

# O APICULTOR



REVISTA DE APICULTURA

ISSN - 0873-2981 • ANO 20 N.º 71 - Abr. / Jun. 11 - € 5 (iva incl.)

- Pastrana 2011
- Efeitos Terapêuticos da Propólis
- A Importância do Pólen na Apicultura

PORTUGUESE  
BEEKEEPING  
MAGAZINE

# Efeitos Terapêuticos do Própolis na Saúde Humana

Leandro L. Moreira  
Mônica Rogão  
Leticia Estevinho

O própolis na actualidade é considerado um dos produtos naturais de maior destaque nos estudos farmacológicos. Como já foi referido no artigo anterior, é um produto conhecido pelas diversas propriedades biológicas que possui: antimicrobiana, antiviral, antiprotozoária, antioxidante, anti-inflamatória, imunomodulatória e anti-tumoral (Lustosa et al., 2008; Sforcin, 2007; Simoes et al., 2008a).



## Antimicrobiana

De todas as propriedades que o própolis possui, a actividade antimicrobiana é a mais extensivamente estudada (Kujumgiev et al., 1999), tendo sido a primeira a despertar o interesse na comunidade científica, pois o própolis era usado desde o Antigo Egipto como conservante.



A actividade antimicrobiana que o própolis apresenta, segundo alguns autores, deve-se aos flavonóides, em especial à pinocembrina, à galangina e ao éster de ácido caféico, com um mecanismo de acção baseado na inibição da ARN polimerase (Cushnie and Lamb, 2005; Uzel et al., 2005). Outros estudos revelam que o ácido caféico, ácido benzóico e ácido cinâmico causam danos tanto a nível funcional, como estrutural na membrana e parede celular (Scazzocchio et al., 2006). O mecanismo de acção envolve a destruição da membrana citoplasmática, com perda dos iões potássio e consequente autólise (Viuda-Martos et al., 2008). A quercetina, outro dos compostos do própolis, é conhecida por aumentar a permeabilidade da membrana e anular o seu potencial. Deste modo, a célula perde a capacidade de produção de ATP, o transporte membranar e a sua mobilidade (Mirzoeva et al., 1997).

O campo de acção do própolis ao nível antimicrobiano é amplo, conseguindo inibir o crescimento de bactérias, bolores e leveduras, mas a sua eficácia depende do microrganismo em causa, uma vez que estudos recentes evidenciam uma maior eficácia contra bactérias Gram-positivas do que contra bactérias Gram-negativas (Lu et al., 2005; Lustosa et al., 2008; Marcucci et al., 2001). Tal facto pode ocorrer devido à maior complexidade da parede celular das bactérias Gram negativas (Campos et al., 2004; Cushnie and Lamb, 2005).

# Efeitos Terapêuticos do Própolis na Saúde

A actividade antimicrobiana do própolis, ao contrário do que muitos investigadores consideravam, resulta do sinergismo dos compostos que compõem o própolis. Estudos efectuados com fracções de própolis revelam que estas não possuem qualquer efeito antimicrobiano, mas quando se voltam a juntar as fracções o efeito antimicrobiano verifica-se novamente (Marcucci, 1996).

Durante as últimas décadas, tem-se verificado um aumento no número de microrganismos resistentes aos antibióticos habitualmente utilizados em clínica. Tal facto provocou um aumento na investigação de novos produtos microbicidas ou que exerçam sinergismo com antibióticos, nomeadamente o própolis. Estudos realizados com biomicina, tetraciclina, neomicina, polimixina, penicilina e estreptomicina contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* evidenciaram que o efeito dos antibióticos na presença de própolis foi potenciado entre 10 a 100 vezes (Marcucci, 1996). Deste modo, a aplicação simultânea de própolis em associação com um antibiótico, pode diminuir a aquisição de resistências nos microrganismos, evitando o uso de antibióticos cada vez mais potentes (Fernandes et al., 2005; Onlen et al., 2007a; Stepanovic et al., 2003).



