

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
CAMPUS A. C. SIMÕES
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

KAMILY GYOVANA GOMES FERREIRA

**EFEITOS DA PRÓPOLIS E SEUS COMPONENTES BIOATIVOS NO
GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

Maceió - AL

2025

KAMILY GYOVANA GOMES FERREIRA

**EFEITOS DA PRÓPOLIS E SEUS COMPONENTES BIOATIVOS EM
GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade Federal de
Alagoas, como requisito parcial à obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Magna Suzana
Alexandre Moreira

Maceió - AL

2025

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

F383e Ferreira, Kamily Gyovana Gomes.
 Efeitos da própolis e seus componentes bioativos em glioblastoma
 multiforme / Kamily Gyovana Gomes Ferreira. – 2025.
 30 f. : il.

 Orientadora: Magna Suzana Alexandre Moreira.
 Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) –
 Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió,
 2025.

 Bibliografia: f. 27-30.

 1. Glioma. 2. Glioblastoma. 3. Própole. I. Título.

CDU: 615.28



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Campus A.C. Simões, Av. Lourival Melo Mota, s/n, Tabuleiro dos Martins
CEP:57072-900 Maceió – AL
Coordenação do curso de Farmácia
Telefone: (82) 3214.1170; e-mail: tccfarmaciaufal@gmail.com



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO (TCC)

Em 2 de abril de 2025 às 10h30 foi dado início à apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso da candidata **KAMILY GYOVANA GOMES FERREIRA** intitulado **EFEITOS DA PRÓPOLIS E SEUS COMPONENTES BIOATIVOS EM GLIOBLASTOMA MULTIFORME**. A apresentação teve duração de trinta (30) minutos. Ao final, cada membro da banca avaliadora atribuiu notas individuais de 0 (zero) à 10 (dez) aos parâmetros enumerados pelas normas aprovadas em **17/04/2023** pelo Colegiado do Curso de Farmácia (**Trabalho escrito, Apresentação oral, Arguição**):

AVALIADOR 1:	Eliane Aparecida Campesatto	NOTA:	9,00
AVALIADOR 2:	José Clementino Neto	NOTA:	9,00
AVALIADOR 3:	Magna Suzana Alexandre Moreira	NOTA:	9,00

Assim, a candidata foi classificada como APROVADA com média final igual a 9,0 (nove).

Assinatura da banca avaliadora

AVALIADOR 1:



Documento assinado digitalmente
ELIANE APARECIDA CAMPESATTO
Data: 02/04/2025 12:08:56-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AVALIADOR 2:



Documento assinado digitalmente
JOSE CLEMENTINO NETO
Data: 02/04/2025 12:16:36-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AVALIADOR 3:



Documento assinado digitalmente
MAGNA SUZANA ALEXANDRE MOREIRA
Data: 02/04/2025 12:05:52-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Rosilene e Silvanio, pelo apoio, incentivo e confiança, vocês são grandes pilares na minha vida.

Aos meus irmãos Davi e Sara que fazem o mundo em um abraço.

A vó Nega, Rosane e Eneilza, responsáveis pela minha criação e pelo que sou.

Aos meus amigos de longa data Samilly, Ane Beatriz, Hêda, Bruna, Ana Beatryz por permanecerem e tornarem a vida mais leve.

Agradeço aos amigos recém feitos na graduação e que levarei para a vida: Jaciane, Kaena, Idalina, Luisy, Vanessa, Ana Cláudia e Gustavo.

Agradeço a professora Aline Cavalcanti que me abriu as portas para a Iniciação Científica no Laboratório de Farmacologia e Imunidade (LaFI) em abril de 2022 e me deu a chance de viver tantas experiências incríveis.

Agradeço a minha orientadora Magna Suzana por essa grande cadeia de dominós desde o início da carreira que influenciam no futuro de centenas de profissionais até hoje, incluindo o meu.

Agradeço aos lafianos atuais e antigos que sempre me acolheram, estavam dispostos a ajudar e ensinar: Vitor, Vinícius, Ingrid, Gabriel, Sabino, Vitória, Cleidiane, Lilyane, Márcio, Fábio, Camila, Shakira, Éder, Rachel, Cibele, Nayara, Thamysa, Zeca, Letícia e Amanda.

*“O vento é o mesmo:
mas sua resposta é diferente, em cada folha.
Somente a árvore seca fica imóvel,
entre borboletas e pássaros.”*
Cecília Meireles

RESUMO

O glioblastoma é o tumor mais maligno do sistema nervoso central, com incidência global de 3 casos em cada 100.000 pessoas e sobrevida de aproximadamente 12 meses. Os regimes de tratamento padrão incluem ressecção cirúrgica do tumor e radioterapia com quimioterapia concomitante. As terapias padrão são frequentemente ineficazes pela alta heterogeneidade intra e intertumoral, resistência a quimio e radioterapia, alta atividade metastática e recorrência do tumor. A própolis é uma substância resinosa produzida pelas abelhas para revestir internamente a colmeia e possui ampla atividade farmacológica, como antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, dentre outras. Pela composição complexa de substâncias químicas com potencial efeito biológico e alta variabilidade de composição ao longo do mundo, o objetivo desta revisão é coletar e resumir as evidências relacionadas à eficácia da própolis e seus compostos bioativos como potencial terapêutico em glioblastoma multiforme. Foi realizada uma revisão integrativa, onde foram selecionados artigos das bases de dados Pubmed, Web of Science e Scopus. A própolis e seus compostos bioativos mostram atividades citotóxicas, antiproliferativas, antimigratórias, pró-autofágicas, antimetastáticas, bem como alterações morfológicas e na permeabilização de membranas celulares. Foi demonstrado efeitos sinérgicos com extratos de plantas e com a temozolomida, quimioterapia padrão de glioblastoma multiforme. A baixa quantidade de estudos encontrados sugere que os componentes bioativos da própolis e as moléculas-alvo envolvidas precisam ser elucidados para desenvolver novas terapias para glioblastoma.

Palavras-chave: glioma; glioblastoma; propolis.

