

O USO DA APITERAPIA NO TRATAMENTO DE CÂNCER: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ARAR, F. C., LOPES, K. A. S., ALVES, L. P., NARQUES, L. G. de S., BRAGA, W. de F. e A.¹
RUCKL, S.²

RESUMO

Introdução: a apiterapia consiste em uma medicina alternativa que utiliza mel, veneno de abelha e própolis para tratamento, pois estes possuem em sua composição substâncias com propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e anticancerígenas. Tais propriedades sofrem variação na atividade biológica em detrimento de sua composição química diretamente relacionada à estação do ano, região e tipo de abelha que realizou a coleta do substrato. Nesse contexto, esse estudo visa revisar sistematicamente a literatura relacionada à aplicabilidade dessa opção terapêutica para as neoplasias. **Metodologia:** foi feita uma busca nas bases de dados da Sociedade Americana de Apiterapia e Pubmed com descritores: *apitherapy* e *neoplasm*. **Resultados:** Foram encontrados 952 artigos na Sociedade Americana de Apiterapia e 127 na Pubmed. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 11 artigos. **Discussão:** a apiterapia mostrou efeito antiproliferativo e indutor de apoptose nas células neoplásicas. O efeito antiproliferativo é o que se mostrou mais evidente e é dose-dependente. Entretanto, os estudos apresentam limitações como amostra pequena e não aplicação em humanos. **Conclusão:** o uso da apiterapia como opção terapêutica nas neoplasias mostra-se eficiente em estudos *in vitro*. Sendo assim, a realização de estudos em humanos, visando testar sua segurança e aplicabilidade, é fundamental para oferecer a esses pacientes tratamentos mais toleráveis.

Palavras-chave: Veneno de abelha. Própolis, Flavóides. Chrysin, Apoptose.

ABSTRACT

Introduction: apitherapy consists of an alternative medicine, which uses honey, bee venom and propolis for treatment. These, have in their composition, substances with analgesic, anti-inflammatory and anticancer properties. These properties suffer variation in their biological activity in detriment of their chemical composition directly related to the season of the year, region and type of bee that collected the substrate. In this context, this study aims to systematically review the literature related to its applicability as a therapeutic option in the neoplasms. **Methodology:** the databases American Apitherapy and Pubmed were searched with the descriptors apitherapy and neoplasm. **Results:** 952 articles were found in the American Apitherapy Society and 127, in Pubmed. After inclusion and exclusion criteria, 11 articles were selected.

¹ Fabiano Cassaño Arar, Kaíque Antônio Souza Lopes, Lucas Pereira Alves, Luiz Gustavo de Souza Marques, Wagner de França e Azevedo Braga. Universidade José do Rosário Vellano, Unifenas BH - Belo Horizonte, MG.

² Sarah Rückl¹ Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte, MG.

Discussion: apitherapy showed antiproliferative and apoptosis inducing properties in neoplastic cells. The antiproliferative effect was the most evident and dose-dependent. However, the studies showed limitations such as small samples and no human samples. Conclusion: apitherapy was efficient as a therapeutic option to treat neoplasia in in vitro studies. Therefore, studies with human samples are fundamental, to test the safety and applicability of apitherapy.

Keywords: Bee venom. Propolis. Flavoides. Dhrysin. Apoptosis.

INTRODUÇÃO

A apiterapia é uma forma de medicina alternativa que vem demonstrando novas opções de tratamento, utilizando produtos como o veneno de abelha (apitoxina), mel e própolis. Existem várias técnicas para aplicação desse método, porém as mais utilizadas consistem no processamento industrializado desses produtos, que são transformadas em pomadas ou gel, tornando assim as toxinas menos ativas, e com maior controle das suas propriedades farmacológicas. Em outros países, a procura desse método é grande, porém no Brasil a aplicação deste tratamento é pouco utilizada, principalmente devido à falta de informação e comprovações quanto ao risco de reações alérgicas. Essa forma alternativa de terapia pode ajudar na cura e no tratamento de diversas doenças pois esses compostos contém propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e anticancerígenas (MOREIRA, 2012).

