



AVALIAÇÃO DA PRÓPOLIS COMO UM AGENTE TERAPÊUTICO PARA A DOENÇA DE PARKINSON

João Vitor Pereira de Sousa Costa¹, Laura Blessing Silva¹, Suellen Gabrielle Rauber¹,
Natália de Fátima Gonçalves Amâncio²

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é caracterizada pela destruição gradual e mais efetiva das células nervosas dopaminérgicas do sistema nervoso central, o que influencia as emoções, o humor e o sistema motor. Em sua maioria, os fármacos utilizados para tratar a DP acarretam em efeitos colaterais prejudiciais aos portadores da doença. Diante desse cenário, o presente artigo tem como objetivo avaliar o potencial terapêutico da própolis na DP, um produto natural utilizado a séculos na medicina popular e com muitas propriedades medicinais. A importância do estudo fica evidenciada diante o aumento da expectativa de vida mundial, pois o envelhecimento é o fator de risco mais expressivo para a DP, somando-se ao fato da enfermidade não ter uma cura e deteriorar gradativamente a qualidade de vida de seus portadores. A partir deste propósito, foi realizado uma revisão exploratória e integrativa de literatura por meio da estratégia PICO. Foram selecionados 23 artigos para análise final após um levantamento bibliográfico dos últimos 10 anos, nas principais bases de dados. Para tanto, iniciou-se o estudo com a análise da etiologia multifatorial e epidemiológica da DP, que pode estar relacionada ao estresse oxidativo, a neuroinflamação e as anormalidades mitocondrial. Em seguida, foi realizada uma breve descrição do tratamento tradicional da DP e das propriedades farmacológicas da própolis, além da descrição dos seus principais elementos terapêuticos, como os flavonoides (CAPE e crisina). Em suma, a própolis diminuiu a perda neuronal, minimizou reiteradamente a expressão de marcadores inflamatórios, atuou como antioxidante e aprimorou os escores motores/cognitivos dos animais. Agrega-se a essas propriedades, a capacidade neuroprotetora contra a excitotoxicidade e a formação de cicatrizes gliais que impedem a reconexão dos axônios. Com as informações obtidas, constatou-se que a própolis é um potencial agente terapêutico para a DP, visando preencher as lacunas que os atuais fármacos destinados a essa função não contemplam, por exemplo a perda de peso e os sintomas cardiovasculares e não motores.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Neuroinflamação; Neuroproteção; Própolis.

¹ Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

² Docentes do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

EVALUATION OF PROPOLIS AS A THERAPEUTIC AGENT FOR PARKINSON'S DISEASE

ABSTRACT

Parkinson's Disease (PD) is characterized by the gradual and more effective destruction of dopaminergic nerve cells in the central nervous system, which influences emotions, mood and the motor system. Most of the drugs used to treat PD result in side effects that are harmful to people with the disease. Given this scenario, this article aims to evaluate the therapeutic potential of propolis in PD, a natural product used for centuries in popular medicine and with many medicinal properties. The importance of the study is highlighted by the increase in life expectancy worldwide, as aging is the most significant risk factor for PD, adding to the fact that the disease does not have a cure and gradually deteriorates the quality of life of its sufferers. . For this purpose, an exploratory and integrative literature review was carried out using the PICO strategy. 23 articles were selected for final analysis after a bibliographic survey of the last 10 years, in the main databases. To this end, the study began with the analysis of the multifactorial and epidemiological etiology of PD, which may be related to oxidative stress, neuroinflammation and mitochondrial abnormalities. Next, a brief description of the traditional treatment of PD and the pharmacological properties of propolis was provided, in addition to a description of its main therapeutic elements, such as flavonoids (CAPE and chrysin). In short, propolis reduced neuronal loss, repeatedly minimized the expression of inflammatory markers, acted as an antioxidant and improved the animals' motor/cognitive scores. Added to these properties is the neuroprotective capacity against excitotoxicity and the formation of glial scars that prevent the reconnection of axons. With the information obtained, it was found that propolis is a potential therapeutic agent for PD, aiming to fill the gaps that current drugs intended for this function do not cover, for example weight loss and cardiovascular and non-motor symptoms.

Keywords: Parkinson's disease; Neuroinflammation; Neuroprotection; Propolis.

Instituição afiliada – 1- Discente do curso de Medicina do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM). 2- Docentes do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM).

Dados da publicação: Artigo recebido em 06 de Novembro e publicado em 16 de Dezembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n5p5629-5649>

Autor correspondente: João Vitor Pereira de Sousa Costa joaovpsc17@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

“An essay on the shaking palsy”³ é o nome designado pelo farmacêutico e médico James Parkinson ao seu estudo com seis participantes que compartilhavam de desvios motores similares, identificados por movimentos involuntários trêmulos, fraqueza muscular com alterações posturais e de marcha. Com isso, sem precedentes na história, Parkinson descreveu como paralisia agitante o que mais tarde foi intitulado por William Rutherford como a Doença de Parkinson (DP), terminologia esta que se tornou conhecida socialmente pelas ações de Jean-Martin Charcot, em 1880 (GONÇALVES, 2019). Além disso, Charcot apresentou contribuições para a caracterização da doença ao discorrer sobre os quatro sinais cardinais que a compõe: tremor, bradicinesia, rigidez muscular e ataxia.

