

BENEFÍCIOS DA PRÓPOLIS E FLAVONÓIDES JUNTO A TERAPIAS ONCOLÓGICAS CONVENCIONAIS

Alaíne Novais Henrique¹, Patrícia Campos da Rocha Loss², Aline Zandonadi Lamas³, Ketene Werneck Saick Corti³, Marcos Vinicius Pinto Ventorin³, Priscilla de Aquino Martins³, Luiz Gustavo Ribeiro de Carvalho Murad³

¹ Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

² Coordenadora. Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

³ Docente do Curso de Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória, Vitória – ES

RESUMO

Estamos enfrentando um aumento alarmante na incidência do câncer, é esperado que esse cenário piore em poucos anos, alterando faixa etária e ocorrência da doença, principalmente em CAM. Diante desse cenário preocupante, a busca por alternativas eficazes e seguras para a prevenção e tratamento dessa doença torna-se fundamental, seja na medicina alternativa, preventiva ou curativa. O principal objetivo do presente estudo é a avaliação da própolis, uma substância resinosa produzida pelas abelhas *Apis mellifera*, com principal fonte botânica o *Baccharis Dracunculifolia*, *Dalbergia ecastaphyllum* e *Symphonia globulifera*, gerando a própolis Verde Mineira e Vermelha, ricas em flavonóides e diversas substâncias com potencial imunomodulador, antitumoral, anti-inflamatório, antioxidante, inibidor de angiogênese e proliferação celular. A pesquisa foi conduzida por meio de uma revisão da literatura abrangendo um período de até cinco anos, e durante esse processo, foi constatada a viabilidade do uso da própolis em diversos estudos que envolvem a aplicação de nanotecnologia.

Palavras-Chave: Anticancerígeno, Câncer, Flavonóides, Própolis, Tratamento.

ABSTRACT

We are facing an alarming increase in the incidence of cancer, this scenario is expected to worsen in a few years, changing the age range and occurrence of the disease, especially in CAM. Given this worrying scenario, the search for effective and safe alternatives for the prevention and treatment of this disease becomes fundamental, whether in alternative, preventive or curative medicine. The main objective of the present study is the evaluation of propolis, a resinous substance produced by *Apis mellifera* bees, with the main botanical source being *Baccharis Dracunculifolia*, *Dalbergia ecastaphyllum* and *Symphonia globulifera*, generating Green Mineira and Red propolis, rich in flavonoids and various substances with immunomodulatory, antitumor, anti-inflammatory, antioxidant, angiogenesis and cell proliferation inhibitor potential. The research was conducted through a literature review covering a period of up to five years, and during this process, the feasibility of using propolis in several studies involving the application of nanotechnology was verified.

Keywords: Anticancer, Cancer, Flavonoids, Propolis, Treatment.

INTRODUÇÃO

A incidência do câncer tem aumentado ao longo dos anos, tornando-se uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo. A complexidade do contexto oncológico é reflexo de uma série de fatores, que incluem o envelhecimento da população, mudanças no estilo de vida, fatores genéticos e ambientais. De acordo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), em até dois anos, haverá anualmente uma crescente e alarmante incidência do câncer no país, são estimados 704 mil casos de câncer por ano no Brasil até 2025 (SANTOS, et al, 2023).

O CAM feminino superou o câncer de pulmão como o tipo mais comum, seguido pelos cânceres de pulmão, colorretal, próstata e estômago. Porém, é relevante destacar que o câncer de pulmão permanece como a principal causa de mortalidade por câncer (SUNG, H. et al, 2021). A doença ocupa a segunda posição do ranking mundial em causas de mortalidade, perdendo apenas para doenças cardiovasculares. Estima-se, que atingirá o primeiro lugar do ranking até o ano de 2060 (MATIUZZI; LIPPI, 2019).

Esta pesquisa justifica-se pelo aumento indiscriminado da ocorrência da doença, representando uma das principais causas de óbito, conseqüentemente, constituindo-se em um dos principais obstáculos ao aumento da expectativa de vida. A ocorrência dessa doença representa um desafio significativo para a saúde pública e a sociedade como um todo. Neste contexto, o objetivo principal visa compreender a situação atual da ocorrência do câncer no Brasil, desenvolvendo estratégias eficazes de prevenção, detecção e novos tratamentos, seja na medicina preventiva, integrativa ou curativa.

O câncer é uma doença formada através de uma proliferação celular anormal, tendo de forma causal fatores distintos como; ambientais, químicos e genéticos (SANTOS; GALHARDO, et al, 2023). Atualmente, a medicina possui diversas terapias oncológicas, uma para cada tipo e região onde se localiza a doença; seja ela para uma neoplasia sólida ou líquida. Esses tratamentos incluem a excisão cirúrgica, quimioterapia citotóxica, medicina nuclear com o uso da radioterapia, transplante de células hematopoiéticas e imunoterapia (GOVIDAN; MORGENSZTERN, 2017).

Os grandes desafios das terapias convencionais, são os efeitos adversos, rejeições, imunossupressão e entre outros. Com base neste questionamento, o presente artigo de revisão, explora e avalia a própolis; uma substância resinosa e natural, criada através das abelhas Melíferas, com grande poder terapêutico devido as suas propriedades antineoplásicas, antioxidantes e imunomoduladoras (FORMA; BRYS, 2021), como uma possível abordagem terapêutica acessível e preventiva da doença sem grandes efeitos adversos.