No que respeita ao sinergismo com antimicóticos o própolis mostrou-se ser igualmente potenciador, mas em menor escala. Adicionalmente, Marcucci (1996) verificou que o extracto aquoso não possui qualquer efeito sobre *Candida albicans* enquanto o extracto etanólico possui um efeito moderado. O própolis evidenciou igualmente actividade fungicida *in vitro* contra leveduras causadoras das oncomicoses (Lustosa et al., 2008; Oliveira et al., 2006a). Estudos realizados com o própolis Mexicano mostraram que o própolis em concentrações muito baixas tem capacidade fungistática enquanto para concentrações mais altas o efeito é fungicida (Quintero-Mora et al., 2008).



## Antiviral

Os estudos sobre a actividade antiviral são escassos. Marcucci (1996) cita que o vírus do herpes, na presença dos flavonóides crisina e campferol (isolados do própolis), sofre uma redução na replicação intracelular, directamente proporcional à concentração de própolis (Lustosa et al., 2008). Adicionalmente, verificou-se que a quercetina possui um efeito reduzido e que a acetina e galangina não possuem qualquer efeito sobre o processo de replicação. Ainda no mesmo estudo, constatou-se que o própolis apresentava também efeito virucida contra poliovírus, reduzindo a taxa de replicação mil vezes (Marcucci, 1996), e actividade contra o vírus da estomatite vesicular e o adenovírus, embora de menor efeito (Lustosa et al., 2008). Estudos desenvolvidos na Ucrânia referem que o própolis possui um efeito superior na eliminação do vírus do herpes genital tipo 2 e na cicatrização das lesões, quando comparado com dois fármacos (Lustosa et al., 2008).



# Efeitos Terapêuticos do Própolis na Saúde



Ensaio *in vitro* e *in vivo* sugerem um alto potencial do própolis nas variantes X4 e R5 do HIV-1, actuando possivelmente na replicação do vírus e na sua entrada na célula (Gekker et al., 2005b; Ito et al., 2001; Lustosa et al., 2008). Estima-se que os componentes antiretrovirais do própolis sejam mais de 180 compostos, não se sabendo o número exacto (Burdock, 1998), sendo o grupo dos flavonóides o mais efectivo nesta actividade (Harish et al., 1997; Ito et al., 2001). Desta forma, o própolis constitui um produto natural não tóxico com efeito imunorregulador e anti-HIV-1, que poderá ser usado em clínica após estudos mais aprofundados (Gekker et al., 2005a; Lustosa et al., 2008).

## Antiprotozoária

A actividade antiprotozoária do própolis, até à actualidade, não foi alvo de muitos estudos. No entanto, segundo estudos realizados, o própolis tem efeito sobre a viabilidade de *Trichomonas vaginalis* e *Giardia lamblia* (Marcucci, 1996).

O própolis foi testado em parasitas do género *Leishmania*, que provoca uma patologia denominada Leishmaniose, caracterizada por úlceras cutâneas. Os testes laboratoriais realizados provaram um efeito superior do própolis, quando comparado com os resultados obtidos com o antibiótico Anfotericina B (Duran et al., 2008; Pontin et al., 2008). Estas observações podem resultar da activação do sistema imunitário pelo própolis (Orsi et al., 2005). Adicionalmente, o própolis evidenciou acelerar o processo de cura das lesões mais eficientemente que o fármaco Glucantime (Duran et al., 2008; Pontin et al., 2008). Pois a expansão destas lesões resulta geralmente do desenvolvimento bacteriano na lesão, as propriedades antimicrobianas do própolis podem constituir o mecanismo pelo qual a cura é mais rápida (Bankova et al., 2000).

Em amebas verificou-se que este produto natural é capaz de eliminar trofozoítos, mas não produz qualquer efeito nos cistos (Topalkara et al., 2007; Vural et al., 2007).