Em seguida, de acordo com Couto e Soares (2022), a DP sobressai entre as patologias crônico-degenerativas pelo seu grau de acometimento de indivíduos idosos, perdendo apenas para a doença de Alzheimer no ranking geral. A DP é caracterizada pela destruição gradual e mais efetiva das células nervosas dopaminérgicas do sistema nervoso central, em uma região denominada como substância negra parte compacta (SNpc), logo, não há liberação do neurotransmissor dopamina que influencia nossas emoções, aprendizado, humor e sistema motor (SANTOS, 2018). Com isso, na DP a rede neural dos núcleos de base (NB) é degenerada, ou seja, as estruturas localizadas na base do cérebro encarregadas pelas funções motoras e não-motoras são acometidas progressivamente. (GONÇALVES, 2019)

Assim sendo, alguns sintomas podem ser identificados: instabilidade postural, tremor em repouso e rigidez, que são os distúrbios motores; como também, hipotensão, distúrbios do sono e constipação, que são as disfunções autonômicas relacionadas a baixa de serotonina e catecolaminas. Acinesia, déficits olfativos e distúrbios neuropsiquiátricos agregam as manifestações fisiológicas da DP, cuja etiologia não está completamente esclarecida, podendo ser relacionada com estresse oxidativo, neuroinflamação e anormalidades mitocondrial (MARQUES, 2016). Do ponto de vista evolutivo, segundo Couto e Soares (2022), o curso da doença é variável entre os

³ “Um ensaio sobre a paralisia trêmula.”



pacientes e pode levar a desordens cognitivas e demência em fases mais avançadas. Além disso, de acordo com Oliveira et al. (2022), os portadores da DP integram os grupos de riscos da COVID-19 na recém pandemia do novo Sars-Cov-2. Isto ocorre porque esses pacientes, em especial, podem manifestar quadros mais graves de pneumonia.

Partindo de outro ponto de vista, em sua maioria, os fármacos utilizados para tratar os distúrbios motores da DP acarretam efeitos colaterais prejudiciais ao panorama da doença. Logo, o surgimento de novos agentes terapêuticos para os sintomas motores e não-motores da DP é primordial. Nesse prisma, a própolis vem ganhando destaque em diversos estudos por suas propriedades neuroprotetoras, cardioprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias, antissépticas, antitumorais e antiapoptóticas, como demonstrado por Gonçalves (2019) em sua dissertação. A própolis é uma mistura de substâncias resinosas e balsâmicas, ceras, óleos essenciais e grãos de pólen, sendo constituída por muitos flavonoides e ácidos cafeico (CAPE), p-cumarico e trans-cinâmico. (REIS et al., 2019; GONÇAVES, 2019; ZAITONE et al., 2018)

Ademais, infere-se que em quadros degenerativos, como a DP, o envelhecimento é o fator de risco mais expressivo. Outro dado relevante é que a expectativa de vida mundial está se elevando substancialmente. Por isso, como elucidado por Couto e Soares (2022), aproximadamente 1% da população acima de 65 anos é atingida pela DP, número que tem potencial para abranger 8 milhões ou mais de pessoas em 2030.

Outrossim, Yamane e seus colaboradores (2022) confirmam ser verídico que nessa interrelação a qualidade de vida é amplamente deteriorada, principalmente por fatores exaustivos como a depressão. Logo, é válido ressaltar que os sistemas de saúde enfrentam diversos entraves nessa situação, já que, os pacientes necessitam de cuidados e terapias específicas para superar os impactos das suas limitações funcionais (NUNES; ALVAREZ; VALCARENGHI, 2022). Então, levando tudo isto em consideração e tomando conhecimento de que o diagnóstico da DP é uma experiência que transforma a vida do enfermo e também de seus familiares e cuidadores, essa pesquisa se faz grandemente necessária.

Portanto, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre o potencial terapêutico da própolis na DP, um produto natural



utilizado a séculos na medicina popular e com uma série de propriedades medicinais e efeitos benéficos não só na promoção de saúde, como também no tratamento de doenças. Logo, entende-se a própolis como uma terapia complementar à tradicional, com o intuito de evitar ou desacelerar o desenvolvimento da DP e sua sintomatologia, reduzindo ao máximo os efeitos colaterais prejudiciais ao paciente.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste de uma pesquisa realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados e dos dados a serem coletados em base de pesquisa pública; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa e interpretação dos dados públicos e 6) apresentação da revisão e da discussão das informações públicas coletadas.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “A própolis possui alguma importância significativa no tratamento terapêutico da Doença de Parkinson (DP), reduzindo a degeneração de neurônios dopaminérgicos, quando comparada com o tratamento convencional?” Nela, observa-se o P: Pacientes com DP; I: Tratamento usando a própolis; C Tratamento convencional; O: Neuroproteção.