O própolis de abelha é um produto natural, de baixo custo, e com propriedades bioativas. Apesar de ser de origem animal, grande parte de sua composição é proveniente de exsudatos de plantas, botões de flores, brotos e cascas de árvores seletivamente coletados pelas abelhas, formando uma resina pegajosa (UMTHONG et al, 2011). A variação na atividade biológica de diferentes tipos de própolis é diretamente relacionado com sua composição química complexa, que pode variar de acordo com a estação, região de coleta de resina vegetal e espécies de abelhas (CUNHA et al, 2013). Sua principal função para as abelhas é a formação de barreira protetora contra agentes agressores, de modo que suas propriedades farmacológicas têm sido amplamente usadas e estudadas na medicina tradicional (UMTHONG et al, 2011).

Além disso, foram observadas atividades anticancerígenas do própolis em várias culturas de linhagens celulares neoplásicas. A atividade antitumoral é

exercida através da indução a apoptose e inibição da proliferação celular (MARKIEWICZ-ŻUKOWSKA et al, 2013). Além disso, a inibição do fator nuclear kB (NF-kB) tem mostrado atividade antitumoral em estudos pré-clínicos e clínicos. A ativação do fator nuclear kB (NF-kB) foi descrito em um grande número de tumores, incluindo tumores do cólon. A sinalização de NF-kB desempenha um papel fundamental não só no desenvolvimento do câncer, mas também em sua progressão. O NF-kB proporciona uma ligação mecânica entre inflamação e câncer, e controla a capacidade das células pré-neoplásicas e malignas de resistir aos mecanismos de apoptose. Portanto, a inibição de NF-kB é uma nova estratégia para eliminar células cancerosas através da indução de apoptose (ZHENG et al, 2015).

A melitina, peptídeo proveniente do veneno de abelha (VA), inativa o NF-kB, induzindo a apoptose de células pré-neoplásicas e malignas (ZHENG et al, 2015). Além disso, esta age como um agente lítico e tem sido utilizada tradicionalmente contra a inflamação crônica, em casos de doenças reumatológicas, aterosclerose e câncer na medicina tradicional (ZHENG et al, 2015).

Outro composto com ampla propriedade terapêutica é o mel, usado como fonte de alimento tradicional desde os tempos antigos. Seus principais componentes são frutose, glicose, hidratos de carbono, proteínas, aminoácidos, vitaminas, água, minerais e enzimas. Esse produto é sintetizado a partir do néctar proveniente de plantas e posteriormente é modificado e armazenado em favos pelas abelhas (SAMARGHANDIAN; AFSHARI; DAVOODI, 2011). Observa-se que o mel apresenta amplo espectro terapêutico manifestando atividade antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana e antifúngica, sendo que essas atividades são atribuídas principalmente aos compostos fenólicos, como os flavonoides. Além disso, há relatos na literatura que apontam sua eficiência no reparo de feridas e queimaduras, permitindo uma cicatrização mais rápida e maior renovação celular (GHASHM et al, 2010).