As propriedades desta substância apresentam várias variações dependendo do tipo de abelha e da estação do ano em que são coletadas. Essa diversidade química entre as amostras de própolis pode ser explicada por esse fato. Ao longo de muitos séculos, a própolis tem sido explorada por suas propriedades terapêuticas e tem sido usada de diversas maneiras, desde a preservação de corpos até a prevenção do crescimento de fungos e bactérias (DOGAN; SILICI; OZCIMEN, 2020).

Apesar da literatura estar em avanço a respeito da própolis, a atual pesquisa, realizada a partir de livros da Biblioteca Digital da Universidade Multivix de Vitória e artigos científicos publicados em língua portuguesa e estrangeira, encontrados em páginas como Google acadêmico, SciELO, Mdpi e pubmed, pretende manifestar a extrema importância dos inúmeros benefícios que a substância demonstra prometer.

DESENVOLVIMENTO

As neoplasias podem se formar através de diversas doenças, porém, com

características em comum de proliferação celular denominada carcinogênese. Para que uma célula cancerígena se desenvolva, é necessário diversas alterações contribuintes em seu crescimento e proliferação, ou seja; alterações genéticas presentes em um gene ou cromossomo específico, ou alterações epigenéticas sem alteração de DNA, porém, com mudanças em suas atividades (SANTOS, et al, 2023).

Estudos recentes abordam sobre o aumento da incidência da doença através de fatores não genéticos, aqueles que podem ser modificáveis. A maior parte das neoplasias resultam de fatores modificáveis e não herdados, o que torna 30-50% dos casos de câncer potencialmente evitáveis. Nesse contexto, é papel essencial da epidemiologia identificar os fatores passíveis de sofrer intervenção a fim de minimizar as chances de que o câncer se desenvolva. Dentre eles destacam-se: as etiologias infecciosas, os hábitos comportamentais como tabagismo, etilismo, obesidade, sedentarismo e a exposição ambiental e ocupacional a poluentes e outros químicos (SANTOS, A. J.; GALHARDO, A. M. ET AL, 2023, P. 19).

Dessa forma, entende-se que conhecer todo o ciclo das células cancerígenas e dos fatores que são modificáveis, permite obter o controle do avanço da doença.

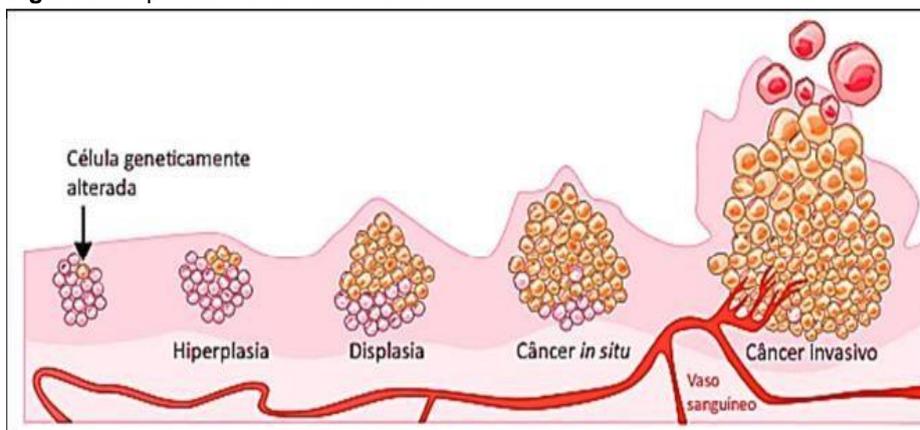
O processo de carcinogênese passa por diversas etapas lideradas por fatores químicos, biológicos, ambientais modificáveis ou genéticos que podem gerar mutações no DNA das células. Portanto, exposição prolongada a diversos carcinógenos como; vírus, agentes físicos e químicos, tendem a gerar uma pré disposição dessas células de sofrerem alterações indesejadas (SANTOS; GALHARDO, et al, 2023).

Carcinógenos químicos, possuem um mecanismo de ação que induz erros na replicação do DNA, inibindo a ação de enzimas reparadoras causando danos oxidativos, recombinação cromossômica e perdas no genoma. Dentre os carcinógenos biológicos, temos como destaque o Papiloma vírus humano (HPV), gerando lesões genitais e com alta incidência em câncer anogenital e cervical. Outro exemplo de carcinógeno biológico são os vírus da Hepatite B e C, que danificam as células do fígado gerando Hepatocarcinoma (BENEVENUTO, et al, 2022).

Quando o processo de carcinogênese é iniciado no DNA, é irreversível, geralmente mutagênese e carcinogênese estão ligados. Pesquisas recentes têm revelado que muitos casos de câncer podem ser associados a agentes infecciosos, como infecções virais. Em situações específicas, a formação do tumor parece estar diretamente relacionada à infecção viral e à ativação de genes virais específicos. Isso ocorre porque a infecção pode desencadear inflamação crônica e estimular o crescimento descontrolado das células (BENEVENUTO, et al, 2022).

Também abordam, sobre a oncogênese gerada através da estimulação desses agentes biológicos durante um processo inflamatório crônico. Quando se inicia um processo inflamatório, citocinas, óxido nítrico e quimiocinas são liberados no organismo com grande capacidade de gerar danos ao DNA, esses danos estão diretamente ligados a angiogênese e a proliferação celular (BENEVENUTO, et al, 2022).

