

Efeitos da apitoxina e da geleia real sobre o sistema nervoso central

Effects of apitoxin and royal jelly on the central nervous system

Alexandre Henrique Costa Gonçalves

Acadêmico do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil, alexandrehenrique.hcg@gmail.com

Noély Dantas Araújo

Acadêmica do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil, noelyaraujo@med.fiponline.edu.br

Pablo Ferlon

Acadêmico do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil, pabloferlon@med.fiponline.edu.br

Thazia Katianne de Oliveira Cunha

Acadêmica do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: thaziacunha@med.fiponline.edu.br

Milena Nunes Alves de Sousa

Enfermeira. Doutora e Pós-Doutorado em Promoção de Saúde. Pós-Doutoranda em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande, Pombal, Paraíba, Brasil, minualsa@hotmail.com

Patrício Borges Maracajá

Graduação em Agronomia. Doutorado em Agronomia pela Universidad de Córdoba – España e Pós-Doutorado em Plantas Tóxicas para abelhas (Apicultura) na UNESP, patriciomaracaja@gmail.com

Resumo: Propôs-se avaliar os benefícios do veneno de abelha e a geleia real no sistema nervoso central. Foi realizada uma Revisão Integrativa da Literatura, selecionando artigos na base de dados Science Direct que abordassem o tema de pesquisa. Foram escolhidos artigos com informações relevantes de pesquisas realizadas entre os anos de 2012 a 2018 para a apresentação de dados e informações relacionados com o presente estudo. O uso do veneno de abelha pode atuar como adjuvante no tratamento para Parkinson, fornecendo efeito neuroprotetor. Acupuntura com veneno de abelha pode reduzir neuroinflamação e induzir recuperação na lesão de medula espinhal. Também, a terapia com veneno de abelha restaurou a neuroquímica do cérebro após administração de rotenona. Em longo prazo, a utilização da geleia real pode diminuir a concentração de GABA estriatal e hipotalâmica. Ainda, possui efeitos antiestresse e neuroprotetores sob condições de estresse. A geleia real fornece proteção suficiente contra os efeitos danosos da tartrazina na função e estrutura do tecido cerebral de filhotes de ratos. Também, seu uso resultou em melhorias na neurotransmissão em idades avançadas, trazendo benefícios à memória e o tratamento com geleia real diminuiu de maneira significativa o número de células apoptóticas induzidas por lesão na medula espinhal. A partir dos resultados obtidos nesse presente estudo, constaram-se os principais benefícios do veneno de abelha e da geleia real para o sistema nervoso central, dentre os quais se destacam: adjuvante para o tratamento de Parkinson, melhora da memória em idades avançadas, redução significativa do número de células apoptóticas em lesões espinhais, como também normalizou marcadores neuroinflamatórios e apoptóticos.

Palavras Chave: Saúde; Abelhas; Veneno de Abelha.

Abstract: Proposed to evaluate the benefits of bee venom and royal jelly in the central nervous system. An Integrative Literature Review was conducted, selecting articles in the Science Direct database that addressed the research topic. Articles with relevant research information from the years 2012 to 2018 were selected for the presentation of data and information related to the present study. The use of bee venom can act as an adjuvant in the treatment of Parkinson's, providing neuroprotective effect. Acupuncture with bee venom can reduce neuroinflammation and induce recovery in spinal cord injury. Also, bee venom therapy restored brain neurochemistry following administration of rotenone. In the long term, the use of royal jelly may decrease the concentration of striatal and hypothalamic GABA. Furthermore, it has anti-stress and neuroprotective effects under stress conditions. Royal jelly provides sufficient protection against the harmful effects of tartrazine on the function and structure of brain tissue of rat pups. Also, their use resulted in improvements in neurotransmission at advanced ages, bringing benefits to memory, and treatment with royal jelly significantly decreased the number of apoptotic cells induced by spinal cord injury. From the results obtained in this present study, the main benefits of bee venom and royal jelly were found for the central nervous system, among which the following stand out: adjuvant for the treatment of Parkinson's, memory improvement at advanced ages, reduction significant number of apoptotic cells in spinal lesions, but also normalized neuroinflammatory and apoptotic markers.