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde, desenvolvido a partir do Medical Subject Headings da U.S. National Library of Medicine, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados nos idiomas português e inglês foram: “parkinson and propolis and degeneração”, “parkinson and propolis and neuroproteção”, “parkinson and propolis and ação inflamatória”, “Parkinson and própolis”. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” “not”. Nas bases selecionou-se os seguintes filtros: últimos 5 anos inicialmente, depois a pesquisa foi expandida para os últimos 10 anos para complementar alguns tópicos.



Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO), National Library of Medicine (PubMed), EbscoHost, Google Scholar.

A busca foi realizada no mês de setembro de 2023. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês e em português, publicados nos últimos 15 anos (2008 a 2023), que abordassem o tema pesquisado e que estivessem disponíveis eletronicamente em seu formato integral, foram excluídos os artigos que não obedeceram aos critérios de inclusão.

Após a etapa de levantamento das publicações, encontrou-se 29 artigos, dos quais foram realizados a leitura dos títulos e resumos das publicações, considerando os critérios de inclusão e exclusão supracitados. Em seguida, realizou a leitura na íntegra das publicações, atentando-se novamente aos critérios de inclusão e exclusão, sendo que 8 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Foram selecionados 25 artigos para análise final e construção da revisão. Posteriormente a seleção dos artigos, realizou um fichamento das obras selecionadas a fim de selecionar a coleta e análise dos dados.

Para acrescentar a discussão foi utilizado a última atualização disponível quanto ao Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson, além disso foram coletados dados do Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) e Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (Datasus), no endereço eletrônico (<http://www.datasus.gov.br>) correspondentes a todos os municípios do país no período de 1996 a 2023.

RESULTADOS

A **Tabela 1** sintetiza os principais artigos e diretrizes que foram utilizados na presente revisão de literatura, contendo informações relevantes sobre os mesmos, como os autores do estudo, o ano de publicação, o título e os achados relevantes.

Tabela 1 – Visão geral dos estudos incluídos nessa revisão sistemática sobre o consumo de suplementos alimentares.

Autor e Ano	Título	Achados principais
1. MARQUES, 2016	Avaliação do efeito neuroprotetor do extrato hidroetanólico de própolis vermelha em modelo animal para estudo da doença de Parkinson	Extrato hidroalcoólico de própolis vermelha → estratégia terapêutica na DP.
2. OLIVEIRA, 2016	Efeito neuroprotetor da formononetina em modelo animal para estudo da doença de Parkinson	Atividade neuroprotetora da formononetina em modelo experimental da DP.
3. BRASIL, 2017	Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson	Critérios clínicos para diagnóstico da DP, positivos, negativos e necessários.
4. SANTOS, 2018	Avaliação do efeito do tratamento com o extrato de passiflora alata no modelo animal de doença de Parkinson induzido por 6-hidroxi-dopamina.	O extrato hidroalcoólico das folhas de Passiflora alata → efeito neuroprotetor.
5. WANG <i>et al.</i> , 2018	Connection between Systemic Inflammation and Neuroinflammation Underlies Neuroprotective Mechanism of Several Phytochemicals in Neurodegenerative Diseases	Própolis → anti-inflamatório, antioxidante, anticancerígeno e citostático.
6. ZAITONE <i>et al.</i> , 2018	Application of principal components analysis to 1H-NMR data obtained from propolis samples of different geographical origin	Ácido cafeico → atividade neuroprotetora, ↓ inflamação, melhoras na atividade locomotora no modelo retenona de DP.
7. CABREIRA; MASSANO (2019)	Parkinson's Disease: Clinical Review and Update	Tratamento: ↑ qualidade de vida; levodopa



8. GONÇALVES, 2019 Avaliação dos efeitos da própolis nos parâmetros cardíacos e na morte dos neurônios dopaminérgicos no modelo de parkinsonismo induzido pela 6-hidroxi dopamina Efeito cardioprotetor, neuroprotetor e modulador do peso da própolis no modelo de parkinsonismo induzido pela injeção bilateral de 6-OHDA.
9. AMIRA, KUNUGI, 2020 Apitherapy for Parkinson's disease: A focus on the effects of propolis and royal jelly Os elementos terapêuticos da própolis podem neutralizar o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a disfunção mitocondrial.
10. GONÇALVES *et al.*, 2020 Propolis as a Potential Disease-Modifying Strategy in Parkinson's disease: Cardioprotective and Neuroprotective Effects in the 6-OHDA Rat Model Própolis verde brasileira → efeitos neuroprotetores e cardioprotetores no modelo 6-OHDA bilateral de DP.
11. TURAN *et al.*, 2020 Evaluation of the neuroprotective potential of caffeic acid phenethyl ester in a cellular model of Parkinson's disease Éster fenetílico do CAPE → efeito neuroprotetor contra a neurotoxicidade induzida por 6-OHDA em animais.
12. BALAHA *et al.*, 2021 CAPE and Neuroprotection: A Review CAPE → ↑ nível de dopamina estriatal, ↓ a carga inflamatória suprimindo as células da micróglia.
13. GORACY, BIL, MACHACZKA, 2021 Chrysin: Perspectives on Contemporary Status and Future Possibilities as Pro-Health Agent Crisina possui atividade neuroprotetora → doenças neurodegenerativas
14. KULKARNI *et al.*, 2021 Potencial Neuroprotetor do Éster Fenetílico do Ácido Cafeico (CAPE) em Distúrbios do SNC: Insights Mecanísticos e Terapêuticos CAPE ☐ Redução de déficits motores e de inflamação.
15. SANTOS *et al.*, 2021 Potencial terapêutico da própolis em distúrbios neuropsiquiátricos: uma revisão da literatura Suplementação de própolis → capacidade neuroprotetora.



