Antioxidante e anti-inflamatório

Estimula a resposta imune

Promove a cicatrização de feridas e aftas

PRÓPOLIS VERDE EXTRATO (Baccharis dracunculifolia)

O QUE É?

A palavra própolis deriva do grego “pro” (em favor de) + “polis” (cidade), fazendo referência à resina extraída das partes aéreas das árvores utilizadas pelas abelhas recobrir e proteger as colmeias. Os efeitos benéficos e protetores da própolis também para a saúde humana têm sido explorados desde a antiguidade, havendo registros da utilização deste composto por diversas civilizações (como gregos, romanos, egípcios e chineses) tanto para a cicatrização de feridas, assim como para a cura e prevenção de enfermidades, especialmente as de origem infecciosa. Atualmente, já se sabe que a própolis apresenta inúmeras propriedades terapêuticas, incluindo antimicrobiana, anti-inflamatória, imuno estimulante, cicatrizante e antitumoral.

A própolis verde é obtida da resina produzida pelos ápices vegetativos nas partes aéreas da planta **Baccharis dracunculifolia**, pertencente à família **Asteraceae**, também conhecida como alecrim-do-campo ou vassourinha, amplamente distribuída no cerrado brasileiro. Diversos estudos vêm demonstrando que a própolis verde é eficaz no combate a uma série de microrganismos patogênicos, razão pela qual tem sido utilizada para a prevenção e para o tratamento de quadros infecciosos e inflamatórios, no alívio dos sintomas de dor de garganta, tosse, gastrite, problemas na gengiva e aftas, na cicatrização de feridas, assim como para prevenir a formação de placa bacteriana e mau hálito.

FIGURA 1 – A própolis verde é obtida da resina produzida pelos ápices vegetativos localizados nas partes aéreas da planta **Baccharis dracunculifolia**,

também conhecida como alecrim-do-campo ou vassourinha. Adaptado de ECHEVERRÍA et al., 2017 e BERRETTA et al., 2017.

QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

Dentre os principais compostos bioativos presentes em extratos de **Baccharis dracunculifolia** (própolis verde) destacam-se os fenilpropanoides derivados do ácido cinâmico, como a bacarina, a artepilina, a dripanina, e os ácidos p-cumárico, cafeico e ferúlico. Flavonoides, aldeídos aromáticos e terpenóides também podem ser encontrados em menores quantidades. Em conjunto, estes fitoquímicos são responsáveis pelos principais efeitos de interesse terapêutico atribuídos à própolis verde, incluindo as atividades

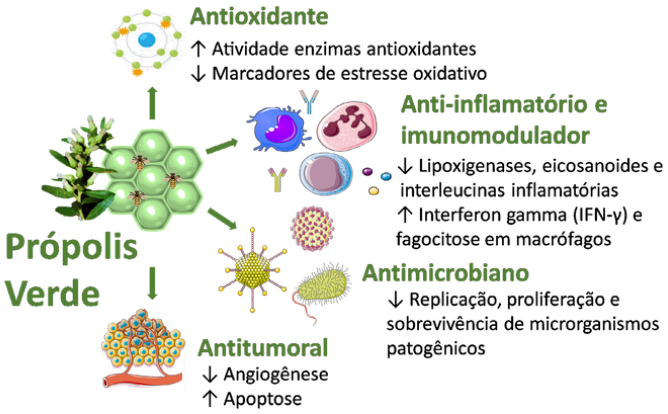
antimicrobiana (antibacteriana, antiviral e antifúngica), anti inflamatória, antioxidante, imuno modulatória e antitumoral. A própolis verde protege estruturas celulares da ação nociva de espécies reativas em excesso e xenobióticos, que ao induzirem um quadro de estresse oxidativo, promovem alterações estruturais e funcionais em estruturas como ácidos nucléicos, proteínas e lipídios, que podem resultar em morte celular e dano tecidual.

Estudos pré-clínicos demonstram que a própolis verde inibe o complexo enzimático NADPH oxidase e a mieloperoxidas e (principais enzimas responsáveis pela produção endógena de espécies reativas de oxigênio), aumenta a atividade de algumas enzimas antioxidantes endógenas (incluindo catalase, superóxido dismutase e glutationa peroxidase), e reduz os níveis de nitritos, malondialdeído e a razão entre glutationa e glutationa oxidada, todos marcadores associados ao estresse oxidativo.