Key Words: Health; Bees; Bee Venom.

Recebido em 15/11/2018

Aprovado em: 12/12/2018



INTRODUÇÃO

A terapia com veneno de abelha é uma aplicação terapêutica do veneno de abelhas para o tratamento de diversos tipos de doenças. Tal método tem sido utilizado como medicamento tradicional para tratar diferentes condições, tais como artrite, reumatismo, dor nas costas, tumores cancerígenos e doenças na pele. O veneno de abelha contém pelo menos 18 componentes ativos, incluindo enzimas, peptídeos e aminas biogênicas, que possuem uma grande variedade de propriedades farmacêuticas. O veneno das abelhas pode ainda modificar as funções do sistema imunológico no corpo e também contribuem para o aumento da produção de cortisol (SON et al., 2007)

O intuito da produção da apitoxina pelas abelhas *Apis mellifera* é o de proteger a colônia contra a extensa variedade de predadores, que incluem desde outros artrópodes a vertebrados. Entre os compostos naturais bioativos presentes no composto, os de maior destaque são a apamina, histamina, hialuronidase, catecolaminas (inclusive a dopamina), serotonina e destacam-se a melitina e a fosfolipase A₂, principais componentes do veneno. Diante de tantos componentes bioativos, a apiterapia, entre as quais a apipuntura, tem crescido na atualidade. Vem sendo muito utilizada na medicina tradicional chinesa e está sendo incorporada a medicina ocidental (DANTAS et al., 2013).

Existem evidências que sugerem que o veneno de abelha possui efeito antinociceptivo sobre os efeitos térmicos, viscerais e inflamatórios de respostas de dor. Sobre isso, ele tem sido usado para aliviar a dor e tratar doenças de dor crônica. Contudo, ainda, várias bioaminas, tais como apamina, histamina, procamina, serotonina e norepinefrina, que facilitam a transmissão de impulsos nervosos e restauram uma variedade de distúrbios nervosos. Isso dá ao veneno de abelha a capacidade de percorrer caminhos neurais da coluna vertebral para vários pontos de gatilho e de áreas feridas para ajudar a reparar danos nos nervos e restaurar mobilidade (SON et al., 2007)

Em tratamentos alternativos e em estudos experimentais a apipuntura tem se mostrado muito promissora na terapêutica de diversas doenças como a artrite, reumatismo, dor, infecções, doenças autoimunes, tumores malignos, doenças na pele e outros agravos. De maneira geral, seus efeitos podem estar relacionados à combinação de dois mecanismos terapêuticos distintos: ações sistêmicas do veneno no organismo e na estimulação de pontos de acupuntura (DANTAS et al. 2013).

Para os autores, oportuno se faz ressaltar que a utilização da apitoxina configura-se como uma proposta diferenciada, natural, de produto a ser extraído da apicultura e que tem obtido grande visibilidade no mercado externo. Empresas farmacêuticas estão investindo de forma extensa, em uma ampla investigação sobre o potencial do veneno, como a próxima geração de drogas no combate ao câncer.

Quanto à geleia real é uma secreção glandular produzida pelas abelhas operárias e é uma comida especial para a rainha. Ela resulta em um significativo prolongamento do tempo de vida da rainha comparado

com as operárias com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas. Consequentemente, é usada como cosmético e suplemento alimentar ao redor do mundo. Além disso, estudo in vitro e experimento com animais demonstrou que a geleia real inibe a proliferação e estimula a apoptose em vários tipos de células malignas e afeta a produção de várias quimiocinas, antioxidantes e fatores de crescimento e a expressão de moléculas relacionadas ao câncer em pacientes com malignidades, especialmente em pacientes tratados com agentes anticâncer. Assim sendo, pensa-se que a geleia real exerce efeitos anticancerígenos no crescimento do tumor e exibe funções de proteção contra toxicidades induzidas por drogas. A geleia real também demonstrou ser útil na supressão de reações adversas, na manutenção da qualidade de vida durante o tratamento e a melhora do prognóstico em modelos animais e pacientes com malignidades (MIYATA; SAKAI 2018).

