

[Digite texto]

Atividade Imunomoduladora da Própolis de *Apis mellifera* *Immunomodulatory activity of Propolis of *Apis mellifera**

Tatianne Silva Santos¹
Liliane Silva Cerqueira¹
Luiza Fernanda Tanan Silva¹
Michele Andrade Pereira Gonçalves¹
Dr.^aEdna Dória Peralta²

¹ Graduandas em Nutrição-FAT-2018

² Prof.^a Curso de Nutrição- FAT

Endereço para correspondência: <tatiannesilva31@gmail.com>

Palavras-chave

Apis mellifera
Própolis
Imunomodulação
Flavonoides

Desde tempos imemoriais os povos têm utilizado métodos naturais de forma empírica, como adjuvantes para a cura e prevenção de algumas patologias. Dentre esses métodos, a própolis tem sido utilizada como alternativa no tratamento de doenças de origens diversas, e com o avanço de técnicas analíticas, vários estudos têm sido realizados detalhando a sua composição química, bem como a atividade de seus componentes. Do ponto de vista nutricional, compostos fenólicos possuem uma enorme efetividade funcional dada a sua capacidade antioxidante; essas moléculas auxiliam o sistema de defesa do organismo aumentando a resistência contra vírus e bactérias, e além disso, possuem atividade anti-inflamatória e antitumoral, combatem os radicais livres produzidos pelo estresse oxidativo celular e atuam na prevenção do câncer. Este estudo teve como objetivo geral rever e selecionar à luz da literatura as propriedades e a atividade biológica da própolis de *A. mellifera* verificando seu efeito na modulação do sistema imune e especificamente visou descrever os mecanismos de participação da própolis na mediação de eventos de alteração do estado de saúde, fundamentada através de revisão bibliográfica realizada em bases de dados como Lilacs, Scielo, Pubmed, Bibliotecas, e acervo pessoal, tratada segundo análise de conteúdo de Bardin. Embora pesquisas tenham mostrado algumas contradições relacionadas às propriedades bioativas indicando a necessidade de ampliação de estudos, neste trabalho os artigos científicos selecionados apontaram resultados de comprovação da eficácia da própolis na modulação do sistema imune.

Key words

Apis mellifera
Propolis
Immunomodulation
Flavonoids

For the most varied reasons the population has used natural methods in an empirical way, as adjuvants for the cure and prevention of some pathologies. Among these methods, propolis has been used as an alternative in the treatment of diseases of diverse origins, and with the advancement of analytical techniques, several studies have been carried out detailing its chemical composition, as well as the activity of its components. Phenolic compounds, which from the nutritional point of view have an enormous functional effectiveness because they contain in their structure flavonoids, potent antioxidants, help in the proper functioning of the system of defense of the organism increasing resistance against viruses and bacteria; in addition, they have anti-inflammatory and antitumor activity, combat the free radicals produced by the cellular oxidative stress and act in the prevention of cancer. Thus, this study had as general objective to review and select in light of the literature the properties and biological activity of *A. mellifera* propolis by verifying its effect on the modulation of the immune system; specifically this work aimed to describe the mechanisms of participation of propolis in the mediation of events of altered health status, based on a bibliographical review conducted in databases such as Lilacs, Scielo, Pubmed, Libraries, and personal collection, treated according to content analysis of Bardin. Although research has shown some contradictions related to the bioactive properties indicating the need for amplification of studies, in this work the selected scientific articles showed results of proving the efficacy of propolis in the modulation of the immune system.

INTRODUÇÃO

Os povos têm utilizado métodos naturais de forma empírica como adjuvante para controle de várias afecções, desde tempos ancestrais. Neste contexto, a própolis tem sido utilizada como um remédio natural, alternativa no tratamento de doenças de várias etiologias e despertado o interesse de pesquisadores no sentido de validar cientificamente o seu uso.

Segundo a literatura, esta matéria prima contém substâncias bioativas que auxiliam o bom funcionamento do sistema de defesa do organismo aumentando a resistência contra vírus e bactérias, combatendo radicais livres produzidos pelo estresse oxidativo celular, atuando também na prevenção do câncer. Estas moléculas são flavonóides, ácidos aromáticos e ésteres, aldeídos e cetonas, terpenóides e fenilpropanóides, esteroides, aminoácidos, polissacarídeos, hidrocarbonetos, ácidos graxos e vários outros compostos em pequenas quantidades (HU *et al.*, 2005; HAYACIBARA *et al.*, 2005; OZKUL *et al.*, 2004; ROCHA *et al.*, 2003; MATSUDA *et al.*, 2002). Tais substâncias, principalmente os flavonoides, conferem à própolis propriedades funcionais.

A American Dietect Association (ADA) considera que propriedade funcional é aquela relativa à ação metabólica ou fisiológica que a substância (podendo ser nutriente ou não), tem no crescimento, no desenvolvimento, na manutenção e em outras funções do organismo humano (ROSA e COSTA, 2016). Segundo Bhatia *et al.* (2004) e Birt, (2001), os flavonóides são metabólitos secundários de plantas, que possuem ação antioxidante, anti-inflamatória e modulam o sistema imunológico.

Sistema imunológico

O sistema imune dos organismos multicelulares produz uma enorme variedade de células e moléculas que têm a capacidade de reconhecer e eliminar

invasores estranhos específicos, agindo de forma dinâmica e sinérgica (KINDT *et al.*, 2008), apresentando-se duas formas: reconhecimento e resposta.

O sistema imunológico tem a capacidade de reconhecer padrões moleculares que caracterizam grupos de patógenos comuns, além de distinguir um patógeno de outro e interagir com eles de uma maneira rápida e decisiva. O sistema imune ainda é capaz de reconhecer as células próprias que sofreram diferenciação e que podem conduzir a um câncer (KINDT *et al.*, 2008).