Figura 1 – Tipos de crescimento celular



Fonte: PEREIRA, A. S; SILVA, V. G. (2018).

O processo inflamatório crônico causa instabilidade genética, ele é caracterizado por dor, rubor, edema, calor e está diretamente ligado ao sistema imunológico inato, aquele que nasce com o indivíduo e oferece resposta imunológica imediata contra invasores. Quando ocorre inflamação crônica no tecido, pode ocasionar um processo chamado de metaplasia, que consiste em alterações celulares para uma possível adaptação. Em casos de persistência inflamatória, a metaplasia pode evoluir para uma displasia iniciando então um processo neoplásico (MITCHELL, et al, 2021). Esse processo oncogênico possui dois eventos principais estão ligados a ele; a infecção persistente e a transformação celular. Um exemplo de agente etiológico ligado a esse processo é o vírus do Papiloma humano (HPV) (BENEVENUTO, et al, 2022).

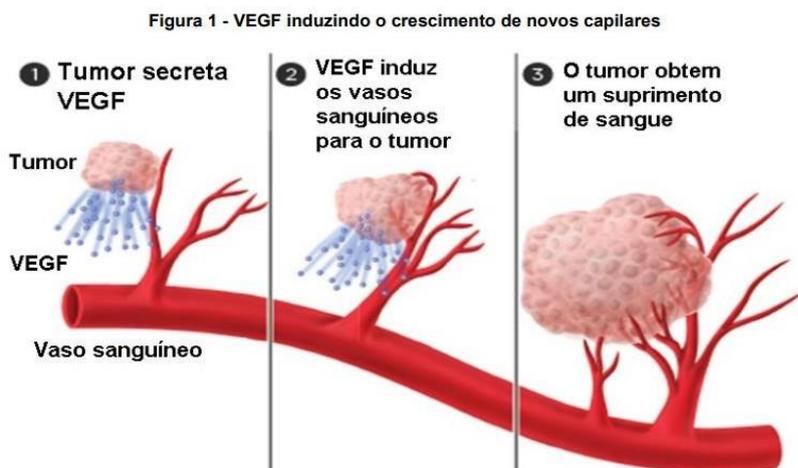
Todas as células possuem mecanismos que regulam divisões e reparação de danos ao DNA, esses mecanismos são chamados de reguladores positivos e negativos. Esses ciclos celulares são rigorosamente controlados, as células cancerígenas surgem a partir do instante em que esses reguladores sofrem alterações (GOVIDAN; MORGENSZTERN, 2017).

Reguladores positivos, permitem que as células avancem em seu ciclo celular, estímulos internos e externos em fases específicas desse ciclo liberam proteínas reguladoras chamadas ciclinas, que é um dos reguladores mais importantes das células por serem necessárias durante o ciclo celular. Para que esse ciclo avance, as ciclinas se associam a um grupo familiar de enzimas quinases dependentes de ciclina (CDK), juntas, modificam proteínas alvo dentro das células (GOVIDAN; MORGENSZTERN, 2017).

Reguladores negativos, tem como objetivo gerar danos ao DNA, diminuindo e bloqueando a sua atividade e impedindo a sua divisão caso não seja possível corrigir suas alterações. Esse ciclo ocorre através da proteína TP53, um importante supressor de tumor que trabalha garantindo que as células não repliquem DNA danificado, caso contrário, induzem morte celular através do apoptose (GOVIDAN; MORGENSZTERN, 2017). Células cancerígenas, também tem a capacidade de gerar angiogênese, que consiste na formação de novos vasos sanguíneos com o objetivo de fornecer nutrientes essenciais para o seu crescimento próprio (VIALARD; LARRIVÉE, 2017). Através da angiogênese, um processo altamente regulado e controlado por fatores

de crescimento, ocorre a formação de vasos sanguíneos e linfáticos a partir de uma vasculatura pré-existente, os quais têm a capacidade de transportar nutrientes, oxigênio e eliminar resíduos metabólicos. Este processo desempenha diversas funções no corpo humano, como no ciclo menstrual e na cicatrização de feridas, além de participar em processos patológicos não malignos, como condições autoimunes, psoríase e doenças oftalmológicas, entre outras (SAMAN; RAZA, et al, 2020).

Figura 2 – Angiogênese Tumoral



Fonte: SILVA, M.K. (2021).

No contexto do processo oncogênico, a angiogênese parece ser caracterizada por um desequilíbrio entre fatores de crescimento estimuladores e inibidores, a partir de um estado de hiperplasia. Células cancerígenas recebem nutrientes e oxigênio para o seu crescimento, proliferação e praticam metástases em locais distantes da sua origem, através dos vasos sanguíneos e linfáticos recém-formados (SAMAN; RAZA, et al, 2020). Elas também podem recidivar após um tratamento bem sucedido se mantendo invisível a olho nu e indetectável a exames, através de micro metástases (VIALLARD; LARRIVÉE, 2017).

O tratamento do câncer é adaptado a cada tipo de tecido afetado. Sempre que houver incerteza, é imprescindível considerar uma revisão anatomopatológica e/ou a utilização de métodos adicionais, como a imuno-histoquímica, para obter uma confirmação diagnóstica precisa. A certeza no diagnóstico desempenha um papel fundamental na determinação da terapia mais adequada a ser adotada (STEFANI; BARROS, et al, 2019).