ABSTRACT

Glioblastoma is the most malignant tumor of the central nervous system, with a global incidence of 3 cases in every 100,000 people and a survival rate of approximately 12 months. Standard treatment regimens include surgical resection of the tumor and radiotherapy with concomitant chemotherapy. Standard therapies are often ineffective due to high intra- and intertumoral heterogeneity, resistance to chemo and radiotherapy, high metastatic activity and tumor recurrence. Propolis is a resinous substance produced by bees to coat the hive internally and has broad pharmacological activity, such as antimicrobial, antioxidant, antitumor, among others. Due to the complex composition of chemical substances with potential biological effect and high variability of composition throughout the world, the objective of this review is to collect and summarize the evidence related to the efficacy of propolis and its bioactive compounds as a potential therapeutic in glioblastoma multiforme. An integrative review was carried out, where articles were selected from the Pubmed, Web of Science and Scopus databases. Propolis and its bioactive compounds show cytotoxic, antiproliferative, antimigratory, pro-autophagic, and antimetastatic activities, as well as morphological alterations and permeabilization of cell membranes. Synergistic effects have been demonstrated with plant extracts and with temozolomide, the standard chemotherapy for glioblastoma multiforme. The low number of studies found suggests that the bioactive components of propolis and the target molecules involved need to be elucidated in order to develop new therapies for glioblastoma.

Keywords: glioma; glioblastoma; propolis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	– Classificação histológica e molecular integrada dos principais gliomas difusos, seguindo a classificação CNS5 da OMS	14
Tabela 2	– Etapas da terapia do glioblastoma	15
Tabela 3	– Tipos de própolis produzidas mundialmente, origens vegetais e principais constituintes	16
Tabela 4	– Classificação histológica e molecular integrada dos principais gliomas difusos pela OMS	22

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE	Barreira hematoencefálica
BBTB	<i>Blood Brain Tumor Barrier</i> = barreira hematoencefálica tumoral
CAPE	Fenetil éster do ácido cafeico
CNS5	Classificação dos Tumores do Sistema Nervoso Central (5º edição)
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
IDH	Gene isocitrato desidrogenase
MMP2	Matriz Metaloproteinase-2
MMP9	Matriz Metaloproteinase-9
MPE	Extrato de própolis da Nova Zelândia
NOS	<i>Not Otherwise Specified</i> = não especificado de outra forma
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPE	Extrato de Própolis da Polônia
RI	Radiação Ionizante
RT	Radioterapia
RMN	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TMZ	Temozolomida
TC	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
1.1	Glioblastoma.....	9
1.2	Própolis.....	11
<i>1.2.1</i>	<i>Composição química da própolis</i>	<i>12</i>
<i>1.2.2</i>	<i>Atividades biológicas.....</i>	<i>13</i>
2	MÉTODOS.....	14
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	14
3.1	Ensaio <i>in vitro</i>.....	19
3.2	Principais constituintes e mecanismos de ação	20
4	Conclusões	22
5	REFERÊNCIAS.....	23

1 INTRODUÇÃO

Historicamente, a própolis tem sido utilizada por civilizações antigas, incluindo egípcios, persas, gregos, indianos e aborígenes australianos, devido às suas propriedades terapêuticas (Zulhendri, 2022).

O nome “própolis” tem origem grega, “pro” significa defender e “polis” significa cidade ou comunidade, a própolis é produzida naturalmente pelas abelhas para oferecer proteção contra predadores, vento e poeira na colmeia. Além disso, ajuda a manter uma faixa equilibrada de umidade e temperatura (Kalia, 2022; Zullkiflee, 2022).

A própolis é uma combinação de material resinoso e balsâmico, coletada pelas abelhas e unidas com secreções salivares e outras substâncias. Sua composição química e nível de teores de substâncias estão relacionadas a fatores climáticos, ambientais, com a vegetação local e o perfil genético das abelhas.

Diversos tipos de própolis foram classificados ao redor do mundo, a classificação é feita levando em consideração a origem botânica, a granulometria ou compostos bioativos predominantes. No Brasil foram relatados 13 tipos de própolis nas diferentes regiões do país, cinco desses tipos são produzidos na região Sul, sete na região Nordeste e um tipo na região Sudeste (Ferreira, 2019).

Dentre os compostos químicos encontrados na própolis, destacam-se os fenóis, flavonoides, isoflavonoides, ácido fenólico, xantonas, terpenos e propolonas (Rodrigues, 2020). Muitas pesquisas avaliam as atividades farmacológicas da própolis na literatura, as mais relatadas são: atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-inflamatória, hepatoprotetora, antioxidante, cicatrizante, antimutagênica, imunomoduladora e antitumoral (Bhatti, 2024).

Tem havido, nos últimos tempos, maior interesse de pesquisadores em explorar o potencial antitumoral de produtos naturais, considerando os efeitos colaterais e a ineficácia de que tratamentos convencionais. As publicações associando a própolis e seus constituintes e sua ação sobre tumores sugerem que a própolis é um produto de interesse para a medicina humana.

Conforme a OMS, o câncer representa a segunda principal causa de morte no mundo para todas as faixas etárias. E segundo dados do Observatório Global do Câncer, os tumores do SNC foram responsáveis por mais de 250 mil mortes no mundo em 2020 (Ferlay, 2020).

Os gliomas cerebrais são um conjunto neoplasias que acometem as células de glia. Podem resultar numa grande variedade de tumores que segundo a sua periculosidade são classificados em graus (I, II, III e IV) (Pla, 2021).

Dentre os tumores no Sistema Nervoso Central, 80% têm origem das células gliais (Jiménez-Morales, 2022). Dentre os gliomas, o glioblastoma é o subtipo mais frequente, possuindo a mais alta classificação de tumores, sendo considerado como grau IV (Wirsching, Weller, 2017)

Os tumores malignos do SNC, especialmente o glioblastoma, apresentam elevada mortalidade, alta agressividade, impactando grandemente não apenas a qualidade de vida do paciente, mas também afetando intensamente seu emocional e de sua família pelo declínio funcional e cognitivo do mesmo ao longo de sua terminalidade (Dias, 2022).

Esta revisão bibliográfica, apresenta os resultados de produções científicas que utilizaram a própolis e compostos bioativos predominantemente encontrados na própolis, relatando efeitos antitumorais, antiproliferativos, antimigratórios, indutores de apoptose e/ou necrose, modificações na expressão de miRNAs e modificações na permeabilidade da membrana mitocondrial, indutores de autofagia, alteração de fluidez e potencial de organização de membranas celulares de glioblastoma.

1.1 Glioblastoma

O glioblastoma é o tumor cerebral primário mais comum e maligno que representa aproximadamente metade dos tumores cerebrais do sistema nervoso central. A incidência global de glioblastoma é de aproximadamente 3 casos a cada 100.000 pessoas, proporção que tende a aumentar com o aumento da expectativa de vida da população (Walsh, 2023).

A sobrevida global mediana de pacientes com glioblastoma é de aproximadamente 12 meses, com sobrevidas medianas de 2 e 5 anos de aproximadamente 21% e 7% dos casos, respectivamente (Blakstad, 2023). Além disso, como a prevalência aumenta com a idade, com a maioria dos casos em adultos entre 60 e 79 anos (Kyani, 2018).

