

## Efeitos do veneno de abelha no sistema nervoso central para o tratamento da doença de Parkinson

*Effects of bee venom on the Central Nervous System for the treatment of Parkinson's Disease*

**Milena Nunes Alves de Sousa**

Turismóloga, Administradora, Enfermeira. Doutora e Pós-Doutorado em Promoção de Saúde. Pós-Doutoranda em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande, Pombal, Paraíba, Brasil. Docente nas Faculdades Integradas de Patos e na Faculdade São Francisco da Paraíba, [minualsa@hotmail.com](mailto:minualsa@hotmail.com)

**Gita Linhares Farias**

Acadêmica do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil, [gitalfariaas@gmail.com](mailto:gitalfariaas@gmail.com)

**Henrique da Cunha Santos**

Acadêmico do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: [henrique\\_cs11@gmail.com](mailto:henrique_cs11@gmail.com)

**Isabella Rolim Dantas**

Acadêmica do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: [isabella.rolim@hotmail.com](mailto:isabella.rolim@hotmail.com)

**Rayanna Régia do Nascimento Rodrigues**

Acadêmica do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: [rayanna.medicina@gmail.com](mailto:rayanna.medicina@gmail.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](mailto:patriciomaracaja@gmail.com)

**Resumo:** Propôs-se analisar os efeitos do veneno de abelha no Sistema Nervoso Central para o tratamento da Doença de Parkinson. Uma Revisão integrativa foi realizada, na qual foi realizada uma consulta nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde e *Public Medline or Publisher Medline*, sendo encontrados, respectivamente, 11 e 14 publicações. Foram aplicados critérios de exclusão (repetições e documentos que não estavam na formatação de artigos), resultando na seleção de dez artigos. Após análise, foi visto que 33,3% (n=4) apresentaram melhorias de marcha. Além disso, 16,6% (n=2) mostraram um efeito benéfico sobre as atividades de vida diárias e 41,8% (n=5) indicaram o efeito neuroprotetor. Diante dos achados, observou-se que o veneno de abelha pode reduzir os sintomas da Doença de Parkinson ao melhorar a marcha do paciente e ao apresentar um efeito neuroprotetor sobre alguns neurônios, inclusive os dopaminérgicos (envolvidos nessa doença).

**Palavras Chave:** Abelhas; Apitoxina; Efeitos. Sistema Nervoso Central.

**Abstract:** Proposed to analyze the effects of bee venom on the Central Nervous System for the treatment of Parkinson's Disease. An Integrative Review was conducted, in which a consultation was carried out in the databases Virtual Health Library and Public Medline or Publisher Medline, with 11 and 14 publications being found respectively. Exclusion criteria were applied (repetitions and documents that were not in the format of articles), resulting in the selection of ten articles. After analysis, it was observed that 33.3% (n = 4) presented gait improvements. In addition, 16.6% (n = 2) showed a beneficial effect on daily life activities and 41.8% (n = 5) indicated the neuroprotective effect. Based on the findings, it was observed that bee venom can reduce the symptoms of Parkinson's disease by improving the gait of the patient and presenting a neuroprotective effect on some neurons, including dopaminergic (involved in this disease).

**Key Words:** Bees; Apitoxin; Central Nervous System.

Recebido em 03/12/2018

Aprovado em: 24/01/2019



## INTRODUÇÃO

A doença de Parkinson (DP) é a segunda doença mais degenerativa e frequente em idosos, perdendo apenas para o Alzheimer. Acomete entre 0,5 e 1% dos indivíduos com idade entre 65 e 69 anos, ampliando para 1 a 3% em maiores de 80 anos. Recentes vertentes demográficas preveem duplicação do total de casos até 2050 (MARCHI et al., 2013).