No que diz respeito às terapias convencionais existentes, a abordagem inicial para o tratamento de tumores sólidos era predominantemente baseada na cirurgia de excisão. A concepção predominante era de que as células cancerosas se deslocavam do local de origem para os gânglios linfáticos e, eventualmente, se disseminavam para locais distantes no corpo. Assim, acreditava-se que a remoção precoce dos tumores no local de origem e das áreas próximas aos gânglios linfáticos resultaria em uma cura efetiva. No entanto, com o tempo, as cirurgias de excisão se tornaram cada vez

mais invasivas, tornando essa abordagem de tratamento inviável como opção exclusiva. Como resultado, foram desenvolvidas outras terapias que poderiam ser usadas em conjunto com as cirurgias de excisão (GOVIDAN; MORGENSZTERN, 2017).

Na medicina nuclear, a radioterapia é uma abordagem terapêutica que faz uso de radiações ionizantes para destruir um tumor ou inibir o crescimento de suas células. Essas radiações são invisíveis, e durante o procedimento, o paciente não percebe nenhuma sensação. A radioterapia pode ser aplicada em conjunto com a quimioterapia ou outros tratamentos (INCA, 2023)

Diversas formas de radiação são empregadas, a mais comum consiste em fótons, que liberam energia conforme atravessam a área de tratamento, ou elétrons, que liberam toda a sua energia imediatamente após passarem pela superfície do local de ação, com uma diminuição significativa de energia além desse ponto. Normalmente, os elétrons são utilizados em áreas mais superficiais, como na pele (SANTOS; GALHARDO, et al, 2023).

De acordo o Instituto Nacional do Câncer, aproximadamente 70% dos pacientes com câncer passam por tratamentos com radiações em algum estágio de seu cuidado oncológico, e frequentemente observam resultados altamente favoráveis. Para muitos deles, a radioterapia se revela um método altamente eficaz, resultando na eliminação do tumor e controle da doença, com possibilidade de cura. Em situações em que a cura completa não é alcançável, a radioterapia ainda desempenha um papel crucial na melhoria da qualidade de vida. Isso ocorre porque as sessões de radioterapia reduzem o tamanho do tumor, aliviando a pressão, minimizando hemorragias, atenuando dores e outros sintomas, o que proporciona um importante alívio aos pacientes (INCA, 2023).

A gravidade das consequências da radioterapia varia de acordo com diversos fatores, incluindo a quantidade de radiação aplicada, a região do corpo tratada, a extensão da área irradiada, o tipo de radiação e equipamento utilizado, bem como o cumprimento pelo paciente das orientações de cuidados durante o tratamento (INCA, 2023). A radioterapia, quando combinada com cirurgia, é o tratamento preferencial para muitos tumores localizados na região da cabeça e pescoço. No entanto, é importante observar que a radioterapia, além de seu efeito destrutivo nas células cancerosas, também afeta as células saudáveis expostas à radiação, frequentemente resultando em efeitos colaterais significativos que impactam a qualidade de vida dos pacientes (FONSECA; VALE, et al, 2022).

Outro fator importante na medicina nuclear, é o uso de exame de imagem para acompanhamento de um paciente oncológico, essa análise é essencial pois permite verificar a evolução do tratamento ou da doença.

A necessidade de padronização do uso da imagem em estudos clínicos oncológicos, com criação de critérios objetivos reprodutíveis por diferentes pesquisadores, foi primeiramente proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1981.1 A diretriz da OMS elegeu a medida do tamanho das lesões como a métrica para estimar a carga tumoral global, visto ser de fácil entendimento, medição e reprodutibilidade (SANTOS, A. J.; GALHARDO, A. M. ET AL, 2023, p.87).

Dessa forma, entende-se que a radiologia não é usada unicamente para tratamento de células cancerígenas, mas também, é importante utilizar como forma de acompanhamento.

Os tratamentos com quimioterapia envolvem combinações de medicamentos que têm o potencial de gerar diversas interações medicamentosas, o que, por sua vez, pode resultar em efeitos adversos graves para o paciente e contribuir para o surgimento de reações indesejadas. Entre as reações adversas frequentemente observadas, incluem-se náuseas e vômitos, fadiga, perda de cabelo, distúrbios gastrointestinais, como diarreia ou constipação, neuropatia periférica e mudanças na aparência física (AVELAR; SANTOS, et al, 2023).

Além dos efeitos adversos gerados, é possível identificar o período de nadir em pacientes submetidos à quimioterapia, que ocorre geralmente entre o sétimo e o décimo quarto dia após o tratamento. Nesse período, ocorre uma diminuição na contagem de leucócitos, o que leva a uma baixa na imunidade e aumenta o risco de infecções, doenças e a ocorrência da neutropenia febril (AVELAR; SANTOS, et al, 2023).

A quimioterapia destrói as células em processo de crescimento e divisão anormal, nesta terapia, muitos fatores são avaliados antes do tratamento, como; comorbidades, peso, idade, funções renais e hepáticas. Cálculos bem precisos de doses são feitos para que o índice terapêutico da quimioterapia não seja impactado tornando tóxico no organismo (GOVIDAN; MORGENSZTERN, 2017).

Ressalta-se a população idosa, que normalmente faz ingestão de vários medicamentos que podem interagir com antineoplásicos e afetar os efeitos terapêuticos esperados durante o tratamento oncológico, e, a população com disfunção hepática e renal que qualquer alteração medicamentosa pode alterar suas funções e gerar possíveis complicações (GOVIDAN; MORGENSZTERN, 2017).