16. SONER *et al.*, Neuroprotective Effect of Efeito neuroprotetor do CAPE
2021 Intrastratial Caffaic Acid no modelo de DP induzido por Phenethyl Ester Treatment in 6-6-OHDA.
OH Dopamine Model of Parkinson's Disease in Rats.
17. SOUZA *et al.*, Perfil sociodemográfico, clínico Análise de pacientes no estágio
2021 e funcional de idosos com I a III da Doença de Parkinson, Doença de Parkinson. com predominância em mulheres e início a doença antes dos 59 até 75 anos.
18. ZULHENDRI, Can Propolis Be a Useful Própolis → ↓ perda neuronal,
PERERA, TANDEAN, Adjuvant in Brain and ↓ expressão de marcadores
2021 Neurological Disorders and Injuries? A status antioxidante, e Systematic Scoping Review of melhorou os escores the Latest Experimental Evidence motores/cognitivos dos animais.
19. VASCONCELLO; Hospitalization and mortality Internação → ↑ 60 e 79 anos
RIZZOTTO; from Parkinson's Disease in com predomínio no sexo
TAGLIETTI, 2023 Brazil masculino. ↑ casos = ↑ custo. from 2008 to 2020
20. FERREIRA; The medicinal use of Canabinóides: efeito
ECKERT; SÉLERI; Cannabissativain the treatment neuromodulador,
FERREIRA, 2023 of Parkinson's Disease neuroprotetivo e antidiscinético.

Fonte: autoria própria, 2023.

A **Tabela 2** apresenta quantos óbitos por ocorrência aconteceram no período de 1996 a 2021 pela Doença de Parkinson no Brasil.

Tabela 2 – Óbitos por Ocorrência pela Doença de Parkinson

Doença de Parkinson	Óbitos por Ocorrência
Doença de Parkinson	64658
Total	64658

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM, 2023.

A **Tabela 3** apresenta a divisão dos óbitos por raça, de 1996 a 2021 pela Doença de Parkinson no Brasil.

Tabela 3 - Óbitos por Cor/raça pela Doença de Parkinson.

Cor/raça	Doença de Parkinson	Total
Branca	47489	47489
Preta	1924	1924



Amarela	614	614
Parda	10527	10527
Indígena	42	42
Ignorado	4062	4062
Total	64658	64658

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

A **Tabela 4** apresenta a divisão por sexo do número de óbitos de 1996 a 2021 pela Doença de Parkinson no Brasil.

Tabela 4 - Óbitos por Sexo pela Doença de Parkinson.

Sexo	Doença de Parkinson	Total
Masculino	35623	35623
Feminino	29024	29024
Ignorado	11	11
Total	64658	64658

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

A **Tabela 5** apresenta a divisão por faixa etária entre o número total de óbitos de 1996 a 2021 pela Doença de Parkinson no Brasil.

Tabela 5 – Óbitos por Faixa Etária pela Doença de Parkinson.

Faixa Etária	Doença de Parkinson	Total
10 a 14 anos	1	1
20 a 29 anos	16	16
30 a 39 anos	34	34
40 a 49 anos	258	258
50 a 59 anos	1354	1354
60 a 69 anos	6282	6282
70 a 79 anos	20991	20991
80 anos e mais	35716	35716
Idade ignorada	6	6
Total	64658	64658

Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

A **Tabela 6** apresenta os números de internações de 1996 a 2021 pela Doença de Parkinson no Brasil.

Tabela 6 – Internações pela Doença de Parkinson

Doença de Parkinson	Internações
Doenças do sistema nervoso	13894



Doença de Parkinson	13894
Total	13894

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

A **Tabela 7** apresenta o valor total gasto por causa da Doença de Parkinson no período de janeiro de 2008 a agosto de 2023.