Tipicamente, o reconhecimento de um patógeno pelo sistema imune ativa uma resposta efetiva que elimina ou neutraliza o invasor. Os diversos componentes do sistema imune são capazes de converter o evento de reconhecimento inicial em uma variedade de respostas efetivas, cada uma adequada unicamente para eliminação de um tipo particular de patógeno. Exposições repetidas induzem uma resposta-memória, caracterizada por uma reação mais rápida e intensa do que em ataques anteriores realizada pelas células do sistema imune, que pertencem a dois grupos principais, os linfócitos e os macrófagos (KINDT *et al.*, 2008).

Existem dois sistemas de imunidade, a imunidade inata e a imunidade adaptativa, que colaboram para a proteção do organismo. A imunidade inata inclui mecanismos moleculares e celulares predispostos antes mesmo de uma infecção, preparados para prevenir ou eliminá-la. As principais células que participam desta ação são os neutrófilos, os macrófagos e as células natural killer (NK). Esta primeira linha de defesa é caracterizada por uma resposta inespecífica (resposta inata), responsável pelas características da região inflamada (vermelhidão, edema, calor, dor e perda de função).

Os neutrófilos e os macrófagos possuem receptores, que são moléculas de proteínas, para reconhecer inúmeros antígenos e micro-organismos, enquanto

que as células NK, que também possuem estes receptores, reconhecem as células com alterações (tumerais) ou com infecções virais, podendo também ser estimuladas por macrófagos. As células de defesa quando encontram um antígeno e/ou micro-organismo, se ligam por meio dos receptores, englobando o antígeno e/ou micro-organismo por um processo chamado fagocitose.

Macrófagos e neutrófilos liberam citocinas e quimiocinas, sinalizadores químicos, que recrutam mais células para combater estas substâncias estranhas, caso estas células não as consigam eliminar. As interleucinas são citocinas produzidas e liberadas por linfócitos. Quando a resposta inflamatória inicial não é suficiente, o processo pode evoluir para um estado de inflamação crônica, altamente efetiva, que previne a maioria das infecções em seu início ou as elimina em poucas horas após o encontro com o sistema imune inato.

A segunda forma de imunidade, mediada pelos linfócitos é conhecida como imunidade adaptativa (sucede a imunidade inata), e desenvolve-se em resposta a uma infecção; adapta-se para reconhecer e eliminar o patógeno invasor, apresentando uma resposta imunológica, na qual há produção de anticorpos específicos contra ele.

A Própolis

As abelhas utilizam-na para vedar frestas, recobrir superfícies irregulares ou insetos e eventuais invasores que morrem no interior da colmeia, com a finalidade de evitar sua decomposição. Desta forma a própolis também protege a colônia de doenças, por apresentar propriedades antimicrobianas (SALATINO *et al.*, 2005).

A elaboração da própolis pelas abelhas se dá a partir de secreções de árvores, brotos, casca, botões florais e exsudados resinosos (MARCUCCI, 1995; BURDOCK, 1998), folhas e pólen, resultando em um conjunto complexo de substâncias, que de forma genérica, traz

em sua composição 30% de ceras; resinas e bálsamos na proporção de 55%; 10% de óleos voláteis e cerca de 5% de pólen, além de impurezas (WOISK; SALATINO, 1998).

Algumas substâncias presentes na própolis geralmente não aparecem na secreção coletadas pelas abelhas, mas sim como resultado de modificações enzimáticas após secreções das glândulas salivares ou da adição de cera e novos compostos, durante a elaboração da resina bruta como a enzima salivar b-glicosidase, o que aumenta a sua ação farmacológica (PARK *et al.*, 1998; PINTO *et al.*, 2001; PARK *et al.*, 2002; STRADIOTTI *et al.*, 2004).

Quimicamente a própolis é composta também por flavonoides (Figura 1) como galangina, quercetina, pinocembrina e kaempferol entre outros; esses são compostos naturais bioativos, amplamente distribuídos no reino vegetal como metabólitos secundários, e notáveis por suas diversificadas ações biológicas, dentre as quais a capacidade de agir sobre a inflamação e sobre o sistema imunológico.

Bankova *et al.* (1992), através de cromatografia gasosa e espectrometria de massa (GC-MS) para separação e identificação de componentes, encontraram mais de 180 constituintes na própolis, sendo o maior grupo de compostos formado pelos flavonoides. A atividade antibacteriana e antifúngica da própolis europeia se deve especialmente a flavononas, flavonas, ácidos fenólicos e seus ésteres, enquanto que na própolis brasileira, essas atividades advêm dos ácidos *p*-cumáricos prenilados e diterpenos (BANKOVA, 2005).

Ação imunomoduladora da própolis

Estudos mostram que os extratos de própolis apresentam atividade antiviral na reprodução do vírus da influenza A e B, do vírus da vaccinia, do vírus da doença de Newcastle (MARCUCCI, 1995) e atua

em infecções causadas pelo Rhinovírus devido especialmente aos flavonoides (FONTANA *et al.*, 2004). Menezes (2005) demonstrou a eficiência da própolis contra bactérias, fungos, e também suas propriedades antioxidantes, anticoccidianas e anti-inflamatórias. Kosalec *et al.* (2005), acrescenta que a própolis tem demonstrado ação anti-inflamatória por inibir a síntese das prostaglandinas e ativar a glândula tímica, auxiliando o sistema imune através do estímulo da imunidade celular e da promoção da atividade fagocítica.

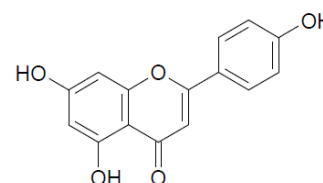
A imunomodulação pode ser exercida mediante a potencialização ou através de supressão de elementos do sistema imunológico (KIRKLEY, 1999). Com relação aos mecanismos efetores do sistema imune, trabalhos experimentais revelaram que a própolis induz elevação na geração de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) (Figura 3) por macrófagos peritoneais de camundongos, e inibição na liberação de óxido nítrico (NO) por estas células, de forma dose-dependente (ORSI *et al.*, 2000).

