima Alanina aminotransferase (ALT) é encontrada em altas concentrações no citoplasma e nas mitocôndrias dos hepatócitos. Os hepatócitos que são rapidamente e irreversivelmente danificados liberam o seu conteúdo citoplasmático, incluindo ALT, no espaço extracelular. Assim, sua atividade sérica dessa enzima é usada como um marcador padrão para avaliar lesão hepatocelular.

Outras enzimas também utilizadas como marcadores bioquímicos de lesão hepática como as enzimas Aspartato aminotransferase (AST), Gama Glutamil Transferase (GGT) e fosfatase alcalina (ALP) (MACKAVEY e HANKS, 2013).

Diversos compostos naturais são utilizados como alternativa aos fármacos convencionais para a prevenção e tratamento de diversas doenças (LIU et al., 2014).

Os produtos das abelhas são compostos por várias substâncias, incluindo própolis, pólen de abelha e geleia real (GR), que há muitos anos são conhecidas por suas propriedades medicinais e de promoção da saúde. Seus amplos efeitos biológicos são conhecidos e usados desde a antiguidade (KOTOT et al., 2014).

Entre tais agentes naturais, a GR merece atenção especial. Diferente dos outros produtos de abelhas, os quais são usados desde os séculos passados, o produto só chamou atenção para a sua utilização a partir do século XX, aplicada como complemento alimentar e como matéria prima para a indústria de cosméticos (SABATINI et al., 2008).

A GR é um composto secretado pelas glândulas mandibulares e hipofaríngeas de *Apis mellifera* (abelhas nutrízes). Essa secreção é produzida a partir da seiva e de outros sucos vegetais e é uma fonte valiosa de nutrientes (SILICI et al., 2009).

A GR é uma mistura de glicose, lipídeos, proteína, minerais, vitaminas, ácido aspártico, compostos de fósforo, esteróis, gel, ácidos nucleicos, vários ingredientes residuais e acetilcolina, que são cruciais para as propriedades nutricionais e de cura desta substância (ÇAVUŞOĞLU, YAPAR e YAÇIN, 2009).

A GR tem uma ampla gama de aplicações farmacológicas, incluindo o uso como um imunostimulante, um potente antioxidante, e agente hepatoprotetor. Além disso, a GR possui propriedades antitumorais, hipoglicêmicas,

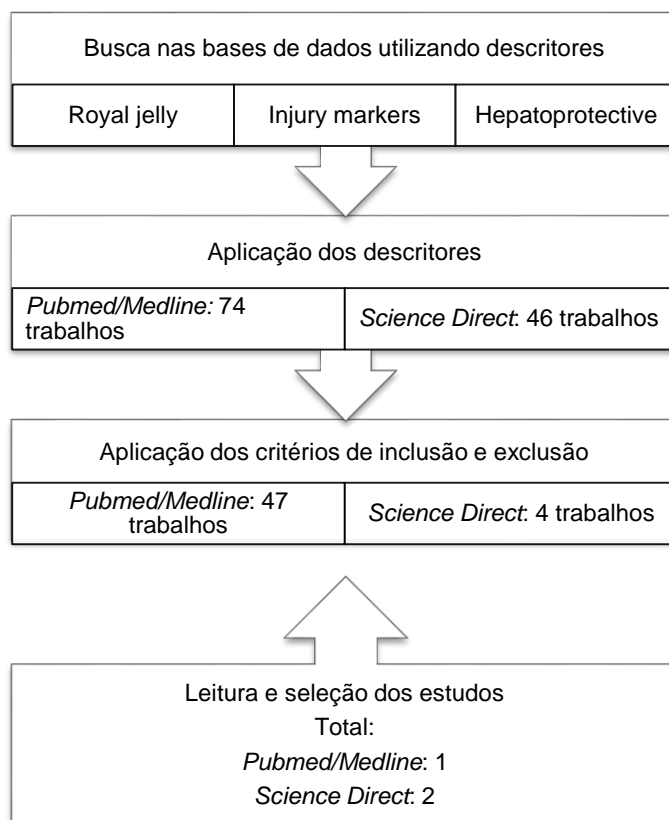
antibacterianas, anti-hiperlipidêmicas e anti-inflamatórias (KAMAKURA, MORIYAMA e SAKAKI, 2006).