Pode-se associar ao desenvolvimento do tumor cerebral a exposição à radiação, deficiência imune associada a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e ao uso de imunossuppressores, como também exposições ocupacionais ao arsênico, chumbo, mercúrio, óleo mineral, agrotóxicos, solventes, diesel, poeiras (INCA, 2025).

O diagnóstico é geralmente tardio e mediante o aparecimento de sintomas, como dores de cabeça, convulsões, perda de memória, perda de movimento, comprometimento cognitivo e disfunção da linguagem.

Com relação a terapia, intervenções médicas e cirúrgicas convencionais predominam na terapia padrão de glioblastoma. Os regimes de tratamento padrão incluem ressecção cirúrgica do tumor e radioterapia (RT) com quimioterapia concomitante com temozolomida (TMZ). A **Tabela 2** ilustra as etapas da terapia padrão do glioblastoma.

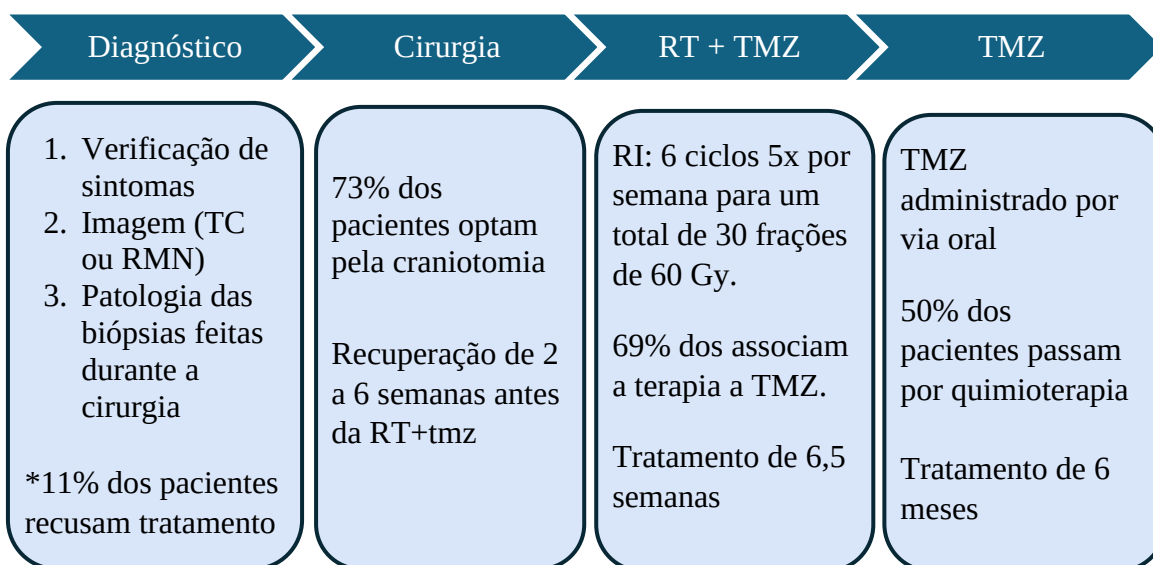
Tanto a ressecção cirúrgica quanto a RT são fortemente limitadas devido ao risco de danos ao tecido cerebral saudável circundante, com possíveis efeitos colaterais como paralisia, disfagia, perda de memória e alterações de personalidade superando os benefícios da ressecção total (Davis, 2016; Turnquist, 2020).

A excisão cirúrgica completa do tumor é impossível devido ao estabelecimento de invasão serpiginosa local e metástases distantes por todo o cérebro, que são alvos por meio de rodadas intensivas de radiação ionizante (RI) e quimioterapia com temozolomida (Pandit, 2020; Blakstad, 2023).

O uso de agentes quimioterápicos é também limitado devido à infiltração limitada de medicamentos através da barreira hematoencefálica (BHE) e a barreira hematoencefálica tumoral (BBTB). Essas barreiras protetoras seletivamente permeáveis reduzem a eficácia da terapia anticâncer para glioblastoma (p, 2019).

Atualmente, os únicos agentes terapêuticos aprovados para o tratamento de glioblastoma são TMZ, carmustina e bevacizumabe.

Tabela 2. Etapas da terapia padrão do glioblastoma.



Fonte: Adaptada de White (2024).

Apesar do tratamento intensivo com ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, o glioblastoma é altamente resistente à radiação e a quimioterapia quase sempre recorre, geralmente com um fenótipo mais agressivo (Nandeesh, 2018).

Avanços recentes nessas terapias melhoraram os resultados dos pacientes, a adição de TMZ, um agente alquilante, aos regimes padrão de radiação somente após 2005 aumentou muito as taxas de sobrevivência (Zhu, 2024). No entanto, as intervenções padrão permanecem limitadas pelas propriedades malignas do GBM. Os métodos cirúrgicos, por exemplo, são dificultados pela invasão generalizada do tumor e metástase, enquanto a resistência a medicamentos e radiação representam desafios para a quimio e radioterapia. A heterogeneidade intra e inter tumoral complica ainda mais os regimes anti-glioblastoma. Portanto, existe uma necessidade de terapias alternativas e de suporte com o potencial de superar esses desafios.

1.2 Própolis

A própolis é produzida naturalmente pelas abelhas, de acordo com a necessidade da colmeia, como barreira mecânica, fechando as frestas da colmeia e impedindo a entrada de predadores, mantendo a temperatura interna, para proteção biológica contra microrganismos e no preparo de locais assépticos para postura de ovos da abelha rainha (Kalia, 2022; Zulkiflee, 2022).

A produção e composição da própolis sofrem influência de fatores climáticos, vegetação local e genética da população de abelhas. Sua composição média básica é de 50% de resina de plantas e bálsamos, 30% de cera de abelha, 10% de óleos essenciais, 5% de grãos de pólen, 5% de outras matérias orgânicas e detritos de madeira e terra (EMBRAPA, 2020).

Atualmente, a classificação da própolis pode seguir diferentes critérios, levando em consideração a origem botânica, a granulometria ou compostos bioativos predominantes. Existem vários tipos de própolis classificadas globalmente (**Tabela 3**), seguindo critérios como origem geográfica, fonte vegetal e características físico-químicas, tais como: aparência, coloração dos extratos e propriedades biológicas.

Tabela 3. Tipos de própolis produzidas mundialmente, origens vegetais e principais constituintes.

Tipos de Própolis	Origem geográfica	Fonte vegetal	Principais constituintes
Álamo	Europa, América do Norte, regiões não tropicais da	<i>Populus</i> spp.	Flavonas, flavanonas, ácidos cinâmicos e seus ésteres.