Outro tratamento oncológico convencional e muito eficaz, é a imunoterapia, que basicamente consiste em usar o sistema imune do paciente para afetar o tumor. A imunoterapia no tratamento do câncer é uma abordagem consolidada no presente, apresentando respostas eficazes em uma ampla variedade de tumores malignos, inclusive em casos resistentes aos métodos tradicionais de tratamento. Uma das primeiras descobertas foi a regressão de alguns sarcomas em pacientes que obtiveram infecção por *Streptococcus Pyogenes*. Atualmente, existem diversas imunoterapias a base de anticorpos como vacina e até vetores virais, o nosso sistema imune reconhece e elimina os patógenos (JORGE, 2019).

Por fim, existem também tratamentos com transplantes de células hematopoiéticas, geralmente são agressivos e utilizados em pacientes com neoplasias líquidas, ou seja, voltadas para células da corrente sanguínea. O tratamento é feito a partir da retirada de células progenitoras de um organismo saudável e inseridas posteriormente em outro organismo, tendo como objetivo formar células sanguíneas saudáveis devido a sua capacidade de gerar todas as linhagens maduras de células sanguíneas. Os riscos mais esperados nesse tipo de tratamento é a rejeição e falha de incorporação das células (MORAES; SOUZA; LIMA; et al, 2022).

Atualmente, a medicina está em constante avanço em relação a novos tratamentos

contra o câncer, isso se deve ao avanço da doença e aos desafios encontrados nas terapias convencionais. Pesquisas recentes sobre a própolis, vem surpreendendo a medicina devido ao seu potencial anticancerígeno, anti-inflamatório e antioxidante (CAMPOCCIA, D. et al, 2021).

O nome própolis vem do Grego, significando “A entrada de comunidade”, as abelhas Melíferas coletam substâncias de várias áreas das plantas e transportam até a colmeia, onde adicionam cera, pólen e enzimas de seu metabolismo modificando a substância e tornando-a complexa. A substância é um material extremamente natural, maleável e pegajoso, utilizado pelas abelhas para a proteção de suas colmeias (FORMA; BRYS, 2021).

Existem sete tipos principais da própolis; Choupo, Bétula, Mediterrâneo, Verde, Vermelho, Clusia e Pacífico, sendo tipo 4 (verde) e 5 (Vermelho) produzidos no Brasil. O mais estudado e usado é o verde, produzido através das plantas denominadas Alecrim do campo (*Baccharis Dracunculifolia*), nessas amostras encontramos compostos importantes como, fenólicos, ácidos hidroxinâmicos e flavonóides, porém, em baixa concentração. Já a própolis do tipo Vermelho, possui alta concentração e quantidade variada de flavonóides em sua composição (FORMA; BRYS, 2021).

Figura 3 – *Baccharis Dracunculifolia*



Fonte: JULCEIA, (2022).

Conforme mencionado anteriormente, a própolis verde mineira é obtida a partir do Alecrim do campo (*Baccharis Dracunculifolia*), uma planta nativa da região sul do Brasil, com folhagem de coloração verde e flores brancas, conforme a figura 3, sua principal produção está concentrada na região Sudeste. Essa planta é capaz de gerar uma resina de coloração verde-escura por meio das abelhas *Apis Melíferas*, de acordo a figura 4 (LIMA; SOUZA; et al. 2019).

Figura 4 – Própolis Verde Mineira



Fonte: FRANÇA, M. (2019).

Esse composto é notavelmente rico em flavonoides, ácidos e ésteres, os quais desempenham um papel fundamental em seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, cicatrizantes, entre outros (LIMA; SOUZA; et al. 2019).

Pesquisas recentes conduzidas para avaliar o potencial bactericida da própolis contra agentes etiológicos como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia Coli* confirmaram sua ação antioxidante e propriedades bactericidas, observando-se uma eficácia significativamente maior contra as bactérias gram-positivas em comparação com as gram-negativas (LIMA; SOUZA; et al. 2019)

A própolis vermelha é predominantemente encontrada nos manguezais do Nordeste brasileiro, em estados como Alagoas e Bahia. Sua produção é especialmente concentrada em Alagoas, que foi internacionalmente certificado como o único produtor deste tipo de própolis em todo o mundo (SOUZA, 2023).

Figura 5 – Própolis Vermelha



Fonte: LUARES, T. 2021.

A composição da própolis Vermelha brasileira tem origem botânica nas plantas *Dalbergia ecastaphyllum* e *Symphonia globulifera*, nativas de florestas tropicais com sua folhagem verde e flores de tons avermelhadas e brancas conforme as ilustrações 5, 6 e 7 a seguir, apresentam uma alta concentração química de Isoflavonas. Atualmente, a própolis do tipo vermelha é a variedade mais produzida e comercializada no Brasil (SOUZA, 2023).

Figura 6 – *Symphonia globulifera*



Fonte: CANOVAS, R. (2022).

Figura 7 – *Dalbergia ecastaphyllum*



Fonte: INSTITUTE FOR SYSTEMATIC BOTANY, (2023).