Tabela 7 – Valor total gasto com a Doença de Parkinson

Doença de Parkinson	Valor total
	41.978.132,0
Doenças do sistema nervoso	5
	41.978.132,0
Doença de Parkinson	5
	41.978.132,0
Total	5

Fonte: Ministério da Saúde - Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)

DISCUSSÃO

Entende-se que a DP é de etiologia multifatorial, isto é, deriva de vários fatores como a hereditariedade, o estilo de vida, nutricional, hormonal e psicossocial. De acordo com os dados obtidos através do Ministério da saúde pela plataforma DATASUS foram notificadas no país, no período de janeiro do ano de 1996 a agosto do ano de 2021, 13.894 casos de internações decorrentes da Doença de Parkinson, com um gasto total de 41.978.132,05 reais no período de 2008 a 2021. Os resultados encontrados por Vasconcellos; Rizzotto e Taglietti (2023), de aumento do custo relacionado com a tendência de aumento dos casos pela doença, e também o aumento das taxas de internação hospitalar que teve um aumento até 2020 com uma média de 875 internações por ano desde 2008, na faixa entre 60 e 79 anos representando 6166 casos nessa faixa etária na análise dos anos de 2008 até 2020, colaborando assim com os resultados analisados.

No Brasil, foram registradas ainda 64658 mortes no período de 1996 a 2021 (tabela 3) dentre esses, percebe-se alta prevalência de pessoas da raça branca (47489) e pardas (10527), os menores registros referentes a preta (1924), amarela (614) e indígenas (42) além de uma parcela considerável sem especificação (4062), logo as notificações mostram prevalência de óbitos de pessoas brancas e pardas.



O maior número de casos encontra-se a partir dos 50 anos de acordo com o Sistema de Informação de Mortalidade, colaborando com os dados encontrados associa-se o estudo de SOUZA *et al.*, (2021), realizado para determinar o perfil epidemiológico dos pacientes com DP, no qual observou-se a prevalência do aparecimento da doença antes dos 59 e até os 75 anos sem diferenciação entre sexos.

A maior frequência de óbitos é ainda relatada com prevalência em homens com um total de 35623, representando 55%. O estudo de Vasconcellos; Rizzotto e Taglietti (2023) descreve a maior prevalência em homens na faixa etária entre 60 e 79 anos, confirmando os dados do sistema público, porém na faixa etária maior que 80 anos teve um maior predomínio na população feminina.

De forma contrária aos dados apresentados, o estudo de SOUZA *et al.*, (2021), destacam o público feminino com idade entre 60 e 89 anos como prevalente (52%) em uma amostra de 50 pacientes em estudo realizado no Setor de Neurologia do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual de São Paulo (IAMSPE-SP), entre fevereiro e setembro de 2014.

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Parkinson aprovado em 2017 pelo Ministério da Saúde, a DP apresenta uma notável diversidade na evolução e gravidade dos sintomas entre os pacientes, e ainda não há um exame diagnóstico específico para essa condição. Os neurologistas que propuseram o protocolo concordam que o diagnóstico da DP envolve identificar sinais motores distintos, como tremor de repouso, bradicinesia, rigidez plástica e alterações posturais. Assim os critérios adotados pelo protocolo são do Banco de Cérebros da Sociedade de Parkinson do Reino Unido que são agora amplamente adotados.

O diagnóstico é então realizado clinicamente pela presença de bradicinesia como critério necessário e no mínimo três critérios de suporte positivo que incluem o início unilateral dos sintomas, a presença do característico tremor de repouso, a progressão contínua da doença ao longo do tempo, a persistência da assimetria nos sintomas, uma resposta positiva e favorável ao tratamento com levodopa, o desenvolvimento de discinesias induzidas por levodopa, uma resposta sustentada ao tratamento com levodopa por 5 anos ou mais, e uma evolução clínica que se estende por pelo menos 10 anos. (BRASIL, 2017)



Alem disso são critério negativos ao diagnóstico de DP os sinais sugestivos de outras formas de parkinsonismo como: história de acidente vascular cerebral (AVC) recorrente, trauma craniano grave, encefalite definida, crises oculogíricas, tratamento prévio com neurolépticos, remissão espontânea dos sintomas, quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos, paralisia supranuclear do olhar, sinais cerebelares, sinais autonômicos precoces, demência precoce, liberação piramidal com sinal de Babinski, presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante, resposta desfavorável a altas doses de levodopa, e exposição ao metilfeniltetrapiridínio (MPTP). (BRASIL,2017)

O tratamento da DP é clinicamente útil para melhorar a qualidade de vida dos portadores. Cabreira e Massano (2019), observaram a utilização da levodopa que estimula o cérebro, como um exemplo de métodos convencionais. Outros tipos de métodos de tratamento para a DP são os alternativos, Ferreira et al., (2023), verificaram evidências positivas no método de tratamento alternativo da Cannabis sativa, tendo efeito neuroprotetor, neuromodulador e antidiscinético, pois tem atuação dos receptores próprios no sistema nervoso central. Dentre os tratamentos alternativos temos a própolis.