Em relação à fisiopatologia, os idosos com DP apresentam as vias dopaminérgicas degeneradas, resultando em redução de neurotransmissores, tendo ênfase a dopamina, nas sinapses do sistema nervoso central. A diminuição da quantidade de dopamina é causada por apoptose de neurônios que se encontram na pars compacta mesencefálica, como também ocorre a síntese de agregados fibrilares constituídos pela proteína  $\alpha$ -sinucleína (CHRISTOFOLETTI et al., 2012).

Segundo Campos et al. (2015), clinicamente na doença percebem-se alterações motoras e não motoras. As primeiras são os sintomas cardinais do agravo, tais como: a rigidez, o tremor, a instabilidade postural e a bradicinesia. Já os sintomas não motores compõem-se por alterações autonômicas (hipotensão, intestinais, postural, vesicais e disfagia) e psíquicas (cognitivas, alterações do humor e psiquiátricas).

O principal tratamento da DP é medicamentoso e tem como principal objetivo o aumento da atividade dopaminérgica nos gânglios da base, sendo a Levodopa o medicamento mais utilizado, precisando de uma adesão para poder ter o efeito adequado (MARCHI et al., 2013).

Além disso, terapias adjuvantes com o uso do veneno de abelha ou apitoxina vem sendo bastante utilizado na medicina oriental para o tratamento de algumas doenças, como a artrite reumatoide. O composto bioativo citado também é benéfico para as doenças neurodegenerativas do Sistema Nervoso Central, como a DP (CHUNG et al., 2012).

Segundo Hartmann et al. (2016), os efeitos neuroprotetores da apitoxina são descritos como hiperpolarização de neurônios dopaminérgicos mesencefálicos consequentes do bloqueio de canais de potássio (SK) com baixa condutividade ativada por cálcio.

Essas ações são mediadas pela toxina do veneno de abelha Apamina, que é uma neurotoxina polipeptídica que ultrapassa a barreira hematoencefálica quando administrada periféricamente e bloqueia irreversivelmente os canais da SK. Esses canais estão localizados em vários neurônios e tem como importante função controlar a oscilação do disparo contínuo e disparo tônico na homeostasia. Quando bloqueados, ocorre um controle desse padrão de disparo e a sobrevivência dos neurônios (HARTMANN et al., 2016).

Diante disso, o objetivo desse trabalho é identificar, a partir de uma revisão integrativa, os efeitos do veneno de abelha no Sistema Nervoso Central para o tratamento da Doença de Parkinson.

## MATERIAL E MÉTODOS

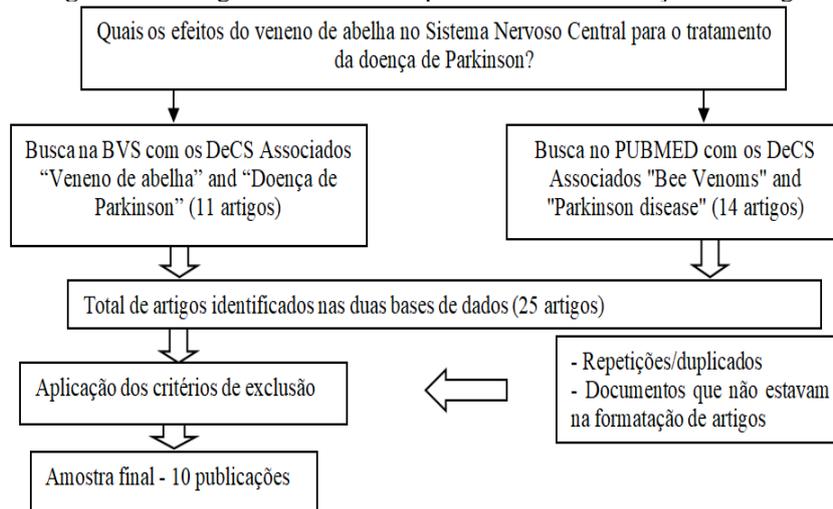
Para a realização deste trabalho de pesquisa, optou-se pelo método de revisão integrativa da literatura (RIL), “a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões” (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010, p.102).