O objetivo desse presente estudo foi o de avaliar os benefícios do veneno de abelha e da geleia real para o sistema nervoso central.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma Revisão integrativa da Literatura, método que proporciona a síntese de conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática. Diante da necessidade de assegurar uma prática assistencial embasada em evidências científicas, a revisão integrativa tem sido apontada como uma ferramenta ímpar no campo da saúde, pois sintetiza as pesquisas disponíveis sobre determinada temática e direciona a prática fundamentando-se em conhecimento científico, utilizando passos como: Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, categorização dos estudos selecionados, análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

1^a- Identificação do tema e seleção da questão de pesquisa: Definição do problema; Formulação de uma pergunta de pesquisa; Definição da estratégia de busca; Definição dos descritores; Definição das bases de dados; 2^a-Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão: Uso das bases de dados; Busca dos estudos com base nos critérios de inclusão e exclusão; 3^a- Identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados: Leitura do resumo, palavras-chave e título das publicações; Organização dos estudos pré-selecionados; 4^a- Categorização dos estudos selecionados: Elaboração e uso da matriz de síntese; Categorização e análise das informações; Formação de uma biblioteca individual; Análise e crítica dos estudos selecionados; 5^a- Análise e interpretação dos resultados: Discussão dos resultados; 6^a- Apresentação da revisão/síntese do conhecimento: Criação de um documento que descreva detalhadamente a revisão propostas para estudos futuros (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Na primeira etapa foi realizada a escolha do tema, relacionado à APITOXINA, logo depois foi escolhido como título "*Benefícios da Apitoxina e Geleia*

Real na saúde: efeitos sobre o sistema nervoso central”, no segundo momento foi escolhida a pergunta de pesquisa “Quais os benefícios da apitoxina e da geleia real no sistema nervoso central?”.

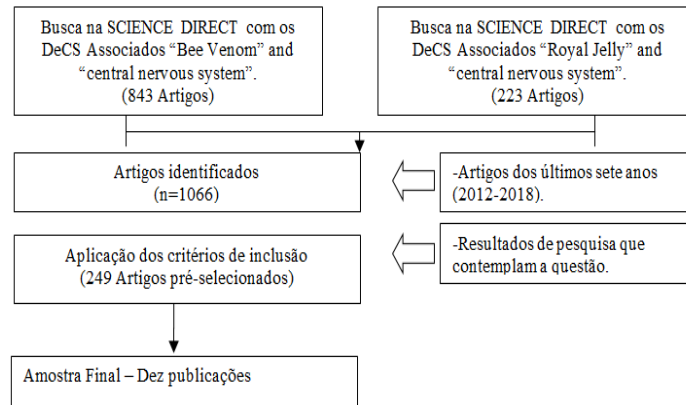
Em seguida foi realizada uma pesquisa no banco de dados internacional *Science Direct* com as palavras-chave “Bee Venom” and “Central nervous system”; “Royal Jelly” and “Central nervous system”.

Foram aplicados critérios de inclusão e exclusão, objetivando diminuir amostragem final de artigos relacionados ao tema tais como: artigos publicados nos últimos sete anos, excluindo-se artigos repetidos. O

critério de inclusão foi relacionar o tema veneno de abelha e geleia real com o sistema nervoso central. Foram identificadas 1066 publicações e selecionados 10 artigos (Figura 1) com o uso de critérios de inclusão e exclusão.

Posteriormente, foram extraídas as seguintes informações: autor, ano de publicação da pesquisa, título e país de origem para compor os artigos da amostra final. Os artigos foram agrupados em categorias: Veneno de abelha e sistema nervoso central e Geleia real e sistema nervoso central.

