
A própolis brasileira pode ser um produto natural alternativo no tratamento de dor?

Karolina Oliveira Gomes *

Em muitas culturas, a própolis é reconhecida por suas propriedades medicinais e terapêuticas e foi historicamente utilizada pelos antigos egípcios, gregos e romanos. Em particular, a própolis tem sido usada para embelezamento da pele, mumificação, conservante e antisséptico para feridas, abscessos e tumores(1). Na época Medieval, a própolis era amplamente usada como um medicamento de ervas medicinais na Europa Oriental e no Oriente Médio. No início da Era Moderna, a própolis se tornou um tema de pesquisa, particularmente no que diz respeito à identificação de suas composições químicas(2).

A própolis é um valioso produto resinoso, resultante da mistura de resinas e cera de várias partes das plantas - como flores e brotos de folhas, exsudatos, resinas, gomas e mucilagens - coletadas pelas abelhas ao redor de sua colmeia, que são então misturadas e enriquecidas com sua saliva enzimática (β -glicosidase)(3, 4, 5). As abelhas usam própolis como selante, para evitar rachaduras e fendas e para proteger sua colmeia contra invasores externos, bem como para estabilizar a temperatura e a umidade e para inibir qualquer acúmulo de bactérias e fungos dentro da colmeia (6,7). A própolis é produzida por diferentes tipos de abelhas, incluindo abelhas *Apis mellifera* e abelhas sem ferrão da tribo Meliponini, mas sua composição química é muito diversa entre cada espécie(2).

No Brasil foram descritas mais de 242 espécies de abelhas sem ferrão(8). As abelhas sem ferrão, também conhecidas como abelhas indígenas, são nativas de países tropicais e subtropicais como o Brasil, que se diferenciam de outras áreas geográficas pela enorme diversidade florística(9,10). Entretanto, as abelhas presentes no Brasil, no geral, são um híbrido das abelhas europeias com a abelha africana *Apis mellifera scutellata*, conhecida como abelha africanizada(11,12).

O Brasil tem pelo menos treze tipos diferentes de própolis brasileiras de *Apis mellifera* identificados(13). A própolis verde possui como fonte botânica primária a espécie alecrim-do-campo(14). A própolis vermelha possui duas fontes botânicas: marmeleiro-da-mata ou verônica-branca e anini(15). Em relação à própolis marrom, dependendo da origem geográfica foram identificadas fontes botânicas como: pinheiro, alecrim-do-campo, eucalipto e pinheiro-brasileiro(16, 17, 18, 19, 20). Por outro lado, a origem botânica da própolis amarela proveniente do Mato Grosso do Sul, é desconhecida(21). As plantas botânicas dentro de um raio de até alguns quilômetros ao redor das colmeias têm um enorme impacto na composição e no conteúdo físico-químico da própolis(2). Vários estudos conduzidos com própolis identificaram mais de 500 constituintes(22). Os constituintes da própolis, que incluem flavonoides, compostos fenólicos, terpenos, terpenoides e ácidos aromáticos, são potenciais agentes anticancerígenos, antidiabéticos, anti-

inflamatórios, antioxidantes, antibacterianos e antivirais, o que salienta o potencial terapêutico da própolis(23). Além disso, constituintes como o ácido cinâmico, os ácidos fenólicos e o ácido cafeico da própolis têm efeitos antinociceptivos e anti-inflamatórios, o que aponta para propriedades analgésicas promissoras(24).

O potencial analgésico da própolis vem sendo evidenciado, com base nos resultados de modelos experimentais de nocicepção em roedores. No modelo de dor inflamatória da formalina, o extrato hidroalcoólico de própolis vermelha brasileira e a isoflavona isolada formononetina, demonstraram ação antinociceptiva, inibindo a fase inflamatória e nociceptiva do teste. Também apresentaram ação anti-inflamatória, pois diminuíram o edema inflamatório e a migração de leucócitos induzidos por carragenina, o que pode ser associado às suas propriedades antioxidantes e redução de mediadores inflamatórios(25). Um estudo com o extrato alcoólico da própolis brasileira de *Melipona scutellaris* (abelha sem ferrão urucu), mostrou em modelo experimental, que este extrato possui propriedades antinociceptivas associadas a redução da expressão de importantes citocinas inflamatórias, como interleucina 1 beta (IL-1 β) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)(26). A análise in vivo do extrato alcoólico de própolis verde brasileira também evidenciou propriedades antinociceptivas. O extrato causou uma inibição significativa do comportamento nociceptivo no modelo de contorções induzidas pelo ácido acético em roedores(27). Os autores sugeriram que os flavonoides presentes no extrato alcoólico da própolis verde brasileira podem ser responsáveis pela inibição de mediadores inflamatórios reduzindo a ativação de receptores nociceptivos(27).