Neste contexto, este trabalho objetivou revisar a literatura científica acerca de evidências da potencialidade da geleia real como hepatoprotetora em modelos de lesão hepática mensurados por marcadores enzimáticos.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo realizou-se revisão sistemática da literatura com busca de artigos nas bases de dados *Science Direct* e *Pubmed/Medline* (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), através dos descritores Geleia real, Marcadores de lesão e Hepatoprotetor traduzidos para o inglês (Royal jelly, injury markers e Hepatoprotective), utilizando o termo "and" como operador booleano, obtendo-se os seguintes resultados (*Science Direct*: 19, *Pubmed/Medline*: 61). Aplicou-se os critérios de inclusão: artigos originais completos publicados entre os anos de 2015 a 2020 com a presença dos referidos descritores, e os critérios de exclusão: artigos que não corroboravam o objetivo da pesquisa e trabalhos que não estavam no formato de artigo. Após a leitura dos resumos, três artigos científicos foram incluídos nesta revisão (*Science Direct*: 2, *Pubmed/Medline*: 1). Para melhor compreensão do processo de busca e seleção foi construído o esquema descrito na figura 1

Figura 1: Busca e seleção sistemática dos estudos.



Fonte: autoria própria

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca e seleção dos estudos de acordo com os critérios estabelecidos resultou na escolha de 3 artigos científicos que estão descritos na Tabela 1, e foram utilizados como base para a discussão e formulação desta revisão.

Tabela 1 – Descrição das principais características dos estudos selecionados.

ESTUDO/ANO	TIPO DE ESTUDO	METODOLOGIA	RESULTADOS
ALMEER et al., 2018	<i>In vivo</i> / animais	Modelo de lesão hepática em camundongos. O estudo incluiu quatro grupos: o grupo controle recebeu solução salina (cloreto de sódio 0,9%), o grupo CdCl ₂ (cloreto de cádmio) recebeu 6,5 mg / kg de CdCl ₂ por sete dias, o grupo GR recebeu 85 mg / kg de GR padronizado contendo 6% de 10-hidroxi-2- ácido decenoico equivalente a 250 mg de GR bruto e, finalmente, o quarto grupo recebeu GR 2 h antes do CdCl ₂ injeção diária durante 7 dias.	O tratamento com GR (cápsulas, 85 mg/kg) durante 7 dias, inibiu a lesão hepática, estresse oxidativo e inflamação no tecido hepático refletidos pela diminuição significativa dos níveis Aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e bilirrubina total (BT).
CAIXETA et al., 2018	<i>In vivo</i> / animais	Modelo de lesão hepática em ratos. Ratos Wistar foram alocados em grupos sem estresse, estresse, sem estresse suplementado com GR e estresse suplementado com GR. Inicialmente, GR (200mg / Kg) foi administrado por quatorze dias e os grupos estressados foram submetidos ao estresse crônico a partir do sétimo dia.	O tratamento com GR (substância livre) reduziu os níveis de Aspartato transaminase (AST), fosfatase alcalina (ALP) e γ -glutamyl transferase (GGT). Além disso, o GR melhorou a capacidade antioxidante total, a atividade de superóxido dismutase (SOD) e reduziu Glutathione reduzida (GSH), glutathione redutase e lipoperoxidação no fígado.
MOSTAFA et al., 2020	<i>In vivo</i> / animais	Modelo de lesão hepática em ratos. Quarenta ratos Wistar machos adultos foram alocados em quatro grupos. Os ratos do 1º grupo receberam apenas solução salina e serviu como grupo normal. Os 3 grupos restantes receberam diclofenaco (50 mg / kg / dia, IP) por 7 dias. O Grupo 2 serviu como grupo de controle com diclofenaco. Os grupos 3 e 4 receberam GR (150 e 300 mg / kg / dia, PO), respectivamente, por 30 dias.	O tratamento com GR (cápsulas) diminuiu significativamente a alanina transaminase (ALT) sérica elevada para 61% e 42% e diminuiu a Aspartato transaminase (AST) sérica elevada para 97% e 49%, respectivamente, em comparação com o grupo de controle com diclofenaco, desta forma melhorando a função hepática e diminuindo os processos lesivos.