Para os autores, a RIL deve contemplar a execução de seis fases: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; e apresentação da revisão integrativa.

Na primeira etapa, foi elaborada a pergunta norteadora <<quais os efeitos do veneno de abelha no Sistema Nervoso Central para o tratamento da Doença de Parkinson?>>. A busca foi feita em duas bases: *Public Medline or Publisher Medline* (PUBMED) com os Descritores Controlados em Ciências da Saúde (DeCS) em inglês e associados "Bee Venoms" AND "Parkinson disease", em que foram encontrados 14 artigos. Já na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a partir dos DeCS combinados "Veneno de abelha" AND "Doença de Parkinson", foram identificados 11 artigos.

O processo de identificação, pré-seleção e seleção da amostragem final apresenta-se descrito na Figura 1, em que se visualiza que a amostragem final foi composta por dez artigos.

**Figura 1:** Fluxograma referente ao processo de identificação dos artigos



De posse dos artigos selecionados, foi realizada uma leitura criteriosa dos artigos com o intuito de organizar e sintetizar suas informações para responder aos objetivos da pesquisa. Na ocasião, foram selecionadas as variáveis: autores, ano, título do artigo, revista, país e efeitos da apitoxina sobre a doença de Parkinson.

Posteriormente, foi efetivada a interpretação, a avaliação e apresentação dos resultados. Nessa fase organizaram-se, de forma descritiva, as informações presentes em cada artigo. Os dados foram resumidos e reorganizados para facilitar a análise crítica da amostra.

## RESULTADOS

Em relação ao idioma da publicação, observou-se que 100% estavam em inglês e na base de dados do PUBMED/ *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE). Os anos de maior número de publicação foram o de 2015, 2016 e 2018 com 20%, cada. Quanto as revistas, a que teve maior ênfase foi a PloS one com 30% e o país República da Coreia com 40%.

### Quadro 1: Caracterização quanto os autores, ano, título dos artigos, revistas e país de publicação

Autores/ Ano	Revista	País
Alvarez-fischer et al. (2013)	PloS one	Estados Unidos da América
Awad et al. (2017)	Biomedicine &Pharmacotherapy	Egito
Cho et al. (2012)	Parkinsonism&related disorders	República da Coreia
Cho et al. (2018)	The Journal of Alternative and Complementary Medicine	Coreia
Chung et al. (2012)	Brain, behavior, and immunity	República da Coreia
Doo et al. (2010)	Neurological research	Coreia
Doo et al. (2015)	The Journal of Alternative and Complementary Medicine	República da Coreia
Hartmann et al. (2016)	PloS one	Alemanha
Maurice et al. (2015)	PloS one	Austrália
Ye et al. (2016)	Experimental & molecular medicine	República da Coreia

A subcategoria que apresentou maior porcentagem foi referente ao efeito neuroprotetor do veneno de abelha, com 41,8%, seguido pela melhoria de marcha com 33,3% (Quadro 2).

### Quadro 2: Categorias relacionadas aos efeitos da apitoxina na Doença de Parkinson

Categorias	Subcategorias	N	%
Com efeito	Melhoria de marcha	4	33,3
	Melhoria nas atividades diárias	2	16,6
	Efeito neuroprotetor	5	41,8
Sem efeito	-	1	8,3
<b>Total</b>		12	100

## DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam que o veneno de abelha (apitoxina) no tratamento da Doença de Parkinson tem apresentado muitos efeitos, estes se mostraram benéficos em 90,9% dos estudos (DOO et al., 2010; CHO et al., 2012; CHUNG et al., 2012; ALVAREZ-FISCHER et al., 2013; DOO et al., 2015; YE et al., 2016; CHO et al., 2018). No entanto, de acordo com Hartmann et al. (2016), as flutuações motoras e a discinesia não foram afetadas pelo tratamento do veneno de abelha durante o período do estudo, não sendo claros os efeitos deste.