O organismo possui um complexo sistema de proteção antioxidante, como mecanismo de defesa contra os radicais livres, formados no metabolismo celular normal e em eventos patológicos e, quando em excesso, podem ocasionar a oxidação de moléculas biológicas. O desequilíbrio entre o desafio oxidativo e a capacidade de defesa antioxidante do organismo é denominado de estresse oxidativo (MACHADO *et al.*, 2009).

O peróxido de hidrogênio (H_2O_2) exerce papel importante no estresse oxidativo por ser capaz de transpor facilmente as membranas celulares e gerar radical hidroxila. Além disso, o peróxido de hidrogênio é utilizado pelos fagócitos do organismo na produção de ácidos hipoclorosos, que são oxidantes muito efetivos no combate a vírus, bactérias e outros corpos estranhos, mas que apresentam também efeitos deletérios sobre as moléculas biológicas (BARREIROS *et al.*, 2006).

Os flavonóides por sua vez, definidos quimicamente como substâncias compostas por uma estrutura comum de fenilcromona (C6 – C3 – C6); são antioxidantes polifenólicos e atuam no combate dos radicais livres contribuindo para a diminuição de danos no organismo, além de possuir efeito biológico anti-inflamatório (MONTEIRO, 2016).

Figura 4 - estrutura química do flavonóide

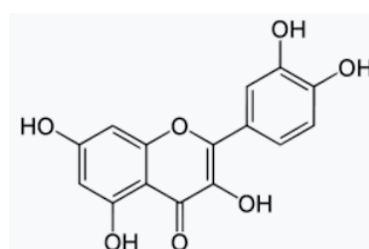


FONTE: <http://www.engquimicasantosp.com.br>

Kandaswami e Middleton (1994) mencionam que os flavonóides sequestram radicais livres quelam íons metálicos, e desta forma protegem os tecidos. Havsteen (2002) afirma que extratos concentrados de plantas ricos em flavonoides como própolis, são amplamente difundidos como nutracêuticos para o tratamento de doenças cardiovasculares, câncer e inflamações crônicas. Hope *et al.* (1983) demonstraram que alguns flavonoides podem inibir a ciclooxigenase e a lipoxigenase, impedindo a formação das prostaglandinas e leucotrienos, diminuindo com isso os processos inflamatórios.

A quercetina é o principal flavonoide presente na dieta humana (BEHLING *et al.*, 2004) e vem sendo estudada devido seu potencial antioxidante, anticarcinogênico, atuação no sistema imunológico, entre outros.

Figura 5 - Estrutura química da quercetina

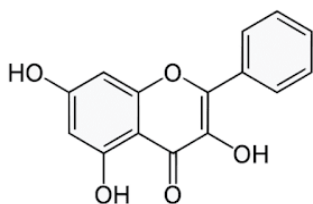


FONTE:

<http://www.engquimicasantosp.com.br>

A galangina é um flavonóide que apresenta atividade inibitória contra a ciclo-oxigenase e lipoxigenase, responsáveis pela formação de importantes mediadores biológicos que caracterizam a inflamação (BORRELLI *et al.*, 2002).

Figura 6 - Estrutura química da galangina



FONTE: <http://www.engquimicasantosp.com.br>

A quercetina e galangina, atuam sobre enzimas que provocam a formação de carcinógenos, pois estão associados a inibição do citocromo P450 e das enzimas da família CYP1A. Essas enzimas têm ação na ativação de alguns carcinógenos humanos, como hidrocarbonetos policíclicos e aminas heterocíclicas (BIRT *et al.*, 2001; LE MARCHAND, 2002).

O mecanismo de ação da própolis sobre células do sistema imune ainda não foi completamente elucidado; mas do ponto de vista nutricional, as propriedades funcionais ligadas ao seu conteúdo em antioxidantes que atuam equilibrando a formação de radicais livres, protegendo o organismo (MONTEIRO *et al.*, 2016), são aspectos requeridos em uma dieta equilibrada e merecem ser revisados.

O objetivo geral deste estudo foi rever e elencar à luz da literatura as propriedades e a atividade biológica da própolis de *A. mellifera* relatando sua ação na modulação do sistema imune, e especificamente descrever a sua participação, na mediação de eventos de alteração do estado de saúde.

MÉTODOS

Este trabalho teve como base uma pesquisa exploratória, do tipo descritivo,

apresentada através de uma abordagem qualitativa das relações ou associações de conteúdos recolhidos da literatura consultada. O estudo foi fundamentado através de revisão bibliográfica realizada em bases de dados como Lilacs, Scielo, Pubmed, Bibliotecas, e acervo pessoal, abrangendo referências científicas entre os anos de 1992 e 2017, priorizando as que trataram de manifestações do sistema imune, e aquelas cujo objeto de estudos foi a própolis, sua composição e propriedades biológicas.

Através de descritores como: própolis, *Apis mellifera*, flavonóides, atividade antimicrobiana; sistema imune e imunomodulação foram captados estudos que descrevem atividades biológicas da própolis de *A. mellifera*, e afecções relacionadas ao sistema imune. As referências selecionadas foram tratadas de acordo com a análise de conteúdo de Bardin, (2009). Essa metodologia implica na reinterpretação do conteúdo de um documento, buscando elementos de entendimento e correlação que possam levar além da leitura comum, utilizando o método indutivo para chegar a uma melhor compreensão do tema em análise.

Análise dos dados

Bardin (2009) indica que a utilização da análise de conteúdo prevê três fases fundamentais: pré-análise, exploração do material e tratamento dos resultados - a inferência e a interpretação. Essa metodologia implica na reinterpretação do conteúdo de um documento, buscando elementos de entendimento e correlação que possam levar além da leitura comum, utilizando o método indutivo para chegar a uma melhor compreensão do tema em análise.