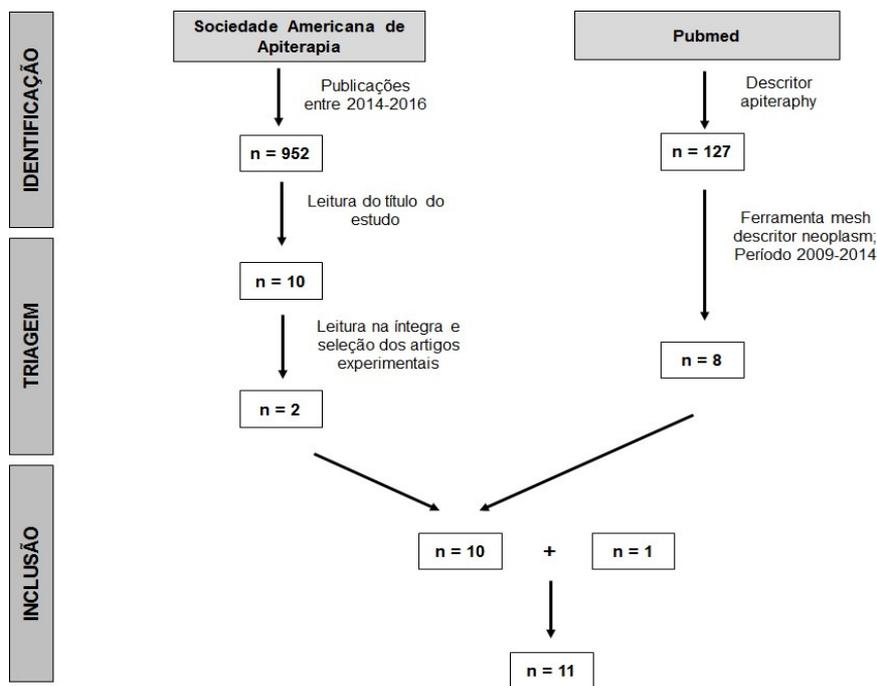
Considerando-se que em nosso país o uso da apiterapia ainda é muito pouco aplicado, e a literatura acerca desse tema é escassa, essa revisão da literatura destina-se a discutir a funcionalidade e a eficácia dessa nova forma de tratamento contra as neoplasias.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. Foi realizada uma busca no banco de dados da Sociedade Americana de Apiterapia com os seguintes descritores: *apitherapy*, *neoplasm*, *inflammatory*, *antidiabetic*, *antiviral*, *leptina expression*, *motor deficits*, *hypertension*; na base de dados Pubmed com os descritores *apitherapy* and *neoplasm*. Foram incluídos artigos publicados no período de 2009 a 2016, na língua inglesa, sendo de desenho epidemiológico do tipo experimental e experimentação *in vitro*. A figura 1 ilustra os critérios de seleção dos artigos para revisão sistemática.

Esta revisão sistemática foi elaborada de acordo com Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (LIBERATI et al, 2009).

Figura 1 - Fluxograma dos critérios de seleção dos artigos para a revisão sistemática



Fonte: Autores da pesquisa, [2016].

RESULTADOS

Utilizando-se busca livre na Sociedade Americana de Apiterapia, foram encontradas 229 publicações de 2016, das quais uma foi selecionada pelo título; 357 publicações de 2015, das quais sete foram selecionadas pelo título e 366 publicações de 2014, das quais apenas 2 foram selecionadas pelo título. Posteriormente, foram lidos os artigos na íntegra e selecionados dois. No Pubmed,

utilizando o descritor *apitherapy* em busca livre, reuniram-se 127 que após utilizando dos filtros resultaram em nove artigos, dos quais, após leitura completa, foram escolhidos oito. Um dos artigos selecionados foi extraído a partir das referências bibliográficas utilizadas. O quadro 1 contém os artigos selecionados conforme os critérios de inclusão.