As características gerais das substâncias encontradas nos dois tipos de própolis abordado, possuem diversas alterações de acordo o tipo de abelha e época do ano em que são coletadas, isso explica a variabilidade química entre as amostras da própolis. Sua atividade terapêutica da vem sendo explorada por muitos séculos, e, usada de diversas formas pelo homem, seja para embalsamar seus mortos ou para evitar crescimento de fungos e bactérias (DOGAN; SILICI; OZCIMEN, 2020).

A própolis apresenta diversas propriedades como; ação antioxidante, antiviral, anti-inflamatória, antiparasitária e atividades imunológicas, como a ativação de macrófagos aumentando a resposta imune, também possui uma atividade imunomoduladora, inibindo ou estimulando funções do sistema imunológico no organismo. Além disso, possui atividade antitumoral, inibindo a proliferação celular, angiogênese, invasão de tecidos e metástases (ORSOLIC; JEMBREK, 2022).

As substâncias responsáveis pelas propriedades terapêuticas e farmacológicas da própolis são os flavonóides ou isoflavonas, portanto, são classes representadas por compostos fenólicos que basicamente consistem em metabólitos sintetizados no reino vegetal (DOGAN; SILICI; OZCIMEN, 2020).

Os flavonoides são compostos vegetais comuns e amplamente distribuídos em diversas partes das plantas, sendo divididos em subfamílias como flavonas, flavanóis, flavanonas, flavonóis e isoflavonas. Acredita-se que os flavonoides tenham efeitos benéficos na saúde humana. Sua atividade anticancerígena tem sido destacada em muitos estudos, mas sua baixa solubilidade, má absorção e metabolismo rápido limitam seu uso no tratamento do câncer (DOBRZYNSKA; NAPIERALA; FLOREK, 2020).

De acordo com a área geográfica, vários tipos de flavonoides e outros compostos são encontrados na própolis, incluindo ácidos fenólicos, éster fenético do ácido cafeico, ácidos graxos, aminoácidos, vitaminas e minerais. Os flavonóides, como a

quercetina e o éster fenetílico do ácido cafeico (CAPE), desempenham papéis significativos na atividade anti-inflamatória, na supressão da proliferação celular e na indução do apoptose (ORSOLIC; JEMBREK, 2022).

A quercetina, um flavonoide encontrado em vegetais, demonstrou capacidade de interromper o ciclo celular e inibir o crescimento de várias linhas de células tumorais in vitro devido a suas propriedades físico-químicas. Nanocarreadores, como PEG, PLGA e PLA, são usados para encapsular a quercetina, melhorando sua biodisponibilidade e eficácia. Outra função da quercetina é a forte capacidade de capturar radicais livres, tornando-a um antioxidante poderoso. Sua ação no organismo consiste na proteção do sistema cardiovascular, inibindo a oxidação da LDL, uma lipoproteína de baixa densidade que contribui para o acúmulo de colesterol nas artérias, além disso, a quercetina inibe agregação plaquetária e promove a vasodilatação (ORSOLIC; JEMBREK, 2022).

Outro flavonóide que chama atenção, é do tipo Kaempferol, acredita-se que ele é o principal responsável por modular elementos importantes no organismo humano, assim como, inibir a angiogênese e alterar a transdução de sinais para promover apoptose em células cancerígenas impedindo suas proliferações e metástases (ORSOLIC; JEMBREK, 2022).

A nanotecnologia moderna, por meio de nanocarreadores, pode melhorar a biodisponibilidade dos flavonoides. Estudos in vitro e in vivo demonstram o potencial anticancerígeno de nanopartículas de flavonoides contra diversos tipos de câncer, como pulmão, melanoma, mama, fígado e colorretal. Diversos tipos de nanocarreadores de flavonoides estão sendo utilizados na terapia do câncer, incluindo nanopartículas poliméricas, nanocápsulas, nanopartículas metálicas e nanocarreadores lipídicos sólidos (DOBRZYNSKA; NAPIERALA; FLOREK, 2020).

Um outro estudo realizado para o tratamento do câncer de próstata, demonstrou que as própolis do tipo Verde (PV) e Vermelha (PVB), tem comprovado atividade citotóxica em diversos tipos de câncer, para comparação dos extratos existentes no Brasil. Realizaram a nanoencapsulação de seus compostos com PV e PVB, observou-se uma atividade citotóxica vantajosa por parte da própolis vermelha em relação a própolis Verde devido a sua maior concentração de flavonoides.

Considerando as características dos extratos de PV e PVB descritas na literatura e os resultados de caracterização destes extratos obtidos no presente trabalho, foi possível explorar algumas das diferenças de composição entre esses materiais, evidenciando uma possível vantagem do uso do extrato de PVB em relação ao de PV em terapias anticâncer devido ao seu maior teor de flavonoides totais e potencial antioxidante, diferenças essas que, associadas à coparticipação de outros compostos com atividade citotóxica, podem auxiliar na compreensão da atividade biológica de cada extrato (LUZENTI, 2022, P.14).

Um crescente volume de evidências de estudos em laboratórios, tem demonstrado que os flavonóides desempenham um papel importante como agentes preventivos e podem aumentar a eficácia da quimioterapia e radioterapia em diversos tipos de câncer, regulando a atividade de proteínas como Akt, NF-Kb, ciclooxigenase, e outras envolvidas em vias apoptóticas. A diversidade desses efeitos, sugere que a própolis

e seus compostos ativos podem representar uma nova e multifacetada estratégia terapêutica no contexto do tratamento do câncer. Essa abordagem oferece novas perspectivas que vão desde a prevenção até o tratamento da doença (KASOTE; BANKOVA; VILJOEN, 2022).