Além de limitar os danos por estresse oxidativo,a própolis verde também tem se mostrado eficaz na modulação de condições inflamatórias e recrutamento do sistema imunológico. A inflamação é um mecanismo fisiológico complexo, que envolve a ativação de células de defesa (neutrófilos, linfócitos e macrófagos) e a liberação de mediadores químicos.
O principal objetivo é proteger o organismo contra estímulos ambientais ou mesmo endógenos que possam comprometer o funcionamento de tecidos e órgãos. Em um primeiro momento, a inflamação aguda é mediada pela ativação células do sistema imunológico, que migram para o local do dano e liberam fatores de crescimento, citocinas e espécies reativas, visando eliminar o estímulo agressor e recuperar o tecido lesado. Entretanto, quando a fase aguda não é autolimitada e não há uma resolução da resposta inflamatória (seja pela persistência do agente estressor ou pela interferência no processo de cicatrização), se instala uma condição inflamatória crônica, que desempenha um papel crítico na patogênese de inúmeras doenças.

Evidências pré-clínicas demonstram que extratos de própolis verde, que são ricos em ácido cafeico e éster fenetil do ácido cafeico (CAPE), inibem enzimas lipoxigenases e a síntese de leucotrienos, eicosanóides pró-inflamatórios derivados do ácido araquidônico. Além disso, o CAPE presente na própolis verde também promove a regulação negativa da c-Jun-N-terminal cinase (JNK1/2), da proteína quinase ativada por mitogênio p38 e do fator nuclear kappa B (NF-kB), levando à redução da síntese de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-1β (IL-1β), o fator de necrose tumoral-α (TNF-α) e a proteína quimioatrativa de monócitos 1 (MCP-1), bem como ao aumento de mediadores anti-inflamatórios, como o fator de transformação do crescimento beta (TGF-β) e a interleucina-10 (IL-10).

Além disso, a regulação positiva da expressão de receptores do tipo Toll-Like 2 e 4 (TLR2 e TLR4),promove o aumento da produção de mediadores inflamatórios e a ativação do interferon gamma (IFN-γ), uma glicoproteína envolvida na regulação das respostas imunes e que resulta em efeitos antimicrobianos e antitumorais. Uma das principais funções do IFN-γ é potencializar os efeitos do IFN tipo I, recrutando células de defesa para o local de infecção e estimulando a exclusão de patógenos pelos macrófagos (nos quais a produção de espécies reativas também ocorre). Dessa forma, ao inibir o recrutamento de células polimorfonucleares e induzir a expressão de genes regulados pelo IFN-γ, a própolis verde suprime a resposta inflamatória sem afetar a imunidade inata durante infecções. Logo, os efeitos anti-inflamatórios e imunoestimulantes do extrato de própolis verde também protegem o organismo de diversas infecções virais, bacterianas e fúngicas, inibindo a replicação, proliferação e sobrevivência destes microrganismos, além de estarem envolvidos com a propriedade antitumoral deste composto.



EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

DIABETES

A diabetes compreende um grupo de doenças caracterizadas por níveis séricos de glicose elevados (hiperglicemia), em decorrência de prejuízos na secreção ou na ação de insulina. A insulina é o hormônio responsável por promover a captação de glicose pelas células, de forma que este carboidrato possa ser utilizado como substrato para diversos processos fisiológicos. A hiperglicemia crônica pode resultar em neuropatias e angiopatias, associadas às principais complicações clínicas observadas na diabetes se tratada de maneira inadequada, incluindo disfunção endotelial, nefropatia, retinopatia, alterações cardíacas, risco aumentado de infecções e prejuízo de cicatrização de feridas e lesões, entre outros.

Tem sido demonstrado que a concentração plasmática de mediadores inflamatórios como TNF-α, IL-6 e proteína C-reativa (PCR) se encontra aumentada em diabetes e em quadros de resistência à insulina de associados com obesidade. Além disso, estudos pré-clínicos já demonstraram os efeitos anti-inflamatório e hipoglicemiantes da própolis verde em modelos animais de diabetes tipo 2.