Alguns estudos têm investigado os mecanismos por trás do efeito antinociceptivo da própolis. Diferentes mediadores químicos, como serotonina, citocinas, prostaglandina e aminoácidos excitatórios, estão envolvidos na patogênese da inflamação e nas respostas de processamento da dor(31,32). Dessa forma, a redução da produção desses mediadores, pode induzir um efeito antinociceptivo. Compostos flavonoides isolados da própolis nepalesa inibem a expressão gênica de mediadores inflamatórios envolvidos na dor, incluindo TNF- α e as interleucinas 13 (IL-13) e 6 (IL-6)(33), indicando que esse pode ser um dos mecanismos de ação da própolis. Além disso, flavonoides presentes na própolis apresentam interações com os sistemas de neurotransmissores GABAérgico e serotoninérgico, envolvidos com a modulação da dor no sistema nervoso central. Interagem também com o aminoácido L-arginina, substrato essencial para a síntese de óxido nítrico, que é um mediador de dor e inflamação (34).

Uma das principais limitações da pesquisa com produtos naturais é a falta de caracterização dos principais compostos bioativos presentes nas amostras estudadas. Considerando a grande diversidade química dos diferentes tipos de própolis existentes, a falta de identificação química dificulta que as conclusões de um estudo sejam consistentes e possam ser generalizadas para outras própolis. Dessa forma, estudos futuros que investiguem as atividades biológicas da própolis devem incluir informações sobre os tipos de extrato utilizados, localização

geográfica de origem, e análises químicas do extrato de própolis. Essas informações padronizam a pesquisa, viabilizando estudos de replicação que podem consolidar os potenciais usos terapêuticos da própolis. Em adição, como a maioria dos estudos utilizam a própolis da abelha europeia (*Apis mellifera*), novas pesquisas são necessárias para explorar as propriedades terapêuticas da própolis de outras espécies de abelhas, como as abelhas sem ferrão(27). Em conclusão, a própolis é um produto apícola com potencial terapêutico, e com evidências científicas de atividade antinociceptiva. Em países como Índia e China, existe indicação tradicional da própolis como alternativa no tratamento de síndromes dolorosas(27). Por outro lado, até o presente momento, não existem estudos clínicos que validem os efeitos analgésicos da própolis brasileira. Nesse contexto, a utilização da própolis como tratamento exclusivo ou alternativo da dor em pacientes, ainda depende da realização de estudos clínicos futuros, que forneçam dados de eficácia e segurança.

Referências:

1. Kuropatnicki AK, Szliszka E, Krol W. Historical aspects of propolis research in modern times. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:964149. doi:10.1155/2013/964149.
2. Zullkiflee N, Taha H, Usman A. Propolis: Its Role and Efficacy in Human Health and Diseases. *Molecules*. 2022;27(18):6120. Published 2022 Sep 19. doi:10.3390/molecules27186120.
3. Wagh VD. Propolis: a wonder bees' product and its pharmacological potentials. *Adv Pharmacol Sci*. 2013;2013:308249. doi:10.1155/2013/308249.
4. Salatino A, Salatino MLF, Negri G. How diverse is the chemistry and plant origin of Brazilian propolis?. *Apidologie*. 2021;52(6):1075-1097. doi:10.1007/s13592-021-00889-z.
5. Anjum SI, Ullah A, Khan KA, et al. Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. *Saudi J Biol Sci*. 2019;26(7):1695-1703. doi:10.1016/j.sjbs.2018.08.013.
6. Marcucci MC Própolis: Composição química, propriedades biológicas e atividade terapêutica. *Apidologie*. 1995;26:83-99. doi: 10.1051/apido:19950202.
7. Shanahan M, Spivak M. Resin Use by Stingless Bees: A Review. *Insects*. 2021;12(8):719. Published 2021 Aug 11. doi:10.3390/insects12080719.
8. Pedro SR. 2014. The stingless bee fauna in Brazil (Hymenoptera: Apidae). *Sociobiology*, 61(4): 348-354. Published December 2014. doi: 10.13102/sociobiology.v61i4.348-354.
9. Costa Dos Santos A, Carina Biluca F, Brugnerotto P, Valdemiro Gonzaga L, Carolina Oliveira Costa A, Fett R. Brazilian stingless bee honey: Physicochemical properties and aliphatic organic acids content. *Food Res Int*. 2022;158:111516. doi:10.1016/j.foodres.2022.111516.