## Antioxidante

Os radicais livres são compostos responsáveis pelo dano e envelhecimento celular e por diversas patologias como as doenças cardiovasculares, cancro, diabetes, artrite, doença de Parkinson e Alzheimer (Lustosa et al., 2008; Marquele et al., 2006; Mohammadzadeh et al., 2007b; Viuda-Martos et al., 2008). A sua ligação à etiologia destas patologias resulta da junção dos radicais livres com outros agentes oxidativos, o que possibilita a acção de toxinas no organismo humano (Nagai et al., 2001). Embora o nosso organismo possua as suas próprias defesas contra estes radicais – enzimáticas (superóxido dismutase, catalase e glutathione oxidase) e não enzimáticas (vitaminas) – estas podem ser por vezes insuficientes devido às agressões sofridas pelo nosso organismo no quotidiano (Mohammadzadeh et al., 2007b).



Desta forma, o consumo de produtos com capacidade antioxidante, como o própolis, torna-se um importante factor na defesa do nosso organismo (Mohammadzadeh et al., 2007b). Durante os últimos anos, a procura de alimentos funcionais benéficos para a saúde Humana tem vindo a aumentar pelo consumidor (Viuda-Martos et al., 2008). Esta procura originou o aparecimento no mercado de bebidas e alimentos que previnem contra patologias do foro cardiovascular e imunitário (Bankova et al., 2000; Burdock, 1998; Mohammadzadeh et al., 2007b).

As diversas investigações realizadas tanto a nível Europeu como Americano, revelaram que o própolis é um poderoso antioxidante, com capacidades similares às da vitamina C (Bankova et al., 2000; Basnet et al., 1997; Kumar et al., 2008; Lustosa et al., 2008; Mohammadzadeh et al., 2007b). Esta eficácia está relacionada com o alto teor de polifenóis existentes no própolis, que bloqueiam os radicais livres (Choi et al., 2006; da Silva et al., 2006; Lustosa et al., 2008).

# Efeitos Terapêuticos do Própolis na Saúde



Outro campo de aplicação dos antioxidantes é na conservação de alimentos (Viuda-Martos et al., 2008). As reacções de oxidação em alimentos diminuem a sua vida útil, originando odores, sabores e alterações de cor, para além de alterar o seu valor nutricional (Viuda-Martos et al., 2008). Logo, o própolis poderá ser usado na indústria alimentar para a conservação e preservação das qualidades organolépticas e nutricionais dos alimentos.

## Anti-inflamatória e Imunomodulatória

A inflamação é um processo complexo de resposta a estímulos prejudiciais (Sforcin, 2007). Entende-se como estímulo prejudicial qualquer agressão capaz de causar lesão celular ou tecidual, podendo ser de origem bacteriana, viral ou outra.

O dano celular causado pelo agente patogénico é responsável pela libertação de mediadores pro-inflamatórios (proteases do plasma, citocinas, mediadores lipídicos, entre outros) (Ramos and Miranda, 2007; Sforcin, 2007). Ocorre libertação de citocinas celulares (IL-1 e IL-6) que participam no processo de sinalização do local e de interacção celular. Quando os macrófagos são activados pelos antígenos, estes produzem novas citocinas (IL-1, IL-2, IL-4, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , etc.), o que promove a vasodilatação, o aumento da permeabilidade vascular, o aumento da aderência das células e a migração de leucócitos do sangue para os tecidos por diapedese. Numa fase seguinte, os fosfolípidos membranares activam as fosfolipases intra e extra-celulares, que activam outras enzimas, como as ciclooxigenases (COX) e lipoxigenases (LOX) (Ramos and Miranda, 2007; Sudina et al., 2008; Venerito et al., 2008). Estas, por sua vez, actuam no processo metabólico de ácido araquidónico e de eicosanóides, originando prostaglandinas e leucotrienos, que mantêm o processo inflamatório (Girgin et al., 2009; Ramos and Miranda, 2007; Sforcin, 2007). Também as cininas, o complemento, as aminas vasoactivas e o óxido nítrico (ON) podem levar à inflamação (Mani et al., 2006; Ramos and Miranda, 2007; Sforcin et al., 2008).

Estas inflamações em alguns casos podem ser tratadas com medicamentos de actuação específica, mas estes podem produzir efeitos tóxicos indesejados no organismo (Ramos and Miranda, 2007), causados pela produção de radicais livres e NO (quando sintetizado em grandes quantidades). Estas moléculas degradam os lípidos das membranas, quebram as proteínas de membrana e podem induzir mutações no ADN (Ramos and Miranda, 2007; Sforcin, 2007).