Segundo os autores Doo et al. (2015), Maurice et al. (2015), Ye et al. (2016) e Cho et al. (2018), após o uso do veneno de abelha como terapia é analisado uma melhoria da marcha. Já Doo et al. (2015) e Cho et al. (2012) apontaram os benefícios nas atividades de vida diárias. Também foi visto efeitos neuroprotetores com o uso da apitoxina, segundo os estudos de Doo et al. (2010), Chung et al. (2012), Alvarez-Fischer et al. (2013), Ye et al. (2016) e Awad et al. (2017). Enfim, de todos os estudos, apenas o de Hartmann et al. (2016) expôs um resultado sem efeito após o uso da apitoxina.

Assim sendo, pesquisa realizada em 43 adultos com doença de Parkinson idiopática conclui-se que houve uma evolução positiva nos sintomas motores (UPDRS parte III) e escore total de UPDRS confrontados às suas avaliações de base. Como também teve uma melhoria na caminhada em comparação com os escores da linha de base (CHO et al., 2012). Segundo Tansey e Goldberg (2010), a ação neuroprotetora pode retardar a evolução da Doença de Parkinson, mas é insatisfatória para esclarecer uma melhoria motora reconhecida.

Por outro lado, um estudo dos componentes do veneno de abelha, a apamina mostra uma ação central aliviando os sintomas motores e não motores da Doença de Parkinson. Também é visto que o veneno de abelha é um normalizador da excitação de alta frequência do núcleo subtalâmico, uma forte técnica anti parkinsoniana (MAURICE et al., 2015)

Segundo a pesquisa de Doo et al. (2015), os pacientes que foram submetidos a 12 semanas de tratamento da associação da acupuntura e BVA (injeção de ponto de acupuntura de veneno de abelha) revelaram melhora relevante na velocidade da marcha, escore de atividades da vida diária e sintomas motores. Um estudo complementar relatou que a BVA e a l-dopa, em combinação, pode potencializar os benefícios da l-dopa e reduzir as reações adversas.

Foi observado que uma terapia combinada de acupuntura e Veneno de Abelha por 12 semanas foi mais

eficaz em melhorar as atividades do cotidiano, os sintomas motores e o Escore PIGD, comparado a um tratamento tradicional. A associação também melhorou significativamente o número de marcha e PDQL em relação à avaliação de base (CHO et al., 2018), como também foi identificado que a degeneração progressiva em camundongos A53T Tg e as melhoras decorrentes do bvPLA2 foram interligados com aglutinação de  $\alpha$ -Syn na medula espinhal. No quesito comportamental, estas modificações foram seguidas por redução acentuada de Tempos de T-turn e T-locomotor em um teste de polo modificado (YE et al., 2016).

Outro efeito significativo do veneno de abelha (BV) foi o seu potencial neuroprotetor, já que provocou um aumento de Tregs (um subtipo de células T cuja função é modular o sistema imunológico). Em contrapartida, a diminuição dessa célula *in vitro* está relacionada a um bloqueio dos efeitos neuroprotetores. O aumento da proporção de Tregs pelo BV tem um efeito significativo na proteção de neurônios e, por isso, o autor Shung (2012) propõe a utilização de tal veneno como uma nova terapia para tratar pacientes com Parkinson. Além disso, o veneno de abelha não só pode proteger o sistema nervoso da toxicidade causada pelo glutamato, como também pode restaurar a composição química normal do cérebro (CHUNG, et al., 2012).

De acordo com Doo et al. (2010), houve recuperação desses neurônios pela administração da toxina das abelhas, pois a substância 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (neurotoxina que provoca sintomas da doença de Parkinson de forma permanente, ao destruir os neurônios dopaminérgicos da substância negra do cérebro) é inibida durante o processo. Já Alvarez-Fischer (2012) relataram a falha do veneno de abelha em conservar consideravelmente os terminais nervosos dopaminérgicos mesmo tendo uma ação neuroprotetora. Essa falha é espelhada pelo quociente significativamente reduzido de HVA/DA, bem como DOPAC/DA. Devido a esses contrapontos, novos estudos precisam ser realizados para melhor esclarecer o efeito da toxina de abelha sobre os neurônios dopaminérgicos.