-
10. Isidorov VA, Maslowiecka J, Szoka L, et al. Chemical Composition and Biological Activity of Argentinian Propolis of Four Species of Stingless Bees. *Molecules*. 2022;27(22):7686. Published 2022 Nov 9. doi:10.3390/molecules27227686.
 11. De Souza JA, Souza EFM de, Modro AFH, Porto WS, Oliveira DdeL. A apicultura em Rondônia (Amazônia legal): estudo de caso sobre o arranjo produtivo local da apicultura no cone sul. *Revista Estudo & Debate*, [S. l.], v. 23, n. 2, 2016. doi: 10.22410/issn.1983-036X.v23i2a2016.1075.
 12. Surek M, Fachi MM, de Fátima Cobre A, et al. Chemical composition, cytotoxicity, and antibacterial activity of propolis from Africanized honeybees and three different Meliponini species. *J Ethnopharmacol*. 2021;269:113662. doi:10.1016/j.jep.2020.113662.
 13. Franchin M, Freires IA, Lazarini JG, et al. The use of Brazilian propolis for discovery and development of novel anti-inflammatory drugs. *Eur J Med Chem*. 2018;153:49-55. doi:10.1016/j.ejmech.2017.06.050.
 14. Arruda C, Pena Ribeiro V, Oliveira Almeida M, Aldana Mejía JA, Casoti R, Kenupp Bastos J. Effect of light, oxygen and temperature on the stability of artemisin C and p-coumaric acid from Brazilian green propolis. *J Pharm Biomed Anal*. 2020;178:112922. doi:10.1016/j.jpba.2019.112922.
 15. Ccana-Ccapatinta GV, Mejía JAA, Tanimoto MH, Groppo M, Carvalho JCAS, Bastos JK. *Dalbergia ecastaphyllum* (L.) Taub. and *Symphonia globulifera* L.f.: The Botanical Sources of Isoflavonoids and Benzophenones in Brazilian Red Propolis. *Molecules*. 2020;25(9):2060. Published 2020 Apr 28. doi:10.3390/molecules25092060.
 16. Dos Santos Moita EC, Frota VM, Da Silva Mendonça L. et al. Chemical Composition and Antifungal Properties of Apolar Fraction of Green Propolis from Northeastern Brazil. *Rev. Bras. Farmacogn*. 32, 139–143 (2022). doi:10.1007/s43450-021-00228-4.
 17. Ribeiro VP, Arruda C, Aldana-Mejia JA, et al. Phytochemical, Antiplasmodial, Cytotoxic and Antimicrobial Evaluation of a Southeast Brazilian Brown Propolis Produced by *Apis mellifera* Bees. *Chem Biodivers*. 2021a;18(9):e2100288. doi:10.1002/cbdv.202100288.
 18. Ribeiro VP, Arruda C, Mejía JAA, et al. Brazilian southeast brown propolis: gas chromatography method development for its volatile oil analysis, its antimicrobial and leishmanicidal activities evaluation. *Phytochem Anal*. 2021b;32(3):404-411. doi:10.1002/pca.2988.
 19. Ribeiro VP, Símaro GV, Mejía JA, Arruda C, Bastos JK. Anti-inflammatory and Antinociceptive Activities of the Hydroalcoholic Extract and the Volatile Fraction of Southeastern Brazilian Brown Propolis. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2021c;31, 59 - 66. doi: 10.1007/s43450-020-00122-5.
 20. Santos MFC, Oliveira LC, Ribeiro VP, et al. Isolation of diterpenes from *Araucaria* sp Brazilian brown propolis and development of a validated high-