Ásia e Nova Zelândia			
	Argentina, Uruguai e Brasil (SC)	<i>Populus alba</i>	
Bétula	Rússia	<i>Betula verrucosa</i>	Flavonas e flavonóis.
Clusia	Cuba, Venezuela	<i>Clusia</i> spp.	Benzofenonas polipreniladas.
Verde	Brasil	<i>Baccharis</i> spp.	Ácidos p-cumáricos, prenilados e diterpenos.
Mediterrânea	Sicília, Grécia, Creta, Malta	<i>Cupressaceae</i> sp.	Diterpenos
Vermelha	Brasil e México	<i>Dalbergia ecastophyllum</i>	Fenilpropanoides prenilados, Isoflavonóides (isoflavanos, pterocarpanos).
		<i>Guttiferae</i>	
	Venezuela	<i>Clusia</i> spp.	Benzofenonas polipreniladas.
	Cuba	<i>Clusia rosea</i>	Benzofenonas poliisopreniladas.
		<i>Dalbergia ecastophyllum</i>	
Pacífico	Região do Pacífico (Okinawa, Taiwan, Indonésia)	<i>Macaranga tanarius</i>	C-prenil-flavanonas
Marrom	Brasil	<i>Araucaria</i> spp. <i>Baccharis</i> spp.	Flavonoides, ácidos cinâmicos e diterpênicos e seus ésteres

Fonte: Adaptada de Kolc (2014).

1.2.1 Composição química da própolis

A própolis possui uma elevada heterogeneidade química por ser um material de origem primariamente vegetal, sendo sua composição dependente de fatores naturais como fauna, flora, clima e estação do ano (Kasote, 2022). Entre as diversas substâncias constituintes da própolis mundialmente, destacam-se fenóis, flavonoides, isoflavonoides, triterpenoides, ácido fenólico, xantonas, terpenos e propolonas ácidos aromáticos, ácidos graxos, aminoácidos, vitaminas A, B1, B2, B6, C e E, e os minerais Mn, Cu, Ca, Al, V, Ni, Zn e Cr (Vasilaki, 2019; Vieira, 2024). Os teores dessas substâncias são utilizados como parâmetros para o controle da qualidade da própolis (EMBRAPA, 2020).

A caracterização química da própolis apresenta uma grande variação de teores de substâncias em amostras de diferentes regiões mundialmente. Amostras originadas de regiões de clima temperado como Europa, China e América do Norte apresentam elevados teores de substâncias fenólicas como: flavonoides, ácidos fenólicos e ésteres (Kasote, 2022).

Em regiões tropicais, há uma elevação de teores de compostos diferentes, muitos dos quais não estão presentes nas própolis da Europa, América do Norte ou Ásia. Na própolis do Chile, Venezuela e Argentina existem diferenças nos teores de fenilpropanos, lignanas epóxi e benzofenonas poliisopreniladas (Kasote, 2022).

A própolis brasileira apresenta características e composição bastante variáveis em virtude da grande diversidade botânica do país, os componentes principais da própolis origem brasileira são diterpenos, lignanas, derivados prenilados do ácido p-cumárico, sesquiterpenos e acetofenonas (Suran, 2021). Na própolis brasileira há um destaque para fenilpropanóides prenilados, como o ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico (Kalia, 2022).

A própolis verde brasileira, produzida nos estados de São Paulo e Minas Gerais, contém predominantemente derivados prenilados do ácido p-cumárico (Bobiş, 2022). Artepilin C o éster alílico do ácido 3-prenilcinâmico são usados como marcadores da própolis verde (Suran, 2021).

As técnicas mais frequentemente utilizadas para a análise e determinação dos constituintes químicos da própolis são a cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (CG-MS) e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC).

1.2.2 Atividades biológicas

A própolis tem sido objeto de estudos devido às suas múltiplas propriedades farmacológicas, incluindo atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-inflamatória, hepatoprotetora, antioxidante, antitumoral, antimutagênica, imunomoduladora e cicatrizante (Bhatti, 2024). Esse potencial biológico é atribuído ao sinergismo entre os diversos compostos químicos presentes na própolis (Yang, 2022).

Na área de pesquisa da atividade antitumoral da própolis, a maioria dos estudos avalia os extratos etanólicos, aquosos ou metanólicos. Os efeitos antitumorais da própolis foram observados em muitas linhagens tumorais, como câncer de pulmão humano (A549), câncer de cólon (HT-29), de próstata humano (PC3), leucemia mieloide humana (U937) células de câncer de mama humano (MCF-7), glioblastoma multiforme humano U87MG5 (Aso, 2004; Frión-Herrera, 2015; Salin, 2015; Misir, 2020; Moskwa, J, 2020; Falcão, 2023).

Acredita-se que a morte de células cancerígenas induzida pela própolis seja mediada pela indução de apoptose, disfunção mitocondrial e parada do ciclo celular (Misir, 2020). Variações climáticas podem induzir mudanças na concentração de compostos bioativos das

plantas, com consequentes alterações na atividade biológica dos vários tipos de própolis (Braakhuis, 2019).

Embora a padronização terapêutica da própolis seja desafiadora, e a relação entre tipos definidos de própolis e atividades biológicas específicas seja difícil de estabelecer, a presença de uma quantidade significativa de um composto específico pode levar à expectativa de que o extrato tenha potencial para mostrar atividades ligadas a esse potencial (Mendonça, 2015).

O papel benéfico atrelado a atividade biológica da própolis está diretamente relacionado com a presença de substâncias específicas e com a possibilidade de encontrar diferentes componentes de acordo com a região da coleta.

Devido a sua falta de uniformidade e a alta variabilidade na sua composição química, a própolis não pode ser considerada um fármaco ou um suplemento alimentar. Deste modo, a melhor categoria para enquadrá-la fica na dos alimentos funcionais, que são os alimentos que produzem efeitos metabólicos e/ou fisiológicos benéficos à saúde quando consumidos com uma certa frequência e acompanhados por hábitos saudáveis.

2 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa realizada no período de fevereiro e março de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados: PubMed, Scopus e Web Of Science. Foram utilizados os descritores: “propolis AND glioma” e “propolis AND glioblastoma”. Desta busca foram encontrados 126 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos em qualquer idioma; publicados no período de 2010 a 2024; com estudos *in vivo* ou *in vitro* relacionando a própolis ou compostos bioativos característicos da própolis com atividade antitumoral em linhagens de glioblastoma multiforme, sendo disponibilizados na íntegra.