O própolis é um conhecido anti-inflamatório de origem natural (Bankova et al., 2000), que não possui efeitos colaterais indesejáveis, contrariamente ao que se verifica com a generalidade dos anti-inflamatórios usados em clínica (Sforcin, 2007), podendo tornar-se uma mais-valia a sua utilização.



[www.abejasprepirineo.com](http://www.abejasprepirineo.com)

Empresa distribuidora de  
**ECOMEL**®

Sistema para descristalizar o Mel

- Resistência Ecomel
- Alimento Apimel
- Promotor L - Vitaminas

## DISTRIBUIDORES PARA PORTUGAL

**JOSE A. RODRIGUEZ**

Val de Xalima - Valverde del Fresno  
Caceres (70 km Castelo Branco)

**MACMEL**

Macedo de Cavaleiros  
Tel: 917 886 014 ou 918 646 703  
macmel@iol.pt / www.macmel.pt

**APÍCOLA CINCO VILLAS**

Museu do Mel

976 661 439 - 629008780

Ctra. Rivas Km. 0,600. EJEJA  
(Zaragoza)

# Efeitos Terapêuticos do Própolis na Saúde

Até 1990, a informação na comunidade científica sobre a acção imunomodulatória do própolis era escassa, mas os estudos realizados na última década têm contribuído para a sua melhor compreensão (Sforcin, 2007).

Alguns autores sugerem que o própolis modula a imunidade inespecífica através da activação dos macrófagos (Dimov et al., 1991). Estudos realizados revelam que o própolis estimula a produção de citocinas, como a IL-1 e TNF- $\alpha$  dos macrófagos na cavidade peritoneal de ratos (Sforcin, 2007). Este produto apícola também demonstrou ser capaz de modular *in vivo* e *in vitro* a produção de C1q pelos macrófagos, de alterar o funcionamento do receptor do complemento (Dimov et al., 1992b; Sforcin, 2007) e de inibir a via clássica e a via alternativa do sistema complemento (Ivanovska et al., 1995; Sforcin, 2007). Os flavonóides são referenciados como os principais agentes anti-complemento, sendo a molécula C3 um dos principais alvos de acção (Georgieva et al., 1997). Outros estudos revelam que os derivados do ácido cafeoilquinico são responsáveis pelas alterações nos macrófagos ao nível da mobilidade e propagação (Sforcin, 2007; Tatefuji et al., 1996). A exposição dos macrófagos a patógenos, como referido anteriormente, leva à produção de moléculas que produzem alterações no metabolismo celular, nomeadamente na produção de espécies reactivas de oxigénio (EROs) ( $O_2^-$ ,  $OH^\cdot$ ,  $OCl^-$  e  $H_2O_2$ ), que representa um dos mecanismos pelo qual os macrófagos são microbicidas (Sforcin, 2007).



As EROs para além de terem a função de destruir os patógenos fagocitados, podem destruir biomoléculas importantes, e consequentemente provocar lesão tecidual (Missima et al., 2007; Sforcin, 2007). Estudos realizados *in vitro* com o objectivo de estudar o efeito do própolis na produção de  $H_2O_2$  evidenciaram que para concentrações entre 5 a 20  $\mu\text{g/mL}$  de própolis existe um aumento na produção de  $H_2O_2$  (Sforcin, 2007). Contudo, quando este efeito foi avaliado com dois compostos isolados do própolis (ácido cinâmico e ácido caféico) comprovou-se que os compostos em separado possuem um efeito diferente do própolis, assim sendo o ácido cinâmico inibe a produção de  $H_2O_2$  e o ácido caféico estimula a sua produção (Krol et al., 1996; Sforcin, 2007), o que evidencia que as funcionalidades terapêuticas do própolis variam com a origem do própolis, e consequentemente com a sua composição química. Em relação à produção de aniões superóxido, segundo um estudo realizado por Simoes (2004), concentrações que variaram entre 2 a 25  $\mu\text{g/mL}$  o própolis inibiu a produção deste tipo de radicais livres. Contudo, embora estejam a ser desenvolvidos vastos trabalhos nesta área, ainda não se conseguiu perceber os mecanismos pelos quais o própolis inibe a produção de radicais livres pelos macrófagos (Cuesta et al., 2005).