Realizada a análise do perfil epidemiológico do portador da DP no Brasil, a forma de diagnóstico e os tratamentos, será discutido a interação da própolis na fisiopatologia da DP. Em vista disso, até o dado momento, a literatura aponta que a DP tem início na mucosa olfativa e no intestino após contato direto com toxinas e ingestão de patógenos. É válido elencar a α -sinucleína, composto que atua na destruição neuronal na DP, como um exemplar do que foi citado, já que, ela aparece nos nervos entéricos e nas células enteroendócrinas de pacientes com DP quase uma década antes dos sintomas motores e sinais neurológicos, estando associada aos sintomas gastrointestinais (GI) em 70 a 80% dos casos. (ALI; KUNUGI, 2020)

A própolis, cujas propriedades farmacológicas e cor dependem da sua fonte botânica, tem uma vasta composição química com mais de 300 compostos naturais e, segundo Ali e Kunugi (2020), seus elementos mais terapêuticos são flavonoides com grande potencial de anular radicais livres: o ácido cafeico (CAPE), a crisina (5,7-dihydroxiflavona) e a pinocembrina (PB). Com isso, diante da variedade composicional da própolis, sua atividade antioxidante resulta da qualidade da amostra de exsudato



vegetal usado na sua formação.

Em seguida, a própolis, em caráter complementar ou alternativo, configura-se como uma linha de pesquisa promissora no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos por causa da neuroproteção que proporciona. Em vista disso, a DP merece destaque pois seus tratamentos tradicionais consistem, majoritariamente, em terapias medicamentosas que elevam ou simulam a neurotransmissão dopaminérgica, contudo, este protocolo torna-se ineficaz com a evolução da doença. (SANTOS; LIMA, 2021). Além disso, esses fármacos não possuem nenhum efeito sobre todos os sintomas não motores e, ainda, alguns deles, como os sintomas gastrointestinais, interferem na ação da droga e alteram altamente a qualidade de vida dos pacientes, tornando necessário o desenvolvimento de novos planos para o manejo dos sintomas. (ALI; KUNUGI, 2020)

A crisina, além das propriedades neuroprotetoras, auxilia na manutenção da memória no processo de envelhecimento. De acordo com Stompor-Gorący, Bajek-Bil e Machaczka (2021), o envelhecimento cerebral é decorrente de inflamações e de um estresse oxidativo provenientes do acúmulo de D-galactose, ocasionando lesões nas células neuronais e perda de memória. Segundo os autores, a administração de crisina em um modelo animal com excesso de D-galactose reparou as modificações patológicas neuronais e amenizaram as deficiências de memória associadas ao envelhecimento. Essa propriedade é importante visto que o envelhecimento é um fator de risco para a DP.

A redução da autofagia, com conseqüente acúmulo de aglomerado de proteínas mal dobradas que interferem no equilíbrio funcional neuronal, juntamente com a degradação gradual da função mitocondrial e das enzimas de defesa antioxidante constituem os eventos do envelhecimento que acarreta nos distúrbios neurodegenerativos. Uma caracterização real desse processo, conforme Kulkarni e seus colaboradores (2021), é refletida nos 4% de casos de DP de início precoce (abaixo dos 50 anos) comparados com os 96% que compõe à categoria de início tardio.

Ademais, O CAPE, segundo Kulkarni e seus colaboradores (2021), expressa propriedades antioxidante, anti-inflamatória, antimitogênica e anticancerígena. Outrossim, esse composto hidrofóbico detém ação neuroprotetora nas culturas primárias tratadas com 6-hidroxidopamina (6-OHDA) de neurônios granulares



cerebelares e neurônios mesencefálicos rostrais, como também, eleva a viabilidade celular e diminui a produção de espécies de radicais livres, como superóxidos e peroxinitritos (WANG et al., 2018). Nesses estudos, o 6-OHDA é um composto orgânico sintético neurotóxico que danifica meticulosamente os neurônios dopaminérgicos no cérebro com o intuito de provocar a DP em animais de laboratório. (BALAHA; FILIPPIS; CATALDI; GIACOMO, 2021)

Kulkarni e seus colaboradores (2021), acrescentam que a neurotoxicidade e a morte celular suscitada pela 6-OHDA acontecem pela formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), liberação de citocromo c e posterior ativação da caspase-3. Em seus estudos, eles identificaram que o CAPE é capaz de bloquear a morte neuronal dopaminérgica e inibir a transição da permeabilidade mitocondrial, processo que faz a depleção de neurônios dopaminérgicos em ratos expostos ao 6-OHDA por meio da liberação do citocromo c e a ativação da caspase-3. Turan et al., (2020) ainda acrescentam que a CAPE protege o núcleo saudável das células contra a neurotoxicidade e os neurônios dos grânulos cerebelares da morte celular apoptótica induzida por 6-OHDA, em modelos animais.