Assim, para análise dos dados foram consideradas três etapas: análise do conteúdo, o tempo de ocorrência, e análise de resultados advindos da associação de termos escolhidos, e comparação dos métodos e técnicas. Foi construído um

quadro de análise geral das referências e outro de análise de variáveis/categorias, para atender respectivamente à

organização da análise, à codificação de resultados, e às categorizações e inferências.

RESULTADOS

Quadro 1 – Análise dos artigos relacionados à própolis

ARTIGOS	AUTOR/ ANO	OBJETIVOS	METODOLOGIA/ AMOSTRA	RESULTADOS
Efeito da própolis sobre parâmetros Imunológicos de camundongos balb/c Submetidos a estresse crônico	Fabiane Missima / fevereiro – 2005	Avaliar a ação da própolis na resposta imune de camundongos BALB/c submetidos a estresse crônico	Experimental: análise morfológica do timo, baço, medula óssea e adrenal; avaliação do estado de ativação de macrófagos e indicadores de estresses (glicose e corticosterona).	Animais estressados apresentaram valores glicêmicos superiores ao grupo controle; não houve diferença quanto à concentração sérica de corticosterona. Não houve alterações no baço de animais estressados e tratados com própolis, sugerindo um possível papel protetor deste produto apícola quanto aos efeitos prejudiciais do estresse. Futuras investigações fornecerão maiores contribuições quanto a possibilidade de utilização da própolis durante o estresse.
Imunomodulação pela própolis	G. Fischer, S.O. Hübner, G.D. Vargas, T. Vidor/ junho, 2008	Revisar e discutir alguns aspectos relacionados à ação da própolis sobre o sistema imunológico.	Revisão bibliográfica.	Apesar de vários estudos abordarem a influência da própolis sobre o sistema imunológico, muitos resultados não são complementares ou tornam-se antagônicos, provavelmente em função de diferenças metodológicas ou da grande diversidade química entre as amostras de própolis utilizadas.
Efeito da própolis no estímulo do sistema imunológico de frangos de corte	Rejane Machado Cardozo, Maria José Baptista Barbosa, Lucimar Pontara e Vera Lucia Ferreira de Souza/ 2013.	Avaliar a ação da própolis no estímulo da resistência a enfermidades em frangos de corte.	Experimental: foi desenvolvido no Aviário do DMV/UEM. O delineamento experimental adotado foi o inteiramente casualizado, com cinco tratamentos e oito repetições. Os tratamentos testados foram compostos por 5 concentrações de própolis, adicionadas à ração: 0; 0,35%; 0,7%; 1,05% e 1,40%, desde o 1º dia de vida até 45 dias de idade. Foram avaliados:	A ingestão de própolis proporcionou um aumento ($P \geq 0,05$) do número de heterófilos, eosinófilos, basófilos, proteínas plasmáticas e hemácias. Por outro lado, não houve efeito significativo ($P \leq 0,05$) na quantidade de linfócitos e monócitos. Foi possível concluir que a própolis, adicionada à ração de frangos de corte, em concentração superior a 0,7% estimulou o sistema

			hematócrito, índices hematimétricos, proteínas plasmáticas, hemoglobina, número de hemácias e trombócitos, leucograma, creatinina e ALT.	imunológico melhorando a resistências das mesmas.
Propriedades, usos e aplicações da própolis.	Luciana de Matos Alves Pinto, Ney Robson Taironi do Prado, Lucas Bragança de Carvalho/ 2009	Descrever e rever na literatura as propriedades, usos e aplicações da própolis.	Revisão bibliográfica.	Os vários resultados comprovados por trabalhos científicos mostram o seu potencial para diversos usos e aplicações farmacológicas e confirmam, sem espaço para dúvidas, a sua eficácia, principalmente como antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano.
Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos	Lara Lúvia Valença Batista; Eliane Aparecida Campesatto; Maria Lysete Bastos de Assis; Ana Paula Fernandes Barbosa; Luciano Aparecido Meireles Grillo; Camila Braga Dornelas/ 2012	Avaliar a ação cicatrizante de própolis verde e vermelha, correlacionando ao teor de flavonóides	Experimental: Foi realizada a quantificação de flavonóides totais dos extratos etanólicos de própolis verde e vermelha para incorporação em pomada base a 20%. Utilizou-se 20 ratos Wistar distribuídos em quatro grupos: solução salina a 0,9% (S), pomada base (B), pomada própolis verde (G), pomada própolis vermelha (R), todos submetidos à confecção de lesões excisivas na região mediana do dorso. Os ratos foram tratados diariamente durante 15 dias. Foram observados peso; temperatura corporal; diâmetro das feridas. Para análise histológica, amostras das feridas foram coletadas. Ao fim do experimento foram realizadas coleta sanguínea e remoção do rim e fígado para análises bioquímica e histológica.	Os teores de flavonóides totais das própolis verde (4,50 %) e vermelha (5,92 %) foram elevados (>2 %), mas, embora a segunda apresente teor maior que a primeira, a evolução da própolis verde, macro e histologicamente, foi melhor na reparação das feridas. Não foram observadas nefro ou hepatotoxicidade, resultado corroborado pelos ensaios bioquímicos (TGP e albumina). A própolis influiu na redução de colesterol total, triglicérides e glicemia.