Figura 1: Etapas seguidas para seleção dos artigos que compõem esse estudo



RESULTADOS

De acordo com o quadro 1, 30% (n=3) foram publicados no ano de 2017, 100% (n=10) no idioma

inglês, 30% (n=3) das publicações foram provenientes do Egito, a revista predominante foi a *Neuroscience Letters* com 20% (n=2).

Quadro 1: Caracterização dos artigos de acordo com autores, título, base de dados, jornal de publicação, idioma, país de origem e síntese de conteúdo abordado.

| Autores (Ano) | Título do artigo | Revista | País |
|--------------------------------|--|---|---------------|
| Aslan et al. 2012 | Royal jelly can diminish secondary neuronal damage after experimental spinal cord injury in rabbits | Food and Chemical Toxicology | Turquia |
| Awad et al. (2017) | Bee venom for the treatment of Parkinson's disease: How far is it possible? | Biomedicine & Pharmacotherapy | Egito |
| Chung et al. (2012) | Neuro-protective effects of bee venom by suppression of neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease: Role of regulatory T cells | Brain, Behavior, and Immunity | Coreia do Sul |
| Khalil et al. (2015) | Neuroprotective effects of bee venom acupuncture therapy against rotenone-induced oxidative stress and apoptosis | Neurochemistry International | Egito |
| Mohamed, Galal e Elewa (2015) | Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. | Acta Histochemica | Egito |
| Pyrzanowska et al. (2014) | Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats | Journal of Ethnopharmacology | Irlanda |
| Pyrzanowska et al. (2018) | Long-term administration of Greek Royal Jelly decreases GABA concentration in the striatum and hypothalamus of naturally aged Wistar male rats | Neuroscience Letters | Polônia |
| Souza, Silva e Medeiros (2017) | Bee venom acupuncture reduces IL-6, increases IL-10 and induces locomotor recovery in a model of spinal cord compression | Journal of Acupuncture and Meridian Studies | Brasil |
| Teixeira et al. (2017) | Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats | Neuroscience Letters | Brasil |
| Zhang et al. (2018) | Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications | Toxicon | China |

Conforme o quadro 2, 50% (n=5) dos artigos se enquadram na categoria de Veneno de abelha e sistema nervoso central e 50% (n=5) na de Geleia real e sistema

nervoso central, com predominância de 30% (n=3) de efeitos positivos na Doença de Parkinson.

Quadro 2: Caracterização dos artigos de acordo com categoria e subcategoria

| Categorias | Subcategorias | N | % |
|--|--|----|----|
| Veneno de abelha e sistema nervoso central | Ação na doença de Parkinson. | 03 | 30 |
| | Lesão da medula espinhal. | 01 | 10 |
| | Propriedades anti- inflamatórias, anti-apoptóticas e neuroprotetoras. | 01 | 10 |
| Geleia real e sistema nervoso central | Efeitos antiestresse e neuroprotetores. | 01 | 10 |
| | Efeitos na concentração de GABA estriatal e hipotalâmica, afetando o comportamento das funções gonadais. | 01 | 10 |
| | Melhora da neurotransmissão em idades avançadas. | 01 | 10 |
| | Proteção na função e estrutura do tecido nervoso na administração de tartrazina. | 01 | 10 |
| | Ação na lesão da medula espinhal. | 01 | 10 |

DISCUSSÃO

O tratamento com veneno de abelha proporciona melhoras significativas para o quadro de Doença de Parkinson. Dentre as melhoras observadas destacaram-se o uso da apitoxina como adjuvante no tratamento para Parkinson. Em um teste realizado com ratos, administrouse rotenona para induzir os sintomas de Parkinson e após o uso do veneno de abelha observou-se a normalização dos marcadores neuroinflamatórios e apoptóticos, restaurando a neuroquímica do cérebro. A acupuntura com veneno de abelha apresentou-se como uma promissora terapia para a doença de Parkinson. Em outro achado, foi identificado que a modulação de tolerância imunológica periférica das células T regulatórias pode contribuir para o efeito neuroprotetor de veneno de abelha no mal de Parkinson (CHUNG et al. 2012; AWAD et al., 2017; ZHANG et al., 2018).