Quadro 1 - Artigos selecionados pelos critérios de inclusão

AUTOR/ ANO	AMOSTRA	METODOLOGIA	RESULTADOS	NOTA
CHO et al, 2010.	MMPs (substâncias envolvidas nos processos metastáticos de células humanas) foram submetidos ao veneno de abelha.	Experimentação em Vitro	Percebeu-se a citotoxicidade do veneno de abelha sobre células cancerosas metastáticas. Após o experimento, houve um decréscimo de até 80% da proliferação celular. A citotoxicidade é dose-dependente e torna-se evidente a partir da dose equivalente a 1-3 microgramas/ml.	13
DA CUNHA et al, 2013.	96 placas contendo cepas de <i>Streptococcus mutans</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> expostas a Extrato etanólico de geopropolis (EEGP). O ensaio antiproliferativo in vitro foi avaliado a partir de células de 7 tumores (glioma, renal, melanoma, mama, pulmão, próstata, ovário).	Artigo experimental	Observou-se que o EEGP a 3,125-1.600 ug/mL mostrou atividade antimicrobiana especialmente contra <i>S.aureus</i> e <i>S. mutans</i> (p<0,05). Além disso, EEGP demonstrou inibição moderada contra melanoma, câncer de ovário e potente atividade contra câncer de próstata, com 0,25- 250 ug/mL (p<0,05).	11
GHASHM et al, 2010.	Linhagens celulares de Carcinomas de Células Escamosas Orais e de Osteossarcomas Humano tratadas com mel de Tualang nas concentrações 2% e 10%.	Experimentação em Vitro.	Em ambas as linhagens celulares que receberam o tratamento do mel de Tualang foram observadas uma diminuição do número de células e um aumento da apoptose, o que não foi encontrado nas linhagens sem o tratamento (p < 0,05).	11
LI et al, 2009.	17 substâncias do própolis (13 cyclortanetyriterpenes e 4 prenylatedflavanones) foram avaliadas quanto sua toxicidade em relação a 6 tipos de células neoplásicas (Câncer de Colon, Melanoma, dois subtipos de Câncer de Pulmão, Fibrosarcoma, Câncer de Cervix).	Experimentação em Vitro.	As duas substâncias que apresentaram maior toxicidade, inibindo a proliferação celular, apresentam em comum um grupo Alfa Hidroxil no Carbono 3 (C3) e um grupo Methoxyl no Carbono 4 (C4), sugerindo a relação entre essas estruturas e o efeito anticâncer.	8
MARKIEWICZ-ZUKOWSKA et al, 2013.	Células humanas de glioblastoma da linhagem U87MG (HTB-14) expostas a Temozolomida (TMZ), 10-100 uM, e extrato etanólico de própolis (EEP), 10-100 ug/ml, isolados e em conjunto durante 24, 48 e 72 horas.	Artigo de pesquisa	Houve inibição da proliferação das células U87MG, expostas a TMZ. O efeito é dose e tempo-dependente. O uso de EEP isolado diminui a proliferação em altas concentrações. O uso em conjunto de TMZ e EEP mostrou-se mais eficaz na redução da proliferação das células U87MG em comparação ao seu uso isolado (p>0,01).	10
MOTAWI et al, 2015.	Ácido cafeico proveniente de Extrato de própolis de abelha combinado a Tamoxifeno incubados com células neoplásicas de mama.	Artigo experimental	Observou-se efeito potencializador da citotoxicidade do tamoxifeno através da terapia combinada com ácido cafeico nas células cancerígenas de mama.	9
SAMARGHANDIA N; AFSHARI; DAVOODI, 2011.	Células humanas de câncer prostático de linhagem PC-3 cultivadas in vitro e expostas a mel (2,5-24,5%) por 48 horas e crisina (1,8%-8,5%) por 72 horas, isoladamente.	Artigo experimental	Houve inibição do crescimento celular concentração-dependente e tempo-dependente (p>0,01). Concentrações altas do flavonoide crisina inibiram o crescimento e induziam a apoptose nas células cancerígenas (10 e 40 mMol).	10
SILVA-CARVALHO et al, 2014.	Buscou-se identificar qual seria a composição química do própolis responsável pelo seu efeito antitumoral e antiangiogênico objetivando a replicação de tal substância.	Experimentação em Vitro.	Observou-se que as principais substâncias responsáveis pelo efeito antiproliferativo contra células tumorais do própolis são as substâncias fenólicas e flavonoides (p<0,05).	11
UMTHONG et al, 2011.	Própolis de abelha sem ferrão purificado foram incubadas com tipos celulares de 5 neoplasias (mama, fígado, pulmão, estômago e pele).	Artigo experimental	O hexano contido no extrato de própolis apresentou maior atividade antiproliferativa em células tumorais quando comparadas a células saudáveis.	10
VALENÇA et al, 2013.	Células de Adenocarcinoma de colo-retal humano (HCT-15) tratadas com extrato de própolis coletado em Angra do Heroísmo (Arquipélago dos Açores, Portugal).	Experimentação em Vitro.	Todas as amostras de própolis exibiram um efeito citotóxico contra as células de tumor, tanto inibindo a proliferação celular quanto induzindo a apoptose, de uma forma dose-dependente 0,005-0,026 mg/mL e tempo-dependente 24, 48 e 72 horas (p<0,05).	11
ZHENG et al, 2015.	Células cancerígenas de cólon HCT1116 e SW48 foram semeadas em 96 placas durante 24 horas e, em seguida, foram tratadas com Veneno de abelha (0-10 ug/ml) durante 24 horas.	Artigo experimental	Peptídeos do veneno de abelha a 0-10 ug/mL por 24 horas, incluindo a melitina tem efeito antiproliferativo (p<0,05), relacionado ao aumento da expressão dos receptores da apoptose além da inibição do fator nuclear Kappa B.	13