Variáveis/ Categorias

Quadro 2 – Análise comparativa dos artigos

ARTIGOS	CATEGORIAS
---------	------------

Atividade imunomoduladora da própolis De <i>Apis mellifera</i>	Verificar a ação da própolis de <i>A. Mellifera</i> na modulação do sistema imune e descrever os mecanismos de participação da própolis na mediação de eventos de alteração do estado de saúde.
Efeito da própolis sobre parâmetros Imunológicos de camundongos submetidos a estresse crônico.	Houve um efeito protetor da própolis sobre o baço de camundongos submetidos a estresse. No entanto, novas pesquisas se fazem necessárias quanto à utilização da própolis durante o estresse.
Imunomodulação pela própolis.	Apesar de ter sido confirmado a atividade da própolis na modulação do sistema imunológico, muitos resultados são antagônicos ou não são complementares em função de diferenças metodológicas ou da grande diversidade química entre as amostras de própolis utilizadas.
Efeito da própolis no estímulo do sistema imunológico de frangos de corte.	Os experimentos comprovaram o aumento de hemoderivados em frangos que consumiram a própolis, confirmando a modulação do sistema imunológico.
Propriedades, usos e aplicações da própolis.	Foi confirmada a eficácia da própolis como antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano.
Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos.	A própolis influiu na redução de colesterol total, triglicérides e glicemia mediando eventos de alteração do estado de saúde.

DISCUSSÃO

Para análise os dados foram divididos em duas categorias: na primeira foram abordadas as propriedades e atividades biológicas da própolis, buscando conhecer a ação desta matéria-prima na modulação do sistema imunológico, e na segunda os efeitos biológicos dos seus constituintes fenólicos.

Ação da própolis sobre o sistema imunológico

De acordo com Missima (2005), o estresse crônico pode induzir imunossupressão. Nessas condições, observa-se inibição na síntese de prostaglandinas, na produção de citocinas e proliferação de linfócitos. Neste contexto, os imunostimulantes poderiam promover uma recuperação do estado de imunossupressão induzida pelo estresse.

Com relação ao sistema imune e seus mecanismos efetores; resultados experimentais mostraram que a própolis induz a elevação na geração de H₂O₂ por macrófagos peritoneais de camundongos e

inibição na liberação de NO por estas células, de forma dose-dependente, promovendo a recuperação do quadro.

A utilização de própolis como uma substância imunomoduladora tem sido considerada uma alternativa para a prevenção e cura de diversas enfermidades (HAVSTEEN, 2002). Segundo Fischer (2008), a própolis promove imunomodulação ativando macrófagos, células que desempenham um papel fundamental na defesa do organismo através da fagocitose, gera radicais livres, mediando processos inflamatórios, e induz a secreção de enzimas, citocinas e elementos do sistema complemento.

A ação da própolis sobre os macrófagos é consequência do aumento da capacidade fagocítica (ORSI *et al.*, 2000), estimulação da secreção de citocinas, tais como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), e outras substâncias como o óxido nítrico (NO) e espécies reativas do oxigênio (DIMOV *et al.*, 1992; IVANOVSKA *et al.*, 1995a; ORSI *et al.*, 2000; KHAYAL *et al.*, 2003). Os ácidos aromáticos e flavonóides (compostos da própolis solúveis em água (WSPD), atuam estimulando a produção da proteína C1q

pelos macrófagos, um componente essencial para a ativação da via clássica do sistema complemento (DIMOV *et al.*, 1992).

A atividade imunomoduladora da própolis também foi observada pelo aumento das respostas imunes celular e humoral, (FISCHER *et al.* 2007) ao estudarem a capacidade adjuvante de um extrato etanólico da própolis verde brasileira. Ao ser adicionada ao herpesvírus suíno tipo 1 (SuHV-1) em uma vacina inativada, inoculada em camundongos, a própolis promoveu um incremento na resposta imune celular, observado através do aumento da expressão de mRNA de interferon gama (IFN-g). Neste caso, o incremento na resposta imune celular, proporcionado pela própolis, foi suficiente para a proteção dos animais observados (FISCHER *et al.*, 2007).

Mirzoeva e Calder (1997) *apud* Cardozo *et al.* (2013), afirmam que o ácido caféico, o éster fenético do ácido caféico (CAPE) e alguns flavonóides, são os responsáveis pela atividade anti-inflamatória da própolis, decorrente da supressão da formação de prostaglandinas por macrófagos (KOSALEC *et al.*, 2005), e que o ácido ferúlico, é um dos responsáveis pela ação antifúngica e antibacteriana desse apiterápico.

Os resultados de Cardozo *et al.*, (2013) mostraram que a ingestão de própolis proporcionou um aumento ($P \geq 0,05$) do número de heterófilos, eosinófilos, basófilos, proteínas plasmáticas e hemácias. Por outro lado, não houve efeito significativo ($P \leq 0,05$) na quantidade de linfócitos e monócitos. Foi possível concluir que a adição de própolis à ração de frangos de corte, em concentração superior a 0,7% estimulou o sistema imunológico incrementando a resistência das mesmas.

De acordo com Pinto *et al.* (2009), resultados apontam a efetiva atuação da própolis vermelha, originada do marmeleiro da praia (*Dalbergia*

ecastophyllum), sobre células neoplásicas. Segundo os autores, a atividade anticâncer é devida à artepelinina C, que possui citotoxicidade seletiva no melanoma e glioblastoma devido ao AFEC. A fração oleosa de extratos de própolis apresentou potencial citotóxico ao glioblastoma, contra carcinoma de cólon e carcinoma de mama com CL50 variando de 0,8 a 22,6 g. mL⁻¹, parâmetro dentro do limite segundo critérios estabelecidos pelo National Cancer Institute (NCI, USA) de 30 g. mL⁻¹ de CL50 para extratos com atividade citotóxica.

Birt *et al.*, (2001) descreve que a quercetina e galangina, são os principais flavonóides presentes na composição da própolis e atuam sobre enzimas que provocam a formação de carcinógenos, pois estão associados a inibição do citocromo P450 e das enzimas da família CYP1A. Essas enzimas têm ação na ativação de alguns carcinógenos humanos, como hidrocarbonetos policíclicos e aminas heterocíclicas.