CONCLUSÃO

Considerando a preocupante crescente nos casos de câncer nos últimos anos e uma forte tendência desse cenário piorar no futuro breve, e os efeitos adversos das terapias convencionais existentes, tornou-se pertinente buscar alternativas para reverter esse cenário.

Durante uma revisão de literatura, foi encontrado diversos estudos a respeito da própolis, uma substância resinosa e produzida através das abelhas *Apis Melliferas*, através de plantas de origem tropical.

Atualmente, o Brasil possui duas variedades da resina, a própolis verde mineira e a vermelha brasileira, com produção significativa na região Sudeste e Nordeste do Brasil.

Em estudos recentes, foram identificados uma diversidade de substâncias presentes na resina, com isso exploraram as vantagens desses compostos, entre elas destacam-se as propriedades antioxidantes, imunomoduladoras, anti-inflamatórias e anticancerígenas.

Apesar de diversos desafios encontrados, relacionados à eficácia e absorção dos compostos no organismo, a inserção da nanotecnologia com uso de nanocápsulas, evidenciou resultados promissores quanto ao potencial terapêutico da própolis na formação do câncer.

REFERÊNCIAS

AVELAR, I. F.T. **A atuação da enfermagem frente às possíveis reações adversas à quimioterapia - Revisão Integrativa.** 2023. 15 f. TCC (Graduação Enfermagem) -Centro Universitário UNA. Disponível em:

https://repositorio.animaeducacao.com.br/bitstream/ANIMA/35039/1/G7%20TCC-Rea%c3%a7%c3%b5es%20quimioter%c3%a1picas_Final.pdf

BENEVENUTO, B. R. et al. **Agentes infecciosos mais comuns associados à carcinogênese.** *Rev de Ciências Biológicas e da Saúde.* Unignet, 2022. Disponível em: https://unignet.com.br/wp-content/uploads/Artigo_07_AGENTES-INFECIOSOS-MAIS-COMUNS-ASSOCIADOS-A-CARCINOGENESE.pdf

CAMPOCCIA, D. et al. **Exploring the anticancer effects of standardized extracts of poplar-type propolis: In vitro cytotoxicity toward cancer and normal cell lines.** *Biomedicine & Pharmacotherapy* volume 141, September 2021, 111895. Doi: 10.1016/j.biopha.2021.111895. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221006776>.

CANOVAS, R. 2022. 6 figura. Disponível em: <http://www.jardimcor.com/catalogo-de-especies/symphonia-globulifera/>. Acesso em: 08, novembro 2023.

- DOBRZYNSKA, M.; NAPIERALA, M.; FLOREK, E. **Flavonoid Nanoparticles: A Promising Approach for Cancer Therapy**. 2020, 10, 1268. *Biomolecules*, 2020. DOI [10.3390/biom10091268](https://doi.org/10.3390/biom10091268). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/10/9/1268>
- DOGAN, H.; SILICI, S.; OZCIMEN, A. A. Biological Effects of Propolis on Cancer. 2020, vol. 8, No. 3. *Journal of Agriculture - Food Science and Technology, Turkish*, 2020. DOI: DOI [10.24925/turjaf.v8i3.573-579.2939](https://doi.org/10.24925/turjaf.v8i3.573-579.2939). Disponível em: <http://www.agrifoodscience.org/index.php/TURJAF/article/view/2939>
- FONSECA, M. B. et al. **Principais sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço**. 2022; *E-Acadêmica*, 3(1), e2631123. Doi: 10.52076/eacad-v3i1.123. Disponível em: <https://www.eacademica.org/eacademica/article/view/123>.
- FORMA, E.; BRYŚ, M. **Anticancer activity of propolis and its compounds**. 2021, v. 13, n. 8, p. 2594. *Nutrients*, 2021. DOI [10.3390/nu13082594](https://doi.org/10.3390/nu13082594). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/8/2594#metrics>
- FRANÇA, M. 2019. 4 figura. Disponível em: https://www.emater.mg.gov.br/portal.do/site-noticias/propolis-verde-mineira-conquista-mercado-internacional/?flagweb=novosite_pagina_interna&id=24451. Acesso em: 08, novembro 2023.
- GOVIDAN, R.; MORGENSZTERN, D. **Washington Manual: Oncologia**. Tradução: Ediane Z Chimello, et al. 3. Ed. Rio de Janeiro: Thieme Revinter Publicações, 2017. 517 p.
- INSTITUTE FOR SYSTEMATIC BOTANY, 2023. 7 figura. Disponível em: <https://florida.plantatlas.usf.edu/Photo.aspx?id=11187>. Acesso em: 15, novembro 2023.
- INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER-INCA/RADIOTERAPIA. **Gov.br**, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tratamento/radioterapia>. Acesso em: 15, outubro 2023.
- JORGE, J. J. **Imunoterapia no tratamento do câncer**. 2019. 6 f. Departamento de Alergia e Imunologia Clínica - Maringá, PR, 2019. DOI: 10.5935/2526-5393.20190023. Disponível em: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/5280087/mod_resource/content/1/Texto%20-%20Imunoterapia%20no%20tratamento%20do%20ca%20E2%95%A0%C3%A9ncer.pdf.
- JULCEIA, 2022. 3 figura. Disponível em: <https://www.aplantadavez.com.br/2022/03/alecrim-do-campo-baccharis.html>. Acesso em: 08, novembro 2023.
- KASOTE, D.; BANKOVA, V.; VILJOEN, A.M. **Própolis: diversidade química e desafios no controle de qualidade**. *Phytochem Rev.*, Epub, 2022;21(6):1887-1911, maio. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35645656/>.
- LUARES, T. 2021. 5 figura. Disponível em: <https://sba1.com/noticias/noticia/14910/Propolis-vermelho-uma-especialidade-da-selva-planta-em-Alagoas>. Acesso em: 08, novembro 2023.
- LIMA, D. R. F. et al. **Avaliação das propriedades e potencialidades da própolis verde e sua fonte botânica Baccharis Dracuncifolia**. *Revista de tecnologia e tendências*; v. 10, n. 2 (2019): Julho. Doi: 10.25112/rtt.v10i2.2078. Disponível em: <https://periodicos.feevale.br/seer/index.php/revistatecnologiaetendencias/article/view/2078>.
- LUZENTI, A. M. **Desenvolvimento e caracterização de nanopartículas poliméricas**