Fonte: autoria própria

De acordo com Ledda et al. (2017), o cádmio (Cd) é um metal pesado, que não possui função biológica conhecida. A exposição ao Cd aumentou o risco de efeitos prejudiciais à saúde humana e há evidências de uma relação entre câncer de fígado em humanos e roedores e a exposição ao Cd.

Em estudo realizado por Almeer et al. (2018) observou-se que a intoxicação por Cd induziu apoptose induzindo caspases-3 e Bax e inibindo a expressão de Bcl-2. As proteínas da família Bcl-2 desempenham um papel nas vias apoptóticas dependentes da mitocôndria. Os autores relataram que o pré-tratamento com Gr inibiu significativamente a apoptose, além dos níveis dos marcadores de lesão hepática aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT).

Caixeta et al. (2018), relataram em seu estudo que o potencial adaptogênico da GR foi avaliado e associado à atividade antioxidante e capacidade antiestresse, para melhorar a adaptação do organismo à indução de estresse e na ausência de estresse. Os resultados mostraram uma diminuição dos níveis de corticosterona e glicose no sangue, perda de peso,

bem como uma melhora nos parâmetros antioxidantes no fígado de ratos suplementados com GR estressados.

A suplementação de GR pode reduzir os níveis de (GGT) e AST em comparação com ratos estressados, e também pode reduzir AST e ALP em comparação com ratos não estressados de acordo com outros estudos usando modelos de toxicidade induzida por lambda-cialotrina e azatioprina, apoiando o efeito protetor do GR em relação ao tecido hepático (YANG et al., 2016).

Segundo Mostafa et al. (2020), após a realização de estudo clínico com ratos, a administração de diclofenaco (50 mg / kg / dia) durante 7 dias resultou em elevação significativa das enzimas hepáticas, nomeadamente; ALT e AST. Esse achado indicou que a administração de diclofenaco resultou em dano grave da membrana hepática. No entanto, o tratamento dos animais com GR mostrou eficácia significativa na diminuição dos marcadores de lesão hepática, trazendo evidências de que esta substância apresenta atividade biológica hepatoprotetora.

CONCLUSÕES

Apesar do número pequeno de estudos acerca da avaliação do potencial biológico da geleia real sobre condições clínicas envolvendo lesão e injúria dos tecidos hepáticos, os

resultados aqui relatados juntamente a literatura discutida, demonstraram que a geleia real pode ser um promissor agente terapêutico com funcionalidade hepatoprotetora em circunstâncias distintas, sendo demonstradas pela redução e/ou atenuação de marcadores bioquímicos utilizados como referência para diagnóstico de injúrias no fígado.