Os benefícios trazidos pelo tratamento com o veneno de abelhas de determinadas enfermidades apresenta-se como eficaz, possivelmente em virtude de suas propriedades anti-inflamatória, antinociceptiva, antiaterogênica, cicatrizante, hepatoprotetora e neuroprotetora (DANTAS et al., 2013)

Quanto às aplicações terapêuticas da geleia real, foi constatado que após a administração de tartrazina, que causa danos no tecido cerebral, em filhotes de ratos o tratamento com geleia real forneceu neuroproteção suficiente contra os efeitos danosos dessa substância. (MOHAMED; GALAL; ELEWA 2015). A geleia real com seu efeito neuroprotetor traz benefícios contra o estresse (TEIXEIRA et al., 2017).

O consumo da geleia real durante um longo período mostrou melhoras significativas na neurotransmissão em idades avançadas, trazendo como benefício progressão na memória dos mesmos (PYRZANOWSKA et al., 2014).

O veneno de abelha estimula os nervos sensitivos periféricos (fibra C), que ao serem estimulados induzem a liberação de substância P, que ocasiona uma serie de

reações como vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo local e edema localizado, portanto, uma pequena resposta inflamatória. Efeitos cicatrizantes e regeneração tecidual devido à acupuntura decorrem da migração e da aceleração da proliferação de fibroblastos promovidos pela substância P liberada localmente (SOUZA; SILVA; MEDEIROS 2017).

Pesquisadores demonstram que a acupuntura com a apitoxina promove analgesia periférica. Acredita-se que essa analgesia periférica seja devido aos opioides endógenos (endorfinas, dinorfinas e encefalinas), que alcançam a área onde há inflamação, e aí atuam em receptores opioides presentes nas terminações nervosas sediadas, principalmente, nas regiões das articulações (SOUZA; SILVA; MEDEIROS 2017).

O uso em longo prazo de geleia real pode diminuir a concentração de GABA, um dos neurotransmissores mais importantes do desejo e na excitação subjetiva, O GABA (Ácido Gama-aminobutírico) é um importante neurotransmissor inibitório cerebral encontrado naturalmente no nosso organismo, que promove um efeito relaxante cerebral, sendo por isso indispensável para combater o estresse e a tensão nervosa (PYRZANOWSKA et al., 2018).

A lesão medular traumática levou ao aumento da peroxidação lipídica e diminuiu os sistemas de defesa antioxidante endógenos, enzimáticos ou não enzimáticos, e aumentou o número de células apoptóticas. O tratamento com geleia real evitou principalmente a peroxidação lipídica e também aumentou os sistemas endógenos de defesa antioxidante enzimática ou não enzimática (ASLAN et al., 2012).

Estimulação com acupuntura subcutânea pode ser importante para o tratamento antinociceptivo do veneno de abelha. Essa terapia reduz os efeitos nociceptivos viscerais, a hiperplasia mecânica e térmica e o comportamento da dor induzida pela formalina. Com o uso de antagonistas específicos, tem sido relatado que o veneno de abelha aliviou seletivamente as respostas de dor mecânica, visceral e inflamatória através de modulação diferencial do $\alpha 2$ -adrenérgico central ou

espinal e atividade dos receptores opioides serotoninérgicos. Tais resultados sugerem que a acupuntura é uma alternativa eficaz para pacientes com neuropatia central e periférica, particularmente para os que possuem má resposta aos $\alpha 2$ -analgésicos adrenérgicos, opioides e serotoninérgicos. Dessa forma, os resultados levam a conclusão que o veneno de abelha pode ser usado clinicamente para aliviar a dor envolvida no desenvolvimento ou progressão de doenças inflamatórias, como artrite e reumatismo (SON et al., 2007).