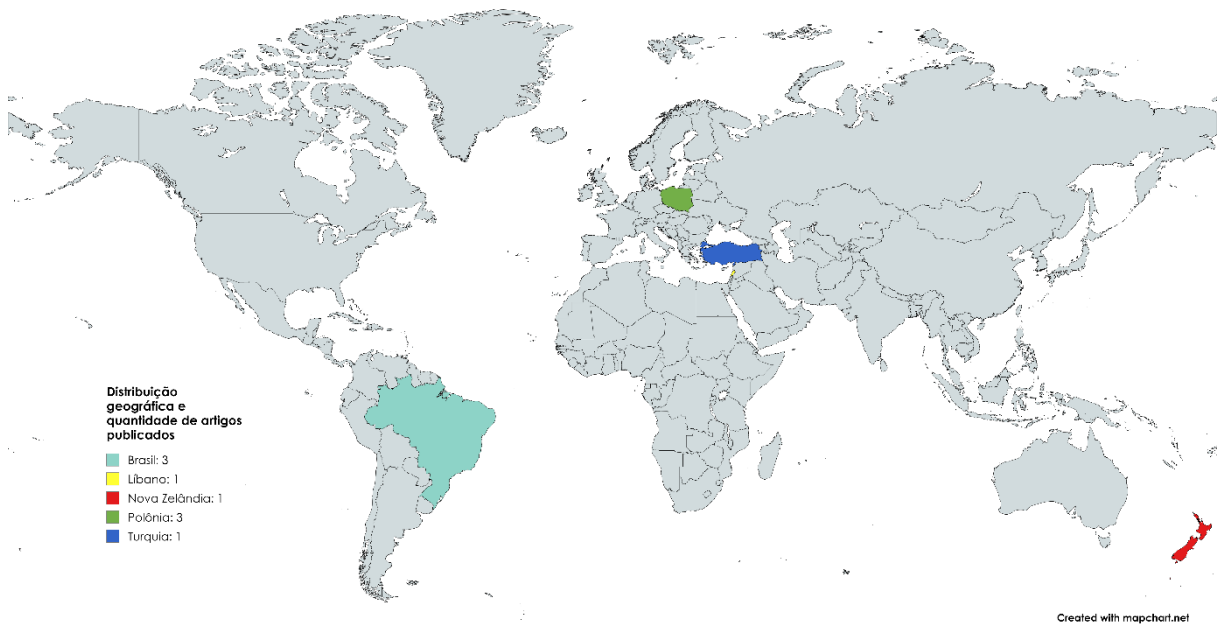
Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, artigos de revisão de literatura, relatos ou séries de casos, resumos, guias, cartas ao editor e artigos de opinião, bem como artigos que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Entre os artigos revisados, foram selecionados nove estudos de modelos *in vivo* que atenderam aos critérios de inclusão, a **Figura 1** ilustra a distribuição geográfica da produção

científica relacionada à atividade anticâncer da própolis em glioblastoma multiforme. A pesquisa está concentrada em poucos países, a Polônia (3) e Brasil (3) apresentando a maior quantidade de artigos publicados, seguidos da Nova Zelândia (1), Turquia (1), e Líbano (1).

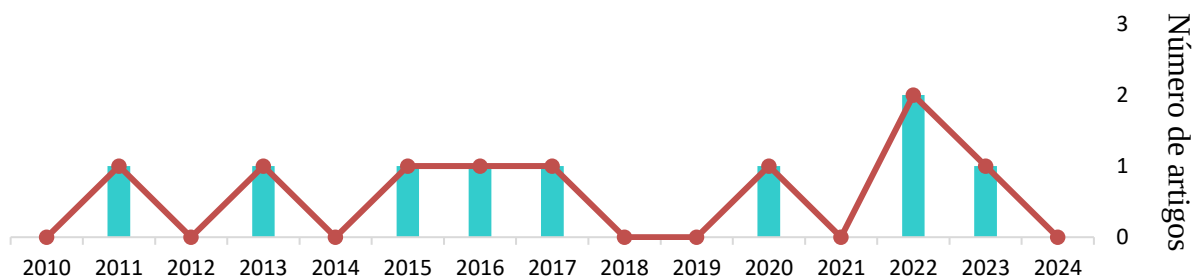
Figura 1 – Distribuição geográfica da produção científica sobre a atividade antineoplásica da própolis e seus compostos bioativos no glioblastoma, e o número de artigos publicados por país.



Fonte: Autora. Produzido em: mapchart.net.

O **Gráfico 1** apresenta a evolução cronológica das publicações relacionadas à atividade anticâncer da própolis e seus compostos bioativos em glioblastoma multiforme no período de 2010 a 2024. O número de publicações permaneceu baixo e irregular ao longo dos anos, com picos pontuais.

Gráfico 1 – Evolução cronológica da produção científica sobre o tema.



Fonte: autora.

Foram encontrados ensaios relatando os efeitos antitumorais, antiproliferativos, antimigratórios, indutores de apoptose e/ou necrose, modificações na expressão de mRNAs e mudanças na permeabilidade da membrana mitocondrial, indutores de autofagia, alteração de fluidez e potencial de organização de membranas celulares de glioblastoma. Entre os extratos utilizados foram encontrados artigos que associavam a própolis com extratos de plantas ou com agentes quimioterápicos (TMZ), potencializando o efeito farmacológico. A **Tabela 4** fornece uma análise detalhada do comportamento desses extratos e compostos em diferentes linhagens celulares cancerígenas, destacando as concentrações utilizadas em cada estudo e os principais compostos identificados em cada extrato.

A composição de própolis independentemente da origem geográfica é composta majoritariamente por flavonoides, isoflavonoides, ácido fenólico, terpenos, xantonas, propolonas e gutiferonas. A maioria dos compostos é comumente encontrada em todas as própolis, mas em concentrações diferentes. As atividades farmacológicas foram associadas a sinergismos entre polifenóis e outros compostos ativos (Durazzo, 2021).

Tabela 4 – Classificação histológica e molecular integrada dos principais gliomas difusos pela OMS.