contendo extratos de própolis e avaliação de suas atividades biológicas em células de câncer de próstata. 2022. 38 f. Dissertação (Mestrado em ciências) —Faculdade de ciências farmacêuticas, Ribeirão Preto/USP, 2022. Disponível em: https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-14062022-144124/publico/Dissertacao_corrigida_simplificada.pdf.

Mattiuzzi C, Lippi G. **Current Cancer Epidemiology.** *J Epidemiol Glob Health.* 2019 Dec;9(4):217-222. Doi: 10.2991/jegh.k.191008.001. PMID: 31854162; PMCID: PMC7310786. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7310786/>.

MITCHELL, R. et al. **Robbins & Contran: Fundamentos de Patologia.** Tradução: Adriana P. Sudré. Et al. 9. Ed. Rio de Janeiro: GEN, 2021. 883 P.

MORAES, A. S. et al. **Células tronco em terapias hematológicas: uma revisão de literatura.** 2022. 8 f. Research, Society and Development, v. 11, n. 7, e32511729073,2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i7.29073. Disponível em: <file:///C:/Users/alain/Downloads/29073-Article-344055-1-10-20220526.pdf>.

ORSOLIC, N.; JEMBREK, M. J. **Molecular and Cellular Mechanisms of Propolis and Its Polyphenolic Compounds against Cancer.** 2022; *23(18):10479.* International Journal of Molecular Sciences. DOI [10.3390/ijms231810479](https://doi.org/10.3390/ijms231810479). Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/18/10479>.

PEREIRA, et al, 2018. 1 figura. Disponível em: <https://dspace.doctum.edu.br/bitstream/123456789/1471/1/C%C3%82NCER%20UM A%20AN%C3%81LISE%20DE%20DADOS%20EPIDEMIOL%C3%93GICOS%20NA%20GRANDE%20VIT%C3%93RIA.pdf>. Acesso em: 08, novembro 2023.

SAMAN, H. et al. **Inducing Angiogenesis, a Key Step in Cancer Vascularization, and Treatment Approaches.** 2020; MDPI, *Angiogenesis in Cancers*, 12(5), 1172. Doi: [10.3390/cancers12051172](https://doi.org/10.3390/cancers12051172). Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/5/1172>.

SANTOS, A. J.; GALHARDO, A. M. et al. **Oncologia: princípios e prática clínica.** 1.Ed. Santana de Parnaíba — SP: Manole Ltda, 2023. 830 p.
SANTOS, M. O. et al. **Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025.** 2023. v. 69 n. 1. Revista Brasileira de Cancerologia, INCA, 2023. DOI: [10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700](https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700). Disponível em:

<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700#:~:text=Resultados%3A%20S%C3%A3o%20esperados%20704%20mil,71%20mil%20casos%20novos%2C%200respectivamente.>

SILVA, M.K. 2021. 2 figura. Disponível em:

<https://repositorio.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/26570/1/capturaimagensmembranacorioalantoica.pdf>. Acesso em: 08, novembro 2023.

SOUZA, J. H. **Potencial antibacteriano e antibiofilme da própolis vermelhabrasileira frente à bactérias periodontopatogênicas.** 2023. 56 f. TCC (Bacharel em Biomedicina) — Universidade Federal de Uberlândia. Disponível em:

<https://repositorio.ufu.br/bitstream/123456789/38425/1/PotencialAntibacterianoAntibiofilme.pdf>.

STEFANI, S. D.; BARROS, Elvino. **Clínica médica**. Porto Alegre, RS: Grupo A, 2019.E-book.
ISBN 9788582715833. Disponível
em:<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582715833/>.
Acesso em: 14 out. 2023.

SUNG, H. PhD. et al. **Estatísticas Globais do Câncer 2020: Estimativas GLOBOCAN de Incidência e Mortalidade Mundial para 36 Cânceres em 185 Países**. 2021; CA: A cancer journal for clinicians; Volume 71 , Edição 3. Doi: 10.3322/caac.21660. Disponível em:<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21660>.

VIALARD, C., LARRIVÉE, B. **Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets**. *Angiogenesis* 20, 409–426 (2017). DOI [10.1007/s10456-017-9562-9](https://doi.org/10.1007/s10456-017-9562-9). Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10456-017-9562-9#citeas>.