O ON é outro dos indicadores da activação dos macrófagos, de extrema importância na função microbicida dos macrófagos, através da inibição da síntese de ADN, da respiração mitocondrial e do transporte activo da membrana dos patógenos (Chan et al., 1992; MacMicking et al., 1997; Sforcin, 2007). Todavia, o ON possui outras funções no organismo humano, tais como vasodilatador, neurotransmissor e co-factor na reparação tecidual (Paulino et al., 2008). O própolis, a concentrações compreendidas entre 50 e 1000  $\mu\text{g/mL}$ , tem a capacidade de inibir a produção de ON (Krol et al., 1996; Moriyama et al.; Paulino et al., 2008), sendo os flavonóides os principais responsáveis por esta actividade (Hu et al., 2005).

# Efeitos Terapêuticos do Própolis na Saúde

Com o objectivo de implementar a sua aplicação clínica, diversos estudos iniciaram a pesquisa sobre as plantas a partir das quais o própolis é produzido, no sentido de verificar se a eficácia dos extractos dessas plantas se assemelhava à do própolis, mas após a realização dos ensaios laboratoriais, verificou-se que o efeito é diferente, o que comprova que a acção do própolis deve-se ao sinergismo entre os compostos nele existentes e possivelmente também à fermentação dos compostos pelas enzimas salivares da abelha (Lopes et al., 2003).



As investigações sobre a actividade imunomodulatória do própolis sempre se limitaram à pesquisa da sua acção sobre os macrófagos, pensando-se que não interferia com os linfócitos (Dimov et al., 1991). No entanto, estudos realizados com flavonóides demonstraram que estes possuem efeito imunossupressor na linfoproliferação (You et al., 1998), desencadeando a investigação direccionada para a linfoproliferação com o própolis, uma vez que este é rico em flavonóides (Bankova et al., 1998). Estudos recentes revelam que o própolis possui efeito inibitório *in vitro* na proliferação de linfócitos (Sa-Nunes et al., 2003). Como já referido, o própolis tem a capacidade de pré-activar os macrófagos *in vivo* para produzirem ON. O ON segundo alguns autores pode ser o composto responsável pela inibição da linfoproliferação (Sforcin, 2007), uma vez que tanto a activação dos linfócitos como a produção de ON está dependente do IFN- $\gamma$  e, este aumenta na presença de própolis e Con A (Sa-Nunes et al., 2003).



O própolis é capaz de inibir a produção de IL-2, IL-4, IL-10 e IL-12, e estimular a produção de TGF- $\beta$ 1 (Sforcin, 2007). TGF- $\beta$ 1 é uma citocina com alta influência na divisão celular e efeito inibitório de outras citocinas, o que poderá explicar o decréscimo de algumas interleucinas (Sforcin, 2007). A IL-2 está envolvida na diferenciação dos linfócitos T em linfócitos T auxiliares, e como o própolis inibe este tipo de interleucina, a diferenciação é impedida (Ansorge et al., 2003). Outros estudos sugerem que a administração de própolis a uma concentração de 200 mg/kg por 14 dias em ratos tem a capacidade de inibir a IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , IL-2 e IL-10 em células do baço, o que pode ser uma mais-valia na utilização do própolis como anti-inflamatório, pois a maioria destas citocinas estão envolvidas nas doenças inflamatórias crónicas (Sforcin et al., 2008).



# Efeitos Terapêuticos do Própolis na Saúde



O própolis possui em grande efeito sobre as células envolvidas na resposta inata (Orsi et al., 2005), sobretudo na produção de anticorpos, em que a administração de própolis a 10% mostrou ao final de 15 dias ser suficiente para aumentar a produção de anticorpos em ratos (Sforcin et al., 2005). Segundo este investigador, a quercetina e o ácido caféico isolados do própolis não possuem efeito sobre a produção de anticorpos, o que corrobora a hipótese do efeito do própolis resultar do efeito sinérgico dos seus constituintes.