## CONCLUSÃO

Essa pesquisa proporcionou o conhecimento de alguns efeitos do veneno de abelha (apitoxina) em pessoas portadoras da Doença de Parkinson. A compreensão dessas implicações é de grande relevância para produção de condutas direcionadas ao tratamento dessas pessoas, especialmente no contexto das práticas integrativas e complementares em saúde.

Os achados sugerem que o veneno de abelha conduz a resultados positivos consideráveis sobre a redução dos sintomas da Doença de Parkinson, contudo, seus benefícios podem ser potencializados se associado a outras técnicas de tratamento.

A partir dos resultados, por parecer possibilitar a minimização da sintomatologia da mencionada patologia, a apitoxina pode corroborar positivamente para a melhoria dos níveis de qualidade de vida do grupo. Entretanto, é sempre útil estimular e reforçar que novos estudos precisam ser conduzidos para (re)afirmar essa eficácia.

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, L. C. A. et al. Amplitude e velocidade dos movimentos mastigatórios em pacientes com doença de Parkinson. **Revista CEFAC**, v. 19, n. 1, p. 69-74, 2017.

ALVAREZ-FISCHER, D. et al. Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61700, 2013.

ALVAREZ-FISCHER, D. et al. Bee venom and its component apamin as neuroprotective agents in a Parkinson disease mouse model. **PLoS One**, v. 8, n. 4, p. e61700, 2013.

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

CHO, S. et al. Effectiveness of acupuncture and bee venom acupuncture in idiopathic Parkinson's disease. **Parkinsonism & related disorders**, v. 18, n. 8, p. 948-952, 2012.

CHO, S. et al. Efficacy of Combined Treatment with Acupuncture and Bee Venom Acupuncture as an Adjunctive Treatment for Parkinson's Disease. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 24, n. 1, p. 25-32, 2018.

CHRISTOFOLETTI, G. et al. Efeito de uma intervenção cognitivo-motora sobre os sintomas depressivos de pacientes com doença de Parkinson. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v.61, n.2, p.78-83, 2012.

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**, v. 26, n. 8, p. 1322-1330, 2012.

DOO, A. et al. Neuroprotective effects of bee venom pharmaceutical acupuncture in acute 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease. **Neurological research**, v. 32, n. sup1, p. 88-91, 2010.

DOO, K. et al. A prospective open-label study of combined treatment for idiopathic Parkinson's disease using acupuncture and bee venom acupuncture as an adjunctive treatment. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 21, n. 10, p. 598-603, 2015.

HARTMANN, A. et al. Bee venom for the treatment of Parkinson disease—a randomized controlled clinical trial. **PloS one**, v. 11, n. 7, p. e0158235, 2016.

MARCHI, K. C. et al. Adesão à medicação em pacientes com doença de Parkinson atendidos em ambulatório

especializado. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, p. 855-862, 2013.

MAURICE, N. et al. Bee venom alleviates motor deficits and modulates the transfer of cortical information through the basal ganglia in rat models of Parkinson's disease. **PloS one**, v. 10, n. 11, p. e0142838, 2015.

MORAES CAMPOS, D. et al. Diagnósticos de Enfermagem sobre alterações urinárias na doença de Parkinson. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 28, n. 2, 2015.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; DE CARVALHO, Rachel. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1 Pt 1, p. 102-6, 2010.

YE, M. et al. Bee venom phospholipase A2 ameliorates motor dysfunction and modulates microglia activation in Parkinson's disease alpha-synuclein transgenic mice. **Experimental & molecular medicine**, v. 48, n. 7, p. e244, 2016.