- performance liquid chromatography method for its analysis. *J Sep Sci.* 2021;44(16):3089-3097. doi:10.1002/jssc.202100374.
21. Machado CS, Mokochinski JB, de Lira TO, et al. Comparative Study of Chemical Composition and Biological Activity of Yellow, Green, Brown, and Red Brazilian Propolis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:6057650. doi:10.1155/2016/6057650.
22. Celińska-Janowicz K, Zaręba I, Lazarek U, et al. Constituents of Propolis: Chrysin, Caffeic Acid, p-Coumaric Acid, and Ferulic Acid Induce PRODH/POX-Dependent Apoptosis in Human Tongue Squamous Cell Carcinoma Cell (CAL-27). *Front Pharmacol.* 2018;9:336. Published 2018 Apr 6. doi:10.3389/fphar.2018.00336.
23. Huang S, Zhang CP, Wang K, Li GQ, Hu FL. Recent advances in the chemical composition of propolis. *Molecules.* 2014;19(12):19610-19632. Published 2014 Nov 26. doi:10.3390/molecules191219610.
24. Zakaria ZA, Abdul Rahim MH, Mohd Sani MH, et al. Antinociceptive activity of petroleum ether fraction obtained from methanolic extract of *Clinacanthus nutans* leaves involves the activation of opioid receptors and NO-mediated/cGMP-independent pathway. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19(1):79. Published 2019 Apr 2. doi:10.1186/s12906-019-2486-8.
25. Lima Cavendish R, de Souza Santos J, Belo Neto R, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents. *J Ethnopharmacol.* 2015;173:127-133. doi:10.1016/j.jep.2015.07.022.
26. Franchin M, da Cunha MG, Denny C, et al. Geopropolis from *Melipona scutellaris* decreases the mechanical inflammatory hypernociception by inhibiting the production of IL-1 β and TNF- α . *J Ethnopharmacol.* 2012;143(2):709-715. doi:10.1016/j.jep.2012.07.040.
27. Al-Hariri MT, Abualait TS. Effects of Green Brazilian Propolis Alcohol Extract on Nociceptive Pain Models in Rats. *Plants (Basel).* 2020;9(9):1102. Published 2020 Aug 27. doi:10.3390/plants9091102.
28. Ribeiro RA, Vale ML, Thomazzi SM, et al. Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic acid in mice. *Eur J Pharmacol.* 2000;387(1):111-118. doi:10.1016/s0014-2999(99)00790-6.
29. Adzu B, Amos S, Wambebe C, Gamaniel K. Antinociceptive activity of *Zizyphus spina-christi* root bark extract. *Fitoterapia.* 2001;72(4):344-350. doi:10.1016/s0367-326x(00)00289-6.
30. Atta AH, Alkofahi A. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of some Jordanian medicinal plant extracts. *J Ethnopharmacol.* 1998;60(2):117-124. doi:10.1016/s0378-8741(97)00137-2.
31. Corrêa CR, Calixto JB. Evidence for participation of B1 and B2 kinin receptors in formalin-induced nociceptive response in the mouse. *Br J*

Pharmacol. 1993;110(1):193-198. doi:10.1111/j.1476-5381.1993.tb13791.x.

32. Malmberg AB, Yaksh TL. Cyclooxygenase inhibition and the spinal release of prostaglandin E2 and amino acids evoked by paw formalin injection: a microdialysis study in unanesthetized rats. J Neurosci. 1995;15(4):2768-2776. doi:10.1523/JNEUROSCI.15-04-02768.1995.

33. Funakoshi-Tago M, Okamoto K, Izumi R, et al. Anti-inflammatory activity of flavonoids in Nepalese propolis is attributed to inhibition of the IL-33 signaling pathway. Int Immunopharmacol. 2015;25(1):189-198. doi:10.1016/j.intimp.2015.01.012.

34. Azevedo MI, Pereira AF, Nogueira RB, et al. The antioxidant effects of the flavonoids rutin and quercetin inhibit oxaliplatin-induced chronic painful peripheral neuropathy. Mol Pain. 2013;9:53. Published 2013 Oct 23. doi:10.1186/1744-8069-9-53.

* Aluna de doutorado - UnB - disciplina da Pós-Graduação