Em seu trabalho, Pinto *et al.*, (2009) afirma que Trusheva *et al.*, (2006) encontraram ação antimicrobiana da própolis contra *Staphylococcus aureus* e *S. mutans*. Os autores sinalizam que o mecanismo de ação baseado provavelmente na inibição da RNA-polimerase bacteriana determinantes desta atividade biológica sejam devidos a substâncias como a flavonona pinocembrina, o flavonol galangina e o éster feniletil do ácido caféico constituintes da própolis. Outros componentes como o ácido caféico, ácido benzóico e ácido cinâmico (ácidos fenólicos), podem agir na membrana ou parede celular dos micro-organismos, causando danos funcionais e estruturais.

A atividade anti-inflamatória da própolis, de acordo com Pinto *et al.*, (2009) foi também observada, e atribuída à presença de flavonóides, especialmente a galangina. Este composto fenólico apresenta atividade inibitória contra a ciclooxigenase e lipoxigenase,

responsáveis pela formação de importantes mediadores biológicos que caracterizam a inflamação. Foi ainda descrito que o AFEC possui atividade anti-inflamatória por inibir a liberação de ácido araquidônico da membrana celular, pois este suprime as atividades das enzimas COX-1 e COX-2, as duas formas da enzima ciclooxigenase, sobre o ácido araquidônico.

No que diz respeito ao efeito sobre o perfil lipídico dos animais, Batista *et al.* (2012) relata que alguns estudos afirmam que substâncias antioxidantes possuem propriedades que reverterem a disfunção endotelial causada pelo excesso de colesterol total e também reduz o número de eventos coronários. A propriedade antioxidante é justificada pela presença dos flavonoides, que ainda não tem seu mecanismo de ação conhecido, mas propõe-se que haja relação com a inibição da oxidação das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e consequente proteção da aterosclerose.

Outro mecanismo a ser apontado seria a atividade inibidora sobre a enzima hidroximetilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), bloqueando a conversão do substrato hidroximetilglutaril-CoA (HMG-CoA) em ácido mevalônico, inibindo a biossíntese de colesterol, como atuam outros fármacos, a exemplo das estatinas.

A ação hipoglicemiante observada pela própolis pode ser atribuída aos flavonoides pelos seus efeitos em doenças crônico-degenerativas, uma vez que estes metabólitos secundários apresentam propriedades contra os radicais livres, geradores de estresse oxidativo, interferindo, tanto no aumento da liberação de insulina pelas ilhotas de Langherans, como por melhora nos receptores e aumento no reconhecimento da insulina.

CONCLUSÃO

Os documentos revisados neste estudo apontam a própolis como um fitoterápico benéfico para a saúde. Mostram que o seu extrato vem sendo utilizado na imunomodulação, e na

prevenção e cura de diversas patologias, por possuir em sua composição vários componentes benéficos para o organismo humano, como os flavonóides, que se destacam por atuarem como anti-inflamatório e antioxidantes combatendo os radicais livres e o estresse oxidativo.

Os artigos selecionados apesar de apresentarem resultados que comprovam a eficácia da própolis, também indicam a necessidade de ampliação de estudos no que diz respeito à imunomodulação, e quanto à utilização deste apiterápico durante o estresse visando o esclarecimento de contradições.

Mas, por ser apontado pela literatura como um fitoterápico de alta relevância para o fortalecimento do sistema imune, torna-se de grande importância o consumo diário do extrato de própolis em conjunto com uma dieta equilibrada, sendo o nutricionista o profissional capacitado para a sua prescrição em doses suficientes para o efeito a que se destina.

AGRADECIMENTO

À Faculdade Anísio Teixeira.

REFERÊNCIAS

Ansorge, S; Reinhold, D; Lendeckel, U. Propolis and some of its constituents down-regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- β 1 production of human immune cells. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.58c, p.580-589, 2003.

Ássimos, AA. Avaliação da concentração e dos tipos de flavonoides na própolis utilizando métodos quimiométricos de classificação e calibração Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Exatas. Departamento de Química, Belo Horizonte, MG, 2014.

Bankova, V et al. Propolis prudence in Bulgaria and Mongolia phenolic compounds and plant origin. *Apidologie*, v.23, p.79-85, 1992.

- Barbosa, MH et. al. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. *Acta Paulista de Enfermagem*. v. 22, n 3, p.318-22, 2009.
- Bardin, L. *Análise de Conteúdo*. Lisboa, Portugal; Edições 70, LDA, 2009.
- Barreiros, ALBS.; David, JM; David, JP. Estresse oxidativo: relação entre gerações de espécies reativas e defesa do organismo. *Química Nova*, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.
- Bastos, EMAF.; Galbiati, C.; Loureiro, EM.; Scoaris, DO.; Indicadores físico-químicos e atividade antibacteriana de própolis marrom frente à *Escherichia coli*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. v.63, n.5, p.1255-1259, Belo Horizonte, 2011.
- Batista, EKF et. al. Influência da própolis sobre os perfis leucocitário e proteico de camundongos etempo de fechamento de feridas excisionais limpas e infectadas por *Staphylococcus aureus*. *Revista Brasileira de Plantas Medicináveis*, Campinas, v.17, n.3, p.413-419, 2015.
- Batista, LLV et al. Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos. *Rev. Col. Bras. Cir.*; v.39 n.6. p. 515-520, 2012.
- Behling, EB. Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas *Alim. Nutr.*, Araraquara, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2004
- Bhatia, AL; Jain M. Spinacia oleracea L. protects against gamma radiations: a study on glutathione and lipid peroxidation in mouse liver. *Phytomedicine.*; v.11.n.7-8.p. 607-615, 2004.
- Birt, DF, Hendrich S, Wang, W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther.*; v.90,n.2-3.1 p.57-77, 2001.
- Borrelli, F et al. Phytochemical compounds involved in the anflamatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* n.73: S53-S63, 2002 .
- Brasil. Conferência Internacional Sobre Cuidados Primários de Saúde Alma-Ata, URSS, 6-12 de setembro de 1978.
- Brasil. Ministério da Saúde. As cartas da promoção da saúde. Brasília, DF, 2002
- Burdok, GA. Rewiel of the biological properties and toxicity of bee própolis. *Food and Chemical toxicology*, v.36, p.347-63, 1998.
- Callejo, A et al. Propolis, a new bee: related allergen. *Allergy*, v.56, p.579, 2001.
- Campos, CJG. Método de análise de conteúdo: ferramenta para a análise de dados qualitativos no campo da saúde. *Rev Bras Enferm*. Brasília (DF) 2004 set/out; v. 5. n.5. p.611-4
- Cardozo RM et. al. Efeito da própolis no estímulo do sistema imunológico de frangos de corte. Universidade Estadual de Maringá – UEM, Departamento de Medicina Veterinária. Umuarama, PR, 2013.
- Castelo, AAMC. Resposta imune a doenças a doenças infecciosas. *Medicina*, Ribeirão Preto, v.42. n. 2. p. 127-42, 2009.
- Cavalcante, RB; Calixto, P; Pinheiro, MMK. Análise de conteúdo: considerações gerais, relações com a pergunta de pesquisa, possibilidades e limitações do método. *Inf. & Soc.: Est.*, João Pessoa, v.24, n.1, p. 13-18, jan./abr. 2014.
- Costa, NMB.; Rosa, C. de OB; Alimentos funcionais: componentes bioativos e efeitos fisiológicos. 2ª edição. Rio de Janeiro: Rubio, 2016.
- Cunha, IBS. Factors that influence the yild and composition of Brazilian própolis