Embasado nestas evidências, um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado com 80 pacientes diabéticos (homens e mulheres entre 35 e 80 anos de idade), e avaliou o potencial benéfico do tratamento por via oral com própolis verde (226,8 mg, uma vez ao dia, durante 8 semanas). A comparação dos resultados dos exames laboratoriais (hemograma, bioquímica e parcial de urina) realizados antes e após as 8 semanas de tratamento não demonstrou diferença significativa entre os grupos de tratamento em relação à glicemia, função renal, perfil lipídico e citocinas inflamatórias. No entanto, foi observado que, enquanto em pacientes tratados com placebo houve aumento significativo do ácido úrico e redução significativa da taxa de filtração glomerular em comparação à linha de base, nos pacientes tratados com própolis verde estes parâmetros se mantiveram constantes. Dessa forma, estes resultados sugerem que a própolis verde impede a hiperurecemia em pacientes diabéticos, minimizando os riscos de formação de cálculos renais e disfunção da filtração glomerular renal que comumente acomete estes pacientes.

Em outro estudo clínico randomizado e controlado por placebo realizado com 65 pacientes diagnosticados com diabetes tipo 2 (homens e mulheres entre 35 e 78 anos de idade), foi demonstrado que o tratamento diário por via oral com 900 mg de própolis verde, durante 18 semanas, promoveu o aumento dos níveis séricos do antioxidante endógeno glutationa (GSH) e reduziu significativamente mediadores inflamatórios, como o TNF-α. Portanto, estes dados também evidenciam os efeitos antioxidante e anti-inflamatório que a própolis verde pode apresentar em diabetes.

PAPEL ANTIMICROBIANO

O uso clínico de extrato de própolis verde tem sido cada vez mais explorado em odontologia, visto que estes extratos apresentam atividade antimicrobiana robusta contra uma variedade de bactérias patogênicas que podem colonizar a cavidade oral e desencadear processos inflamatórios.Neste contexto, uma série de estudos clínicos foi conduzida a fim de avaliar o efeito benéfico da própolis verde sobre a saúde bucal. A aplicação local de diferentes formas farmacêuticas contendo 2% a 24% de extrato de própolis verde em cremes dentais, géis e enxaguantes bucais, por pelo menos 4 semanas, auxilia na prevenção/remoção da placa dental e pode reduzir o desenvolvimento de infecções e periodontite

DOENÇA RENAL CRÔNICA E PROTEINÚRIA

Evidências pré-clínicas sugerem que a própolis verde apresenta efeitos benéficos em modelos animais de doença renal crônica (DRC), reduzindo a pressão arterial sistêmica e a proteinúria (perda excessiva de proteínas através da urina), bem como o estresse oxidativo e a inflamação do tecido renal. Com base nestas evidências, um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo investigou o impacto do tratamento por via oral com um extrato da própolis verde sobre a proteinúria e a função renal em pacientes entre 18 e 90 anos de idade diagnosticados com DRC moderada. Ao longo de 6 meses, foram monitoradas a pressão arterial sistêmica, a taxa de filtração glomerular e a proteinúria de pacientes que receberam placebo ou 500 mg/dia de própolis verde. Após 6 meses, os pacientes que receberam o tratamento com própolis verde apresentaram uma redução significativa da proteinúria, independente das variações na taxa de filtração glomerular e na pressão arterial, que não diferiu entre os grupos. Assim, este estudo sugere que o efeito antiproteinúrico deste extrato pode ser explorado como adjuvante no tratamento de DRC em estágios moderados.

NEUROPROTEÇÃO

Embora indivíduos idosos apresentem naturalmente um declínio cognitivo, a demência - caracterizada pelo prejuízo de memória, comportamento e incapacidade de realizar atividades cotidianas - não é parte normal do processo de envelhecimento. A doença de Alzheimer é a condição neurodegenerativa mais prevalente no mundo e a causa mais comum de demência. A principal alteração neuropatológica observada nessa condição é o acúmulo de proteínas beta-amilóide (Aβ) e tau em diversas regiões cerebrais, o que resulta em neuroinflamação, perda de sinapses e morte neuronal. Além disso, já foi demonstrado que pessoas que vivem em regiões de altas altitudes estão constantemente expostas a um ambiente hipóxico, o que resulta em um aumento do estresse oxidativo no organismo. Este, por sua vez, está relacionado à inflamação sistêmica e neuroinflamação, o que pode tornar os indivíduos mais suscetíveis ao desenvolvimento de demência e doença de Alzheimer.