Composto bioativo/extrato	Principais Compostos	Linhagem	Concentração Utilizada	Atividade / mecanismo de ação	Referência
Extrato etanólico própolis de Aydin (Turquia)	3-O-metilquercetina (60,71%), glicerofosfocolina (16,29%), tricetina (6,67%) e outros.	GBM U-87 MG	1 µg/mL - 2mg/mL	Diminuiu a expressão de 9 miRNAs.	Yilmaz, U. C., et al., 2022.
Extrato etanólico própolis de <i>Apis mellífera</i> (PPE - Polônia) e Própolis de <i>Leptospermum scoparium</i> da Nova Zelândia (MPE)	PPE e MPE respectivamente: pinocembrina (8,16% e 14,64%), pinobanksina (4,25% e 4,70%), pinobanksina 3-acetato (11,27% e 9,21%), crisina (5,33% e 5,73%), galangina (8,95% e 9,60%), e outros compostos menos proeminentes.	GBM T98G e GBM LN-18	10-100 µg/mL	Efeito citotóxico (PPE apresentou melhor resultados em GBM LN-18 e MPE em GBM T98G), efeito antiploriferativo (em GBM T98G apenas com MPE, em GBM LN-18 com os dois extratos) inibição da migração celular (PPE com maior atividade em GBM LN-18 e os dois extratos com efeito similares em GBM T98G) e indução de apoptose (ambos extratos e linhagens).	Moskwa, J., et al. 2022.
Extrato etanólico própolis da Polônia (PPE) + dois extratos de <i>Bacopa monnieri</i> (BcH e BcS)	pinobanksina (13.0%), ácido p-cumárico (6,1%), pinocembrina (5.7%), Cristina (5.4%), galangina (5.4%), ácido ferúlico (3,4%), benzil-(E)-ferulato (3,3%) e benzil p-cumarato-(E) (3,1%)	GBM T98G, GBM LN-18 e GBM U87MG	BcH e BcS (10–100 µg/mL) e PPE30 (30 mg/mL)	Efeito sinérgico da PPE associada a BcH ou BcS, com efeito antiploriferativo e indução de apoptose e necrose em ambos os extratos e ambas as linhagens.	Moskwa, J., et al. 2020.
Extrato etanólico Própolis (EEP) da Polônia + extrato de <i>Hypericum perforatum</i> (HPE)	Não relatado.	GBM U-87 MG	EEP (30 µg/ml) HPE 1.56-100 µg/ml	A associação gerou efeito citotóxico tempo e dose dependente, aumento da permeabilização da membrana mitocondrial, diminuição da expressão de MMP9 e MMP2 e aumento da atividade antimigratória, o efeito antiploriferativo foi aumentado com a associação	Borawska, M. H., 2016.

				de EEP (30 µg/ml) e HPE (6.25 µg/ml) e foram relatadas alterações morfológicas.	
Extrato etanólico da própolis do Líbano	Ácido ferúlico, ácido cafeico, crisina, rutina, quercertina, apigenina, kaempferol, pinocembrina e galangina, ácido benzóico, ácido ferúlico, ácido hidrocinâmico, ácido cinâmico entre outros.	GBM U251	30-90 µg/ml	Efeito citotóxico nas frações etanólicas e hexânicas.	Noureddine a, H., et al. 2017.
Extrato etanólico da própolis do Brasil	Ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido umbélico, ácido p-cumárico, genisteína, kaempferol, catequina entre outros.	GBM SF–295	0,09-50 µg/mL	Efeito citotóxico.	Mendonça, I. C G., et al, 2015.
Extrato etanólico da própolis da abelha Tubi-bee (<i>Scaptotrigona</i> sp) + TMZ - Brasil	Não relatado	GBM U251, GBM U343	1-2 mg/mL de própolis + 50 µM de TMZ.	Efeito antiploriferativo nas duas linhagens, associado ao TMZ potencializou o efeito, com ação dose-dependente em GBM U342.	Borges, K. S., et al, 2011.
Extrato etanólico da própolis de <i>Apis mellifera</i> da Polônia (EEP) + TMZ	Não relatado.	GBM U87MG	EEP (10-100 µM + TMZ (20 µM)	Redução da viabilidade dose e tempo dependente aumentada com a associação, sinalização de NF-κB reduzida em 40%.	Markiewicz-Żukowska, R. et al., 2013
Artepillin C (Brasil)	Artepillin C	GBM U-87 MG	1-500 µM	Efeito citotóxico pH-dependente (6.0–7.4), indução de autofagia e alteração da fluidez da membrana e potencial reorganização.	Pazin, W. M., et al. 2023.

Fonte: autora.

3.1 Ensaios *in vitro*

Moskwa, 2022, demonstrou o efeito de própolis da Polônia (PPE) e da Nova Zelândia (MPE) em três linhagens celulares glioblastoma (T98G e LN-18). Foi encontrado forte ação sobre viabilidade das células (principalmente após 24h de tratamento) e efeitos antiproliferativos. Além disso, através do ensaio scratch, foi mostrado que PPE e MPE inibem a migração celular e induziram apoptose em cada linhagem de células de glioblastoma (LN-18, T98G).

O extrato de própolis polonesa (PPE 30 µg/mL) associado ao extrato de *Bacopa monnieri* (BcH 50 µg/mL) apresentou inibição da viabilidade das linhagens celulares de glioblastoma (células T98G, LN-18 e U87MG) significativamente maior do que a desses dois extratos separadamente, também foi relatada um aumento na quantidade de células em apoptose precoce pela parada do ciclo celular. No ensaio de incorporação de [3H]-timidina, a combinação de PPE30 e BcH50 foi mais poderosa na inibição da proliferação do que utilizando os extratos separadamente (Moskwa, 2020).

Borawska (2016) demonstrou que a combinação de extrato etanólico de própolis polonesa e extrato etanólico de *H. perforatum* fresco cortado provou a capacidade de reduzir a invasividade de células de glioma por meio da inibição da secreção de MMP2 e MMP9 e supressão da migração celular. Ele tem um efeito antiproliferativo mais potente na linhagem de células de glioma U87MG em comparação ao uso de própolis e *H. perforatum* separadamente.

O estudo de Nouredine (2017) mostrou que o extrato etanólico da própolis libanesa induziu um aumento na fração SubG0 em células de glioblastoma (U251). Este aumento em SubG0 pode estar relacionado a apoptose precoce e tardia, bem como necrose.

A potencialização da atividade anticâncer da temozolomida pelo extrato etanólico de própolis polonesa foi relatada por Markiewicz-Żukowska (2013), provada pela inibição do crescimento de células de glioblastoma em comparação a esses dois agentes usados separadamente.

O extrato etanólico da própolis de Aydin, uma cidade da Turquia, apesar de não apresentar efeito significativo na viabilidade celular, desregulou nove miRNAs significativamente em células de glioblastoma da linhagem U87MG (Yilmaz, 2022). MicroRNAs são moléculas de RNA não codificantes que regulam a expressão gênica ao direcionar sequências complementares no RNA mensageiro (mRNA) e causar degradação do mRNA ou supressão do processo de tradução (Ordóñez-Rubiano, 2024).

Os miRNAs regulam as diferentes vias de sinalização FOXO, PI3K/AKT, TP53, MAPK, WNT e NOTCH. As análises de interação de miRNAs-vias de miRNAs significativamente alteradas estão associados à progressão do glioma, prognóstico ruim, resistência à terapia, invasão e metástase. O miRNA mais forte aumentado é o miR-424-5p, que é um miR supressor de tumor no glioma (Yilmaz, 2022).