extracts. Journal of the Brazilian Chemical Society, v.15, p.964-70, 2004.

Daugusch, A. A própolis vermelha do nordeste do Brasil e suas características químicas e biológicas. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia de Alimentos. Departamento de Ciência de Alimento Campinas – São Paulo, 2007

Castro, SL. Propolis: biological and pharmacological activities. Therapeutic uses of this bee-product. Annual Review of Biomedical Science, v.3, p.49-83, 2001.

Dimov, V.; Ivanovska, N.; Bankova, V.; Popov, S. Immunomodulatory action of propolis: IV Prophylactic activity against Gram-negative infections and adjuvant effect of the water-soluble derivate. Vaccine, v.10, n.12, p.817-823, 1992.

Dobrowolski, JW et al. Antibacterial, antifungal, antiamebic, anti-inflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. Journal of Ethnopharmacology, v.35, p.77-82, 1991.

Ferreira, L das N. Capacidade imunomoduladora de extratos etanólico de própolis verde e aquoso de própolis marrom em camundongos inoculados com antígenos múltiplos Universidade Federal de Pelotas. Programa de Pós-Graduação em Veterinária. Pelotas, 2009

Ferro, D. Fitoterapia: conceitos clínicos. São Paulo, SP: Editora Atheneu. C 19: p. 319-322, 2016.

Fischer, SO; Hübner, GD; Vargas, TV. Imunomodulação pela própolis. Artigo de revisão. Universidade Federal de Pelotas, Laboratório de Virologia e Imunologia, Faculdade de Veterinária. Pelotas, RS, 2008.

Fontana, JD et al. Propolis: chemical micro-heterogeneity and bioactivity. New Jersey: Humana press; 2004. p.203-218.

Franco, MAD. O uso de própolis nas doenças respiratórias e otorrinolaringológica em crianças. Universidade Federal de Minas Gerais. Curso de Especialização em Atenções Básicas em Saúde da Família, Minas Gerais, 2011.

Hayacibara MF et al. In vitro and vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. J Ethnopharmacol, p.101: 110-115, 2005.

Havsteen, BN. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacol. Therapeut., v.96, p.67-202, 2002.

Hope, WC et al. In vitro: inhibition of the biosynthesis of slow reacting substance os anaphylaxis (SRS-A) and lipoxigenase by quercetin. Biochem. Pharmacol., London, v. 32, n. 2, p. 367-371, 1983.

Ivanovska, ND et. al. Immunomodulatory action of propolis. V. Anticomplementary activity of a water-soluble derivate. Journal of Ethnopharmacology, v.47, p.135-143, 1995a.

Kandaswami, C; Middleton, EJR. Free radical scavenging and antioxidant activity of plants flavonoids. Adv. Exp. Med. Biol., New York, v. 366, p. 351-376, 1994.

Kindt, TJ; Goldsby, RA; Osborne, BA. Imunologia de Kuby. Tradução de Ana Cristina Arámburu da Silva et al. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

Kirkley, SA. Proposed mechanisms of transfusion-induced immunomodulation. Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology, v.6, n.5, p.652-657, 1999.

Kosalec, I et. al. Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercial y available propolis product. Acta Pharm. 2005; v.55. n.1. p. 423-430.