Nesse, contexto um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado com 60 idosos residentes em região de alta altitude investigou o efeito da suplementação por via oral com própolis verde durante 24 meses, através da aplicação de testes para avaliação da função cognitiva e quantificação dos níveis séricos de mediadores inflamatórios (incluindo IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α e TGF1). Ao fim dos 24 meses, foi observado que o grupo tratado com própolis (em torno de 800 mg ao dia) apresentou melhora da função cognitiva, correlacionada diretamente com a redução significativa na expressão de marcadores inflamatórios.

OUTRAS EVIDÊNCIAS

Estudos pré-clínicos realizados in vitro com células humanas de diferentes tipos de câncer sugerem o potencial antitumoral de extratos de própolis verde. Além de atuar como um imunoestimulante, a própolis verde também parece impedir a proliferação e sobrevivência das células cancerígenas através da privação de oxigênio e nutrientes (via inibição da angiogênese) e da indução da sua apoptose.

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 200 a 900 mg ao dia

FORMAS FARMACÊUTICAS: cápsulas, sachê

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de de outro profissional de saúde habilitado.

Informativo destinado à profissionais de saúde

LITERATURAS CONSULTADAS

1. Sforcin JM, Sousa JPB de, Filho AA da S, Bastos JK, Búfalo MC, Tonuci LR da S. Baccharis Dracunculifolia: **Uma Das Principais Fontes Vegetais Da Própolis Brasileira.**; 2012. doi:10.1002/pca.1087 2. Rodrigues DM, De Souza MC, Arruda C, Pereira RAS, Bastos JK. The Role of Baccharis dracunculifolia and its Chemical Profile on Green Propolis Production by Apis mellifera. **J Chem Ecol**. 2020;46(2):150-162. doi:10.1007/s10886-019-01141-w 3. Cazella LN, Glamoclija J, Soković M, et al. Antimicrobial activity of essential oil of baccharis dracunculifolia DC (Asteraceae) aerial parts at flowering period. **Front Plant Sci.** 2019;10(January):1-9. doi:10.3389/fpls.2019.00027 4. Teixeira ÉW, Negri G, Meira RMSA, Message D, Salatino A. Plant origin of green propolis: Bee behavior, plant anatomy and chemistry. **Evidence-based Complement Altern Med**. 2005;2(1):85-92. doi:10.1093/ecam/neh055 5. Nascimento EA, Chang R, Morais SAL, Piló-Veloso D, Reis DC. Um marcador químico de fácil detecção para a própolis de Alecrim-do-Campo (Baccharis dracunculifolia). **Brazilian J Pharmacogn**. 2008;18(3):379-386. doi:10.1590/S0102- 695X2008000300012 6. Silva-Carvalho R, Baltazar F, Almeida-Aguiar C. Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. **Evidence-based Complement Altern Med.** 2015;2015. doi:10.1155/2015/206439 7. Guimarães NSS, Mello JC, Paiva JS, et al. Baccharis dracunculifolia, the main source of green propolis, exhibits potent antioxidant activity and prevents oxidative mitochondrial damage. **Food Chem Toxicol.** 2012;50(3-4):1091-1097. doi:10.1016/j. fct.2011.11.014 8. Figueiredo-Rinhel ASG, de Melo LL, Bortot LO, et al. Baccharis dracunculifolia DC (Asteraceae) selectively modulates the effector functions of human neutrophils. **J Pharm Pharmacol**. 2017;69(12):1829-1845. doi:10.1111/jphp.12822 9. dos Santos DA, Fukui M de J, Dhammika Nanayakkara NP, et al. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of Baccharis dracunculifolia DC (Asteraceae) in different experimental models. **J Ethnopharmacol.** 2010;127(2):543-550. doi:10.1016/j. jep.2009.09.061 10. Hayakari R, Matsumiya T, Xing F, et al. Effects of Brazilian green propolis on double-stranded RNA-mediated induction of interferon-inducible gene and inhibition of recruitment of polymorphonuclear cells. **J Sci Food Agric**. 