A própolis vermelha brasileira, no extrato etanólico e hexânico, apresentou um forte efeito inibitório no crescimento celular em glioblastoma (U251 e U343) embora não gerou apoptose, demonstrando uma ação citostática (Borges, 2011).

Em conjunto, os resultados reforçam o potencial quimioterápico da própolis, independentemente de sua origem, mesmo levando em consideração a composição química predominante variante entre os estudos. Esses achados destacam a versatilidade dos extratos de própolis como promissores agentes na terapia antitumoral, mas também ressaltam a necessidade de estudos adicionais para validar sua aplicabilidade clínica e elucidar as vias moleculares envolvidas e interação entre a variabilidade de componentes no microambiente tumoral.

3.2 Principais constituintes e mecanismos de ação

O fenetil éster do ácido cafeico (CAPE) foi retratado em vários estudos, segundo Moskwa, J., et al. o CAPE inibe o NF- κ B e aumentou a via extrínseca de apoptose em células cancerígenas induzidas pela estimulação do receptor TRAIL e Faz (Moskwa, 2022).

A crisina mostra atividade antiproliferativa contra outras linhagens de câncer para apoptose induzida por TNF- α . A crisina induz apoptose em células cancerígenas pela ativação de caspases e supressão de proteínas antiapoptóticas, como IAP, c-FLIP, via de sinalização PI3K/Akt, inibição da atividade de IKK e NF- κ B (Moskwa, 2022).

A luteolina, componente também presente no mel e nas ceras de abelhas, induziu apoptose de células GBM aumentando espécies reativas de oxigênio, ativando o estresse do retículo endoplasmático e causando disfunção mitocondrial. (Zhu, M, 2024)

O ácido ferúlico produziu seu efeito anticâncer atuando de forma concertada para aumentar a sensibilidade das células cancerígenas aos compostos anticâncer originais. É importante ressaltar que nestes estudos publicados o efeito antiproliferativo do ácido ferúlico e da rutina foi observado apenas em concentrações extremamente altas que variaram entre 100 μ M a 1000 μ M. (Borges, 2011).

Na própolis libanesa, descobriu-se que a galangina medeia a atividade anticâncer por meio de múltiplas vias de sinalização. O efeito da galangina potencializou a citotoxicidade das

células cancerígenas ao ativar a adenosina monofosfato quinase (AMPK), uma enzima ligada à homeostase energética (Noureddine, 2017).

Outros flavonoides como naringina, quercetina, genisteína, epigallocatequina resveratrol, curcumina kaemferol, pincembrina e galangina ou seus metabólitos, existentes tanto no extrato bruto etanólico quanto na fração hexânica da maioria dos extratos de própolis, também foram citados como possíveis agentes farmacologicamente ativos com atividade antitumoral ou com potencial de agir sinergeticamente.

4 CONCLUSÕES

Os resultados dessa revisão evidenciam o papel promissor da própolis e dos seus compostos bioativos na terapia antitumoral de glioblastoma. É necessário elucidar os mecanismos moleculares da própolis e interações de seus componentes no microambiente tumoral. A revisão destaca a importância de intensificar as pesquisas sobre a própolis, com ênfase na padronização dos extratos e em ensaios clínicos. Considerando o crescente interesse por terapias naturais e a necessidade de alternativas mais eficazes e com menos efeitos colaterais, a continuidade das investigações sobre a própolis pode representar um avanço significativo no tratamento oncológico, especialmente no contexto do glioblastoma multiforme.

5 REFERÊNCIAS

- Aso, K., Kanno, S., Tadano, T., Satoh, S., Ishikawa, M. Inhibitory effect of propolis on the growth of human leukemia U937. **Biological & pharmaceutical bulletin**, 2004. doi: 10.1248/bpb.27.727.
- Blakstad H., et al. Survival in a consecutive series of 467 glioblastoma patients: association with prognostic factors and treatment at recurrence at two independent institutions. **PLoS ONE**. 2023.
- Braakhuis, A. Evidências sobre os benefícios à saúde do própolis suplementar. **Nutrients**, 2019, v. 11, n. 11, p. 2705.
- Borawska, M. H., et al. Anti-proliferative and anti-migration effects of Polish propolis combined with *Hypericum perforatum* L. on glioblastoma multiforme cell line U87MG. **BMC complementary and alternative medicine**, 2016, v. 16, p. 367.
- Borges, K. S. et al. Antiproliferative effects of tubi-bee propolis in glioblastoma cell lines. **Genetics and Molecular Biology**, 2011, v. 34, n. 2, p. 310-314,
- Yilmaz, U. C., et al. “Propolis Extract Regulates microRNA Expression in Glioblastoma and Brain Cancer Stem Cells.” **Anticancer Agents Med Chem**, 2022, v. 22,2, p. 378-389.
- Davis M. E. Glioblastoma: overview of disease and treatment. **Clin J Oncol Nurs**. 2016.
- Dias, T. A. O., Cout, D. S., Cardoso, E. J. R. Quality of life in glioblastoma after the introduction of temozolomide: A systematic review. **Research, Society and Development**, 2022.
- Instituto Nacional do Câncer (Brasil). **Câncer do sistema nervoso central** - Versão para Profissionais de Saúde. Brasília: INCA, 2025. Acesso em: março de 2025.
- Falcão, S. I., et. al. Improvement of the In Vitro Cytotoxic Effect on HT-29 Colon Cancer Cells by Combining 5-Fluorouacil and Fluphenazine with Green, Red or Brown Propolis. **Molecules**, 2023, Basel, Switzerland), v. 28(8), p. 3393.
- Ferlay, J. et. al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. **International journal of cancer**, 2021..
- Ferreira, J. M. **Própolis e geoprópolis verde do semiárido do brasil: caracterização química, origem botânica e atividade antioxidante**. Tese (Doutorado em Ciência Animal), Universidade Federal Rural do Semi Árido, Natal, 2019.
- Frión-Herrera, Y., Díaz-García, A., Ruiz-Fuentes, J., Rodríguez-Sánchez, H., Sforcin, J. M. Brazilian green propolis induced apoptosis in human lung cancer A549 cells through mitochondrial-mediated pathway. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, 2015, v. 67(10), p. 1448–1456.
- Jiménez-Morales, J. M., et al. MicroRNA delivery systems in glioma therapy and perspectives: A systematic review. **Journal of Controlled Release**, 2022, v. 349, p. 712–730.

Kalia, A., Morya, S., Neumann, A. Saúde da colmeia: Potencial terapêutico da própolis - Uma revisão. **Journal of Food Bioactives**, 2022, v. 18, p. 77 – 84.