Fonte: Autores da pesquisa, [2016].

DISCUSSÃO

O uso da apiterapia como tratamento em neoplasias de forma isolada ou como efeito potencializador de quimioterápicos vem sendo cada vez mais estudado e utilizado no mundo. Todos os artigos analisados nessa revisão da literatura evidenciaram efeito contra células tumorais (UMTHONG et al, 2011; CUNHA et al, 2013; MARKIEWICZ-ŻUKOWSKA et al, 2013; ZHENG et al, 2015; SAMARGHANDIAN; AFSHARI; DAVOODI, 2011; GHASHM et al, 2010; CHO et al, 2010; LI et al, 2009; MOTAWI et al, 2016; SILVA-CARVALHO et al, 2014; VALENÇA et al, 2013), descritos no quadro 1. Os efeitos mais observados foram: (1) inibição da proliferação de células tumorais (MARKIEWICZ-ŻUKOWSKA et al, 2013; ZHENG et al, 2015; AMARGHANDIAN; AFSHARI; DAVOODI, 2011; GHASHM et al, 2010; CHO et al, 2010; LI et al, 2009), (2) indução da apoptose dessas células (ZHENG et al, 2015; SAMARGHANDIAN; AFSHARI; DAVOODI, 2011; GHASHM et al, 2010) e (3) potencialização do efeito citotóxico do quimioterápico tamoxifeno (MOTAWI et al, 2016).

Cho et al (2010) e Zheng et al (2015) evidenciaram que o veneno de abelha exerce um efeito citotóxico em células tumorais. O primeiro autor demonstrou efeito antiproliferativo em células metastáticas. Já o segundo, percebeu indução da apoptose e inibição do crescimento em células cancerígenas de cólon.

Cunha et al (2013) e Markiewicz-Żukowska et al (2013) descreveram inibição do crescimento de células neoplásicas em estudo experimental. No primeiro estudo houve inibição de células cancerígenas de melanoma, ovário e próstata enquanto no segundo estudo o efeito foi em células de glioblastoma.

Li et al (2009) atribui a redução do crescimento de células malignas aos flavanoides, assim como Samarghandian, Afshari e Davoodi (2011), Silva-Carvalho et al (2014) e Valença et al (2013). Além disso, Silva-Carvalho et al (2014) e Valença et al (2013) descrevem o mesmo efeito observado com o uso de polifenóis. Samarghandian, Afshari e Davoodi (2011), Silva-Carvalho et al (2014) e Valença et al (2013) correlacionam a eficácia à concentração e tempo utilizados. Notou-se indução da apoptose em células neoplásicas no estudo de Samarghandian, Afshari e Davoodi (2011).

Em linhagens celulares de carcinoma espinocelular e de osteossarcoma foi evidenciado efeito apoptótico e antiproliferativo dessas células no estudo de Ghashm et al (2010), com uso de mel de Tualang.