CONCLUSÃO

A partir dos principais achados dos artigos selecionados para este estudo, foi identificado que os principais efeitos do veneno de abelha sobre o sistema nervoso central foram os de: adjuvante no tratamento para Parkinson, conseguindo reduzir significativamente seus sintomas atuando como neuroprotetor, normalizou os marcadores neuroinflamatórios e apoptóticos e restaurou a neuroquímica do cérebro após administração de rotenona em ratos, a acupuntura com veneno de abelha mostrou-se promissora no tratamento para Parkinson além de reduzir neuroinflamação e induzir recuperação na lesão de medula espinhal.

Constataram-se, ainda, os benefícios da geleia real sobre o sistema nervoso central: diminuição da concentração de GABA estriatal e hipotalâmica, afetando comportamento e funções gonadais em animais, efeitos antiestresse e neuroprotetores sob condições de estresse, forneceu proteção suficiente contra os efeitos danosos da tartrazina na função e estrutura do tecido cerebral de filhotes de ratos, melhorou a neurotransmissão em idades avançadas fortalecendo a memória e diminuiu de maneira significativa o número de células apoptóticas induzidas por lesão na medula espinhal.

REFERÊNCIAS

ASLAN, A. et al. Royal jelly can diminish secondary neuronal damage after experimental spinal cord injury in rabbits. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 50, n. 7, p.2554-2559, jul. 2012.

AWAD, K. et al. Bee venom for the treatment of Parkinson's disease: How far is it possible? **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 91, p.295-302, jul. 2017.

CHUNG, E .S. et al. Neuro-protective effects of bee venom by suppression of neuroinflammatory responses in a mouse model of Parkinson's disease: Role of regulatory T cells. **Brain, Behavior, And Immunity**, [s.l.], v. 26, n. 8, p.1322-1330, nov. 2012.

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.

KHALIL, W. K. et al. Neuroprotective effects of bee venom acupuncture therapy against rotenone-induced

oxidative stress and apoptosis. **Neurochemistry International**, [s.l.], v. 80, p.79-86, jan. 2015.

MIYATA, Y.; SAKAI, H. Anti-Cancer and Protective Effects of Royal Jelly for Therapy-Induced Toxicities in Malignancies. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 10, p. 1-16, 2018.

MOHAMED, A. A.; GALAL, A. A.; ELEWA, Y. H. Comparative protective effects of royal jelly and cod liver oil against neurotoxic impact of tartrazine on male rat pups brain. **Acta Histochemica**, [s.l.], v. 117, n. 7, p.649-658, set. 2015.

PYRZANOWSKA, J. et al. Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, [s.l.], v. 155, n. 1, p.343-351, ago. 2014.

PYRZANOWSKA, J. et al. Long-term administration of Greek Royal Jelly decreases GABA concentration in the striatum and hypothalamus of naturally aged Wistar male rats. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 675, p.17-22, maio 2018.

SON, D. et al. Therapeutic application of anti-arthritis, pain-releasing, and anti-cancer effects of bee venom and its constituent compounds. **Pharmacology & Therapeutics**, [s.l.], v. 115, n. 2, p.246-270, ago. 2007.

SOUZA, R. N.; SILVA, F. K.; MEDEIROS, M. A. Bee Venom Acupuncture Reduces Interleukin-6, Increases Interleukin-10, and Induces Locomotor Recovery in a Model of Spinal Cord Compression. **Journal Of Acupuncture And Meridian Studies**, [s.l.], v. 10, n. 3, p.204-210, jun. 2017.

TEIXEIRA, R. R. et al. Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats. **Neuroscience Letters**, [s.l.], v. 655, p.179-185, ago. 2017.

YANG, A. et al. Influence of royal jelly on the reproductive function of puberty male rats. **Food And Chemical Toxicology**, [s.l.], v. 50, n. 6, p.1834-1840, jun. 2012.

ZHANG, S. et al. Bee venom therapy: Potential mechanisms and therapeutic applications. **Toxicon**, [s.l.], v. 148, p.64-73, jun. 2018.