Kasote, D., Bankova, V., Viljoen, A. M.. Própolis: Diversidade química e desafios no controle de qualidade. **Phytochemistry Reviews**, 2022, v. 21 (6), p. 1887 – 1911.

Kolc, C. S. M. **Composição química de própolis amarela do Mato Grosso do Sul: comparação com os tipos de própolis verde, vermelha e marrom**. 138p. Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Estadual do CentroOeste. Guarapuava, 2014.

Kyani A., et al. Discovery and mechanistic elucidation of a class of protein disulfide isomerase inhibitors for the treatment of glioblastoma. **ChemMedChem**. 2018, v. 13, p. 164 – 177.

Ma, R., Taphoorn, M. J. B., Plaha, P. Avanços no tratamento do glioblastoma. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2021, v. 92, p. 1103–1111.

Markiewicz-Żukowska, R., Borawska, M. H., Fiedorowicz, A., Naliwajko, S. K., Sawicka, D., Car, H. Propolis changes the anticancer activity of temozolomide in U87MG human glioblastoma cell line. **BMC complementary and alternative medicine**, 2013.

Mendonça, I. C. G., Porto, I. C. C. d. M., do Nascimento, T. G. et al. Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. **BMC Complement Altern Med**, 2015, v. 15.

Misir, S., Aliyazicioglu, Y., Demir, S., Turan, I., Hepokur, C. Effect of Turkish Propolis on miRNA Expression, Cell Cycle, and Apoptosis in Human Breast Cancer (MCF-7) Cells. **Nutrition and cancer**, 2020, v. 72(1), p. 133–145.

Moskwa, J., et al. Polish and New Zealand Propolis as Sources of Antioxidant Compounds Inhibit Glioblastoma (T98G, LN-18) Cell Lines and Astrocytoma Cells Derived from Patient. **Antioxidants** (Basel, Switzerland), 2022 v. 11(7), p. 1305.

Moskwa, J., Naliwajko, S.K., Markiewicz-Żukowska, R. et al. Chemical composition of Polish propolis and its antiproliferative effect in combination with Bacopa monnieri on glioblastoma cell lines. **Sci Rep** 2020, v. 10.

Nandeesh B. N., Naskar S., Shashtri A.H., Arivazhagan A., Santosh V. Recurrent glioblastomas exhibit higher expression of biomarkers with stemlike properties. **J Neurosci Rural Pract**. 2018, v. 09, p. 086–91.

Noureddine, H., et al. Chemical characterization and cytotoxic activity evaluation of Lebanese propolis. **Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie**, 2017, v. 95, p. 298–307.

Ordóñez-Rubiano, E. G., et al. The potential of miRNA-based approaches in glioblastoma: An update in current advances and future perspectives. **Current research in pharmacology and drug discovery**, 2024, v. 7.

Pazin, W. M., et al.. pH-Dependence Cytotoxicity Evaluation of Artepillin C against **Tumor Cells**. **Life**, 2023.

Pandit, R., Chen, L., Götz, J. A barreira hematoencefálica: Fisiologia e estratégias para administração de medicamentos. **Adv. Drug Deliv. Rev**, 2020.

Pellati, F., et al. HPLC-DAD and HPLC-ESI-MS/MS methods for metabolite profiling of propolis extracts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, 2011.

Pereira, F. A. N., et al. Use of Stingless Bee Propolis and Geopropolis against Cancer-A Literature Review of Preclinical Studies. **Pharmaceuticals** (Basel, Switzerland), 2021, v. 14(11), p. 1161.

Pla, Luis et al. A gated material as immunosensor for in-tissue detection of IDH1-R132H mutation in gliomas. **Sensors and Actuators B: Chemical**, 2021, v. 345, p. 130406.

Salatino, A., et al. Origin and chemical variation of brazilian própolis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2025, v. 2, p. 33-38.

Salim, E. I., et. al. Antitumoral and Antioxidant Potential of Egyptian Propolis Against the PC3 Prostate Cancer Cell Line. **Asian Pacific journal of cancer prevention**, 2015, v. 16(17), p. 7641–7651.

Turnquist C., Harris B. T., Harris C. C. Radiation-induced brain injury: current concepts and therapeutic strategies targeting neuroinflammation. **Neurooncol Adv.** 2020.

Vasilaki, A., et al. A natural approach in food preservation: Propolis extract as sorbate alternative in non-carbonated beverage. **Food Chemistry**, 2019, v. 298, p. 125080.

Vieira, J. C. S., et al. COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA PRÓPOLIS E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA. Vida em evolução explorando as ciências biológicas **Atena Editora**, 2024, v. 2, p. 54-64.

Wang, D., Wang, C., Wang, L., Chen, Y. Uma revisão abrangente na melhoria da administração de agentes quimioterápicos de pequenas moléculas superando as barreiras hematoencefálicas/tumores cerebrais para o tratamento de glioblastoma. **Drug Deliv.** 2019, v. 26, p. 551–565.

Walsh, K.M., et al. Influence of countylevel geographic/ancestral origin on glioma incidence and outcomes in US Hispanics. **Neurooncology**. 2023; v. 25(2), p. 398-406.

Wirshing, H., Weller, M. Glioblastoma. Malignant Brain Tumors: State-of-the-Art Treatment. **Handbook of clinical neurology**. 2017, p. 265-288.

White, J., White, M. P., Wickremesekera, A., Peng, L., Gray, C. The tumour microenvironment, treatment resistance and recurrence in glioblastoma. **Journal of Translational Medicine**, 2024, v. 22(1), p. 540.

Wu, W., et al. Glioblastoma multiforme (GBM): An overview of current therapies and mechanisms of resistance. **Pharmacological Research**, 2021, v. 171, p. 105780.

Yang, K., Wu, Z., Zhang, H., et al. Terapia direcionada ao glioma: insights sobre o futuro das abordagens moleculares. **Mol Cancer**, 2022, v. 21, p. 39.

Yilmaz, C. U., et al. Propolis Extract Regulates microRNA Expression in Glioblastoma and Brain Cancer Stem Cells. **Anti-cancer agents in medicinal chemistry**, 2022, v. 22,2, p. 378-389.

Zulhendri, F., et al. Honey Bee Products: Preclinical and Clinical Studies of Their Anti-inflammatory and Immunomodulatory Properties. **Frontiers in Immunology**, 2022, v. 12, p. 876223.

Zhu, Y., Kim, S. N., Chen, Z. R., Will, R., Zhong, R. D., Dammann, P., Sure, U. PDCD10 Is a Key Player in TMZ-Resistance and Tumor Cell Regrowth: Insights into Its Underlying Mechanism in Glioblastoma Cells. **Cells**, 2024, v. 13(17), p. 1442.