REFERÊNCIAS

- KOCOT, J.; KIELCZYKOWSKA, M.; LUCHOWSKA-KOCOT, D.; KURZEPA, J.; MUSIK, I. Antioxidant potential of propolis, bee pollen, and royal jelly: Possible medical application. *Oxidative medicine and cellular longevity*, Lublin, v.2018, 2018.
- SILICI, S.; EKMEKCIOGLUET, O.; ERASLAN, G.; DEMIRTASAL, A. Antioxidative effect of royal jelly in cisplatin-induced testes damage. *Urology*, Kayseri, v. 74, n. 3, p. 545-551, 2009.
- ÇAVUŞOĞLU, K.; YAPAR, K.; YALÇIN, E. Royal jelly (honey bee) is a potential antioxidant against cadmium-induced genotoxicity and oxidative stress in albino mice. *Journal of medicinal food*, Giresun, v. 12, n. 6, p. 1286-1292, 2009.
- KAMAKURA, M.; MORIYAMA, T.; SAKAKI, T. Changes in hepatic gene expression associated with the hypocholesterolaemic activity of royal jelly. *Journal of pharmacy and pharmacology*, Kurokawa, v. 58, n. 12, p. 1683-1689, 2006.
- LEDDA, C.; LORETO, C.; ZAMMIT, C.; MARCONI, A.; FAGO, L.; MATERA, S.; COSTANZO, V.; FUCCIO SANZA, G.; PALMUCCI, S.; FERRANTE, M.; COSTA, C.; FENGA, C.; BIONDI, A.; CRISTÓFORO, P.; RAPISARDA, V. Non-infective occupational risk factors for hepatocellular carcinoma: A review. *Molecular medicine reports*, Catânia, v. 15, n. 2, p. 511-533, 2017.
- CAIXETA, D. C.; TEIXEIRA, R. R.; PEIXOTO, L. G.; MACHADO, H. L.; BAPTISTA, N. B.; SOUZA, A. V.; VIELA, D. D.; FRANCI, C. R.; ESPINDOLA, F. S.; Adaptogenic potential of royal jelly in liver of rats exposed to chronic stress. *PloS one*, Uberlândia, v. 13, n. 1, p. e0191889, 2018.
- YANG, Y.; WANG, H.; GUO, Y.; LEI, W.; WANG, J.; HU, X.; YANG, J.; HE, Q. Metal ion imbalance-related oxidative stress is involved in the mechanisms of liver injury in a rat model of chronic aluminum exposure. *Biological trace element research*, New York, v. 173, n. 1, p. 126-131, 2016.
- MOSTAFA, R. E.; EL-MARASY, S. A.; JALEEL, G. A. A.; BAKEER, R. M. Protective effect of royal jelly against diclofenac-induced hepato-renal damage and gastrointestinal ulcerations in rats. *Heliyon*, Giza, v. 6, n. 2, p. e03330, 2020.
- MACKAVEY, C. L.; HANKS, R. Hemostasis, coagulation abnormalities, and liver disease. *Critical Care Nursing Clinics*, Houston, v. 25, n. 4, p. 435-446, 2013.
- LAIA, Alice Santos. Lesão hepática e complicações hematológicas: estudo de caso de uma paciente alcoólatra. 2018. 53 f. Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto. 2018.
- CHEDID, M. F.; KRUEL, C. R.; PINTO, M. A.; GREZZANA-FILHO, T. J.; LEIPNITZ, I.; KRUEL, C. D.; CHEDID, A. D. Carcinoma Hepatocelular: Diagnóstico e Manejo Cirúrgico. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva*, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 272-278, 2017.
- SABATINI, A. G.; MARCAZZAN, G. L.; CABONI, M. F.; BOGDANOV, S.; ALMEIDA-MURADIAN, L. B. D. Quality and standardisation of royal jelly. *Journal of ApiProduct and ApiMedical Science*, Bologna, v. 1, n. 1, p. 1-6, 2009.
- LIU, Z.; HUANG, Y.; HU, W.; HUANG, S.; WANG, Q.; HAN, J.; ZHANG, Y. Q. Dacsl, the drosophila ortholog of acyl-coa synthetase long-chain family member 3 and 4, inhibits synapse growth by attenuating bone morphogenetic protein signaling via endocytic recycling. *Journal of Neuroscience*, Beijing, v. 34, n. 8, p. 2785-2796, 2014.