2013;93(3):646-651. doi:10.1002/jsfa.5892 11. Bachiega TF, De Sousa JPB, Bastos JK, Sforcin JM. Immunomodulatory/ anti-inflammatory effects of Baccharis dracunculifolia leaves. **Nat Prod Res.** 2013;27(18):1646-1650. doi:10.1080/14786419.2012.742078 12. Missima F, Filho AA da S, Nunes GA, et al. Effect of Baccharis dracunculifolia D.C (Asteraceae) extracts and its isolated compounds on macrophage activation . **J Pharm Pharmacol**. 2007;59(3):463-468. doi:10.1211/jpp.59.3.0017 13. Oliveira PF de, Lima1 IM de S, Munari CC, Jairo Kenupp Bastos, Filho AA da S, Tavares DC. Comparative Evaluation of Antiproliferative Effects of Brazilian Green Propolis, Its Main Source Baccharis dracunculifolia, and Their Major Constituents Artepillin C and Baccharin. **Planta Med**. 2014;80:490-492. doi:10.1055/s-0031 14. Siddiqui AA, Siddiqui SA, Ahmad S, Siddiqui S, Ahsan I, Sahu K. Diabetes: Mechanism, pathophysiology and management-A review. **Int J Drug Dev Res.** 2013;5(2):1-23. 15. Fukuda T, Fukui M, Tanaka M, Senmaru T. Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes : A double-blind randomized placebo-controlled study. 2015:1-6. doi:10.3892/br.2015.436 16. Zhao L, Pu L, Wei J, Li J, Wu J, Xin Z. Brazilian Green Propolis Improves Antioxidant Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. doi:10.3390/ijerph13050498 17. Carvalho C De, Henrique W, Fernandes C, et al. Evidence-Based Studies and Perspectives of the Use of Brazilian Green and Red Propolis in Dentistry. 2019. 18. Skaba D, Morawiec T, Tanasiewicz M, et al. Influence of the Toothpaste with Brazilian Ethanol Extract Propolis on the Oral Cavity Health. 2013;2013. 19. Morawiec T, Mertas A, Wojtyczka RD, et al. The Assessment of Oral Microflora Exposed to 3 % Ethanolic Extract of Brazilian Green Propolis Preparation Used for Hygiene Maintenance following Minor Oral Surgeries. 2015;2015. doi:10.1155/2015/869575 20. Niedzielska I, Puszczewicz Z, Mertas A, et al. The Influence of Ethanolic Extract of Brazilian Green Propolis Gel on Hygiene and Oral Microbiota in Patients after Mandible Fractures. 2016;2016. doi:10.1155/2016/9190814 21. Capistrano HM, Assis EM De, Leal RM, et al. Brazilian Green Propolis Compared to Miconazole Gel in the Treatment of Candida -Associated Denture Stomatitis. 2013;2013. 22. Augusto M, Silveira D, Teles F, et al. Effects of Brazilian green propolis on proteinuria and renal function in patients with chronic kidney disease : a randomized ,. 2019:1-12. 23. Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's /2018071846790pppppooo9l.o. **Nat Rev Dis Prim.** 2015;1:1-18. doi:10.1038/nrdp.2015.56 24. Zhu A, Wu Z, Zhong X, et al. Brazilian Green Propolis Prevents Cognitive Decline into Mild Cognitive Impairment in Elderly People Living at High Altitude. **J Alzheimer's Dis**. 2018;63(2):551-560. doi:10.3233/JAD-170630 25. Frión-herrera Y, Díaz-garcía A, Ruiz-fuentes J, Sforcin JM. Mechanisms underlying the cytotoxic effect of propolis on human laryngeal epidermoid carcinoma cells. **Nat Prod Res**. 2018;6419:1-7. doi:10.1080/14786419.2017.1363749 26. Frión-herrera Y, Díaz-garcía A, Ruiz-fuentes J, Rodríguez-sánchez H. Brazilian green propolis induced apoptosis in human lung cancer A549 cells through mitochondrial- mediated pathway. 2015:1448-1456. doi:10.1111/jphp.12449 27. Szliszka E, Zydowicz G, Janoszka B. Ethanolic extract of Brazilian green propolis sensitizes prostate cancer cells to TRAIL-induced apoptosis. 2011;1:941-953. doi:10.3892/ijo.2011.930 28. Chikaraishi Y, Izuta H, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. Angiostatic effects of Brazilian green propolis and its chemical constituents. 2010:566-575. doi:10.1002/ mnfr.200900115