## Antitumoral

O própolis é um agente antitumoral, pela sua capacidade antiproliferativa das células tumorais, tanto *in vitro* como *in vivo* (Banskota et al., 2001; Chen et al., 1996; Kim et al., 2008; Rao et al., 1992).

As investigações que têm vindo a ser desenvolvidas nesta área possibilitaram a identificação de alguns compostos envolvidos nesta actividade, como: PMS-1 (Matsuno, 1995); PRF-1 (Matsuno et al., 1997a); Artepillin C (ácido 3,5-difenil-4-hidroxicinâmico) (Kimoto et al., 1998; Matsuno et al., 1997b); ésteres de ácido caféico (Lee et al., 2003; Liao et al.); Plukenetione A (Diaz-Carballo et al., 2008a; Diaz-Carballo et al., 2008b).

O composto PMS-1 foi isolado por Matsuno (1995) no própolis Brasileiro e identificado como sendo um diterpeno clerodano. O PMS-1 inibe o crescimento das células tumorais do fígado, por estagnação das células tumorais na fase S do crescimento (Matsuno, 1995; Sforcin, 2007).

Em 1997, a mesma equipa de investigação descobriu um novo composto denominado PRF-1, isolado a partir do extracto aquoso de própolis, demonstrando ser antioxidante e citotóxico para as células do carcinoma hepatocelular (Matsuno et al., 1997a).

O Artepillin C isolado do própolis Brasileiro evidenciou actividade antitumoral, que está relacionada com a fragmentação do ADN e conseqüente desencadeamento da apoptose (Matsuno et al., 1997b), diminuindo o crescimento tumoral. Testes realizados *in vivo* demonstraram que este composto também estimula o sistema imune, por aumento da razão das células T CD4/CD8 (Kimoto et al., 1998).



## CERAS

## ANGEL ROMERO



PRENSADO Y ESTAMPACION DE CERAS

MATERIAL APICOLA

MIEL DE BREZO

49594 SAGALLOS DE SANABRIA

(ZAMORA)

MV: (0034) 609 843 225

TEL.: (0034) 980 - 62 56 53



# Efeitos Terapêuticos do Própolis na Saúde



Os ésteres de ácido caféico, genericamente denominados CAPE, aumentam a fosforilação e expressão de p53 e Bax, que podem acelerar o processo de apoptose (Lee et al., 2003). Outros estudos relatam que a acção deste composto resulta da indução pela via das caspases da apoptose (Aso et al., 2004). O tratamento *in vivo* com este composto mostrou reduzir significativamente o número de células mitóticas e de células proliferativas (Kuo et al., 2006).

A plukenetiona A (PA) foi referenciada pela primeira vez em 1996 (Henry et al., 1996), como contendo propriedades antitumorais. Estudos mais recentes realizados com o própolis Cubano revelaram que a actividade anti-metastática desse produto deve-se em grande parte à presença de PA na sua constituição (Diaz-Carballo et al., 2008b). Este composto provou ser eficaz contra uma grande linha de células de várias origens tumorais, além disso, não se verificou qualquer resistência dessas linhas celulares a este composto (Diaz-Carballo et al., 2008b). Os alvos celulares segundo este estudo são a topoisomerase I e a ADN polimerase, alterando desta forma o ciclo celular da célula e conseqüentemente a multiplicação celular. Os resultados deste estudo mostram serem promissores no campo da aplicação clínica destes conhecimentos ao nível da quimioterapia.



*Apicola Fernández*  
APICASFER S.L.

FABRICACIÓN DE  
CERA ESTAMPADA



COMPRA Y VENTA DE  
PRODUCTOS APICOLAS  
miel, polen, cera  
y jalea real  
Castor Fernández

Material THOMAS

Tel.: 923-288 890  
Fax: 923 - 288 898  
37796 Arapiles (Salamanca)  
comercial@apicolafernandez.com

DELEGACION: APICOLA FUENTE DEL SOL: Ctra. Nacional 630, km 347,600