O ácido cafeico, extraído do própolis, exerce maior inibição da proliferação de células cancerígenas quando comparadas às células sadias em estudo de Umthong et al (2011). Além disso, Motawi et al (2016) relatou o aumento da efetividade do quimioterápico tamoxifeno quando em conjunto com extrato de própolis contendo ácido cafeico.

Entretanto, os estudos apresentam limitações como amostra não representativa, a não aplicação em humanos e restrição do desenho epidemiológico.

CONCLUSÃO

O uso da apiterapia como opção terapêutica nas neoplasias, principalmente quando utilizadas substâncias do mel isoladas como flavonoides, polifenóis, ácido cafeico e extrato etanólico de geoprópolis e veneno de abelha, mostrou-se eficiente em estudos *in vitro*. Esse efeito foi observado em células neoplásicas de mama, cervix, útero, ovário, próstata, pulmão, fígado, estômago, melanoma, osteossarcoma, carcinoma espinocelular oral e glioblastoma.

Terapêuticas tradicionais contra o câncer, como a quimioterapia, possuem importantes efeitos colaterais. Sendo assim, a realização de estudos em humanos, visando testar sua segurança e aplicabilidade, é fundamental para oferecer a esses pacientes tratamentos mais toleráveis.

REFERÊNCIAS

CHO, Hyun-Ji et al. Bee venom suppresses PMA-mediated MMP-9 gene activation via JNK/p38 and NF- κ B-dependent mechanisms. **Journal of ethnopharmacology**, v.127, n.3, p.662-668, 2010.

CUNHA, Marcos Guilherme da et al. Antimicrobial and antiproliferative activities of stingless bee *Melipona scutellaris* geopropolis. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.13, n.1, p.13-23, 2013.

GHASHM, Abdulmlik A. et al. Antiproliferative effect of Tualang honey on oral squamous cell carcinoma and osteosarcoma cell lines. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.10, n.1, p.10-49, 2010.

LI, Feng et al. Cytotoxic constituents of propolis from Myanmar and their structure-activity relationship. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v.32, n.12, p.2075-2078, 2009.

LIBERATI, Alessandro et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **Annals of internal medicine**, v.151, n.4, p.w-65-w-94, 2009.

MARKIEWICZ-ŻUKOWSKA, Renata et al. Propolis changes the anticancer activity of temozolomide in U87MG human glioblastoma cell line. **BMC complementary and alternative medicine**, v.13, n.1, p.13-50, 2013.

MOREIRA, D. R. Apiterapia no tratamento de patologias. **Revista F@pciência**, v.9, n.4, p.21-29, 2012.

MOTAWI, Tarek K. et al. Modulation of tamoxifen cytotoxicity by caffeic acid phenethyl ester in MCF-7 breast cancer cells. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v.2016, p.1-14, 2016.

SAMARGHANDIAN, Saeed; AFSHARI, Jalil Tavakkol; DAVOODI, Saeideh. Chrysin reduces proliferation and induces apoptosis in the human prostate cancer cell line pc-3. **Clinics**, v.66, n.6, p.1073-1079, 2011.

SILVA-CARVALHO, Ricardo et al. Antitumoural and antiangiogenic activity of Portuguese propolis in in vitro and in vivo models. **Journal of Functional Foods**, v.11, p.160-171, 2014.

UMTHONG, Supawadee et al. In vitro antiproliferative activity of partially purified *Trigona laeviceps* propolis from Thailand on human cancer cell lines. **BMC complementary and alternative medicine**, v.11, n.1, p.11-37, 2011.

VALENÇA, Isabel et al. Portuguese propolis disturbs glycolytic metabolism of human colorectal cancer in vitro. **BMC complementary and alternative medicine**, v.13, n.1, p.13-184, 2013.

ZHENG, Jie et al. Anti-cancer effect of bee venom on colon cancer cell growth by activation of death receptors and inhibition of nuclear factor kappa B. **Oncotarget**, v.6, n.42, p.44437-44451, 2015.