- Le Marchand, L. Cancer preventive effects of flavonoides. A review. *Biomed Pharmacother.* 2002; 56(6):296-301.
- Lima, M. G. A produção de própolis no Brasil. São João da Boa Vista: São Sebastião Editora e Gráfica, 2006.
- Lima, MR. Alimentos funcionais. *Revista eletrônica Nutritime*, artigo 141, v.8, n° 5, p. 1546-1557 – set./ out, 2011.
- Lustosa, S R, et. al. Própolis: Atualizações sobre a química e a farmacologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia. BrazilianJournal Pharmacognosy.* v.18, n.3, jul/Set. 2008.
- Machado, LP et al. Lesão oxidativa eritrocitária e mecanismos antioxidantes de interesse em Medicina Veterinária. *Revista de Ciências Agroveterinárias*, v. 8, n. 1, p. 84-94, 2009.
- Male, D et al. *Imunologia*. Tradução de Keila Kazue Ida, Douglas Futuro. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.
- Marcucci, MC. Propolis:chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*.1995. v.26. n. 2. p. 83-99.
- Matsuda, AH. Caracterização e controle de qualidade de própolis proveniente de diversas regiões do Brasil. Faculdade de Ciências farmacêuticas. São Paulo, 2006.
- Mattos, IL. Peróxido de hidrogênio: importância e determinação Departamento de Química, Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista, Bauru-SP. CP 473, 17033-360 Quim. Nova, v.. 26, n. 3. p. 373-380, 2003
- Menezes, H. Própolis: Uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. 2005. *Arq Inst Biol* 72: 405-411.
- Meireles, MRG; Cendón, BV. Aplicação prática dos processos de análise de conteúdo e de análise de citações em artigos relacionados às redes neurais artificiais. *Inf. Inf., Londrina*, v. 15, n. 2, p. 77 - 93, jul./dez. 2010
- Minayo, MCS. O Desafio do Conhecimento: Pesquisa Qualitativa em Saúde. 10. ed. São Paulo: HUCITEC, 2007. 406 p.
- Mirzoeva, OK; Grishanin, RN; Calder, PC. Antimicrobial action of propolis and some of its components: the effects on growth, membrane potencial and motility of bacteria. *Microbiology Research*, v.152, n.3, p.239-246, 1997.
- Missima, F. Efeito da própolis sobre parâmetros imunológicos de camundongos balb/c submetidos a estresse crônico. Universidade Estadual Paulista, Faculdade de medicina veterinária e zootecnia Campus de Botucatu. Botucatu, SP, 2005.
- Monteiro, MRP; Rosa, C de OB., OLIVEIRA de, T. T. Flavonoides. In: COSTA, N. M. B.; ROSA, C. de O. B (Org.) Alimentos funcionais: Componentes bioativos e efeitos fisiológicos. 2 ed. Rio de Janeiro: Rubio, 2016.
- Moraes, R. Análise de conteúdo. *Revista Educação*. Porto Alegre, v. 22, n. 37, p. 7-32, 1999.
- Orsi, RO et. al. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, v.6, n.2, p.205-219, 2000.
- Orsi, RO et. al. Brazilian and Bulgarian propolis on bactericidal activity of macrophages against *Salmonella Typhimurium*. *International Immunopharmacology*, v.5, p.359-68, 2005.
- Orsolic, N et al. Immunomodulatory and antimetastatic action of própolis and related polyphenolic compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, v.94, p.307-15, 2004.

Ozkul, Y et al. O efeito anticarcinogênico da própolis na cultura de linfócitos humanos. *Fitomedicina*, p.12 (10): 742-7, 2005.

Packer, J.F; Luz da, MMS. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*. v.17, n.1, p.102-107, Jan./Mar. 2007.

Pagliarone, AC. Efeito da própolis sobre a produção de citocinas e expressão do receptor tlr-4 por camundongos submetidos a estresse. Universidade Estadual Paulista Instituto de Biociências Campus de Botucatu. Botucatu, SP, 2009

Pagliarone, A; Sforcine, JM. Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico. Departamento de Microbiologia e Imunologia, Instituto de Biociências, UNESP, Campus de Botucatu, 2009.

Park, YK et al. Antimicrobial activity of propolis on oral microorganisms. *Cur. Microbiol.*, v.34, p.24-28, 1998.

Pereira, IN. Própolis: matéria prima de potencial aplicação farmacêutica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Farmácia. Porto Alegre, nov., 2011.

Pinto, L de MA.; Prado, NRT; Carvalho, LB. Propriedades, usos e aplicações da própolis. *Revista Eletrônica de Farmácia - REF -ISSN 1808-0804*. v. 8 . n. 3. p. 76-100, 2011.

Ribeiro, MAG et. al. Resultados da aplicação tópica do extrato de própolis na redução da progressão da doença periodontal. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, Campinas, v.17, n.4, supl. II, p. 915-921, 2015.

Rocha, L. Estudo químico e farmacológico de *Hypericum brasiliense Choisy*.

Dissertação de Mestrado, Núcleo de Pesquisa de Produtos Naturais . UFRJ. Rio de Janeiro, 1991.

Salatino, A et al. Origin and chemical variatios of Brazilian própolis. Evidence – based complementary and alternative Medicine, v.2, p.33-8, 2005

Sforcin, J. M. Própolis e imunidade: Comprovações científicas {online}. São Paulo: Editora Unesco, 2009.

Soares, AKA et. al. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo mikania glomerata, grindelia robusta, copaifera officinalis, Myroxylon toluifera, Nasturtium offi cinale, própolis e mel em voluntários saudáveis. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of*. v.16. n.4. p. 447-454, Out./Dez. 2006.

Stradiotti JR et al. Ação do extrato de própolis sobre a fermentação in vitro de diferentes alimentos pela técnica de produção de gases. *R. Bras. Zootec.*, v.33, n.4, p.1093-1099, 2004.

Sforcin, JM et al. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol*. 2009. v.73: p243-249.

Stepanovic, S et al. In vitro antimicrobial activit of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiol*. 2003 Res 158: 353-357.

Turato, ER. Métodos qualitativos e quantitativos na área da saúde: definições, diferenças e seus objetos de pesquisa. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo, v. 39, n.3, p. 507-514, abr. 2005.

Volpi, N; Bergonzini, G. Analysis of flavonoids from propolis by on-line HPLC-electrospray mass spectrometry. *J Pharm Biomed*. 2006. Anal 42: 354-361.

Wiese, H. Apicultura. *Novos tempos*. 2ª edição. Guaíba: Agrolivros, 2005, 378p.

Woisky, RG; Salatino, A. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. Journal of Apicultural Research, v.37, p.99-105, 1998.

Yang, CS et al. I inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. nn Rev Nutr., v. 21.p.381-406, 2001.