Balaha et al. (2021), abordaram em sua discussão um estudo que relacionava o tratamento com CAPE e o aumento da expressão de proteínas que possuem função primordial no aumento do crescimento de neuritos e na formação de sinapses, dentre elas é cabível citar a proteína 43 associada ao crescimento (GAP-43), a sinaptofisina e a sinapsina I. Desse modo, os autores concluíram que a plasticidade sináptica deteriorada em doenças neurodegenerativas, como a DP, pode ser positivamente modulada pelo CAPE. (BALAHA et al., 2021)

Dando continuidade, no modelo parkinsoniano induzido por clorpirifós em camundongos e também no modelo induzido por rotenona, constatou-se uma melhora na atividade motora dos animais mediante a administração de CAPE. Esse achado é de suma importância para o tratamento dos sintomas debilitantes da DP, ressaltando o potencial do CAPE para a correção de déficits motores (KULKARNI et al., (2021). Paralelo a isso, por meio de um teste de campo aberto usado para avaliar o comportamento locomotor em modelos roedores das doenças de Parkinson e de Huntington, Soner et al., (2021) reafirmou a ideia acima ao encontrar uma melhora na atividade locomotora em testes de campo aberto, reforçando o efeito neuroprotetor do CAPE no modelo de



DP induzido por 6-OHDA.

Com efeito comparativo, Balaha et al., (2021), encontraram que, no modelo de camundongos parkinsonianos rotenona, o tratamento com CAPE reduziu a carga inflamatória através da supressão das células da micróglia e regulação negativa da expressão gênica de mediadores inflamatórios. Com isso, eles também concluíram que a exposição ao CAPE levou a uma melhora na atividade locomotora, além de elevar o número de neurônios sobreviventes. Outra pesquisa com modelo de camundongo rotenona de DP ratificou a neuroproteção do ácido cafeico da própolis com base no aumento da dopamina estriatal e no downregulation dos mediadores inflamatórios como COX-2, iNOS e NFκB. (ZAITONE et al., 2019). Já no modelo para DP induzida por clorpirifós, encontraram que o CAPE preveniu a neurodegeneração; enquanto que no modelo murino induzido por MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), o CAPE apenas atenuou a neurodegeneração dopaminérgica e a perda de dopamina.

Outro componente presente na própolis verde e que merece destaque é o ácido cinâmico, responsável por amenizar a perda de células nigroestriatais no modelo de camundongo 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) de DP. De forma complementar, os portadores da DP geralmente manifestam problemas cardiovasculares associados à neurodegeneração dopaminérgica e, interessante, a própolis é uma terapia natural com potencial para mitigar tanto a depleção de células centrais de dopamina, quanto a disfunção cardiovascular. Outrossim, pessoas com DP podem perder peso de forma não intencional por causa da piora da qualidade de vida e, curiosamente, em um estudo com ratos parkinsonianos, a própolis conseguiu reverter essa perda de peso significativa. (GONÇALVES et al., 2020)

Em suma, a própolis nos modelos de DP diminuiu a perda neuronal, minimizou reiteradamente a expressão de marcadores inflamatórios, atuou como antioxidante e aprimorou os escores motores/cognitivos dos animais (ZULHENDRI; PERERA; TANDEAN, 2021). Agrega-se a essas propriedades, através da suplementação de própolis, a capacidade neuroprotetora de seus elementos terapêuticos contra a excitotoxicidade e a formação de cicatrizes gliais que impedem a reconexão dos axônios (SANTOS; LIMA, 2021). Por fim, a administração intragástrica de própolis impede consideravelmente a atividade da acetilcolinesterase (AChE) no hipocampo de camundongos tratados com escopolamina, sinalizando que a própolis, por meio do



reflexo vagal, pode proteger a função cerebral. (WANG *et al.*, 2018)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse contexto, constata-se que a própolis é um potencial agente terapêutico para o tratamento da doença de Parkinson haja vista suas propriedades neuroprotetoras, cardioprotetoras, antioxidantes, anti-inflamatórias e antiapoptóticas. Todos os estudos e modelos de indução da DP em animais discutidos acima preconizam que os componentes da própolis – CAPE, PB, crisina, entre outros- podem neutralizar o estresse oxidativo, a neuroinflamação e a disfunção mitocondrial, resultando na mitigação do dano neuronal e melhora dos sintomas motores da DP.

Assim sendo, a própolis surge como uma promessa promissora para atuar de maneira sinérgica com o tratamento tradicional da DP, visando preencher as lacunas que os atuais fármacos destinados a essa função não contemplam, por exemplo a perda de peso e os sintomas cardiovasculares e não motores. Todavia, é importante o desenvolvimento de mais estudos e pesquisas nesta área com o intuito de aprimorar e adequar o efeito terapêutico obtido nos modelos animais para sua aplicação real.

REFERÊNCIAS

ALI, Amira Mohammed; KUNUGI, Hiroshi. Apitherapy for Parkinson's Disease: a focus on the effects of propolis and royal jelly. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2020, p. 1-18, 16 out. 2020. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/1727142>.

BALAHA, Marwa; FILIPPIS, Barbara de; CATALDI, Amelia; GIACOMO, Viviana di. CAPE and Neuroprotection: a review. **Biomolecules**, [S.L.], v. 11, n. 2, p. 176, 28 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biom11020176>.

BEN, Angela Jornada *et al.* **Resumo Clínico**: tremor e síndromes parkinsonianas. Tremor e síndromes parkinsonianas. 2016. TelessaúdeRS/UFRGS. Disponível em: https://www.ufrgs.br/telessauders/documentos/protocolos_resumos/neurologia_resumo_parkinson_TSRS.pdf. Acesso em: 13 out. 2022.

Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS (DATASUS); 2023. [acesso em 2023 novembro 27]. Disponível em: <http://datasus.saude.gov.br/datasus>.

Brasil. Ministério da Saúde, Departamento de Análise em Saúde e Vigilância das Doenças não transmissíveis. Painel de Monitoramento da Mortalidade CID-10. 2023.



[acesso em 2023 novembro 27]. Disponível em <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteu-dos/paineis-de-monitoramento/mortalidade/cid10/>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria conjunta nº10, de 31 de outubro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Parkinson. Diário oficial da União, Brasília, DF, 31 out. 2017

CABREIRA, Verónica; MASSANO, João. Doença de Parkinson: revisão clínica e atualização. **Acta Médica Portuguesa**, [S.L.], v. 32, n. 10, p. 661-670, 1 out. 2019. Ordem dos Medicos. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.11978>

COUTO, Alcimar Marcelo do; SOARES, Sonia Maria. Fatores associados à síndrome de fragilidade em idosos com doença de Parkinson. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 75, n. 4, p. 1-8, 26 abr. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2022-0096pt>.

FERREIRA, Julia Stanziola; ECKERT, Sara; SÉLERI, Romulo Lourenço; FERREIRA, Marina Stanziola. Uso medicinal da Cannabis sativa no tratamento da Doença de Parkinson. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 6, n. 4, p. 16280-16307, 3 ago. 2023. South Florida Publishing LLC. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv6n4-179>.

GONÇALVES, Valéria de Cassia. **Avaliação dos efeitos da própolis nos parâmetros cardíacos e na morte dos neurônios dopaminérgicos no modelo de parkinsonismo induzido pela 6-hidroxdopamina**. 2019. 74 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina, Departamento de Neurologia e Neurocirurgia, Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2019. Disponível em: <https://repositorio.unifesp.br/handle/11600/59784>. Acesso em: 13 out. 2022.

GONÇALVES, Valeria C. *et al.* Propolis as a Potential Disease-Modifying Strategy in Parkinson's disease: cardioprotective and neuroprotective effects in the 6-ohda rat model. **Nutrients**, [S.L.], v. 12, n. 6, p. 1551, 26 maio 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12061551>.

KULKARNI, Namrata Pramod; VAIDYA, Bhupesh; NARULA, Acharan S.; SHARMA, Shyam Sunder. Neuroprotective Potential of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) in CNS Disorders: mechanistic and therapeutic insights. **Current Neuropharmacology**, [S.L.], v.19, n. 9, p. 1401-1415, set. 2021. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x19666210608165509>.

MARQUES, Dayse Rosângela Santos. **AVALIAÇÃO DO EFEITO NEUROPROTETOR DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DE PRÓPOLIS VERMELHA EM MODELO ANIMAL PARA ESTUDO DA DOENÇA DE PARKINSON**. 2016. 54 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Saúde e Ambiente, Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente, Universidade Tiradentes, Aracaju, 2016.

NUNES, Simony Fabíola Lopes; ALVAREZ, Angela Maria; VALCARENGHI, Rafaela Vivian. Parkinson's disease in primary health care and nursing care: a scoping review. **Revista da Escola de Enfermagem da Usp**, [S.L.], v. 56, p. 1-12, 17 jan. 2022. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1980-220x-reeusp-2021-0367>.



OLIVERIA, Dyenifer Fernandes de *et al.* Telemonitoramento durante a pandemia da COVID-19 em pacientes com doença de Parkinson. **Fisioterapia Brasil**, [S.L.], v. 22, n. 6, p. 824-836, 11 maio 2022. Convergences Editorial.
<http://dx.doi.org/10.33233/fb.v22i6.4833>.

PALMA, Renata Kelly da. Paralisia Cerebral e Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde para Crianças e Jovens (CIF-CJ). In: UNIVERSIDADE ABERTA DO SUS. UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO. Atenção à pessoa com deficiência II: Mulheres com deficiência, saúde bucal da pessoa com deficiência, pessoa com acidente vascular encefálico, pessoa com traumatismo cranioencefálico, pessoa com paralisia cerebral, reabilitação visual, Triagem Auditiva Neonatal (TAN) e Triagem Ocular Neonatal (TON). **Atenção à Pessoa com Paralisia Cerebral**. São Luís: UNA-SUS; UFMA, 2021.

REIS, João Henrique de Oliveira *et al.* Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound-assisted extraction. **Plos One**, [S.L.], v. 14, n. 7, p. 1-27, 5 jul. 2019. Public Library of Science (PLoS).
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0219063>.

SANTOS, Anderson Gustavo. **Avaliação do efeito do tratamento com o extrato de passiflora alata no modelo animal de doença de parkinson induzido por 6-hidroxidopamina**. 2018. 100 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biomédicas, Fisiologia e Fisiopatologia, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.

SANTOS, Laise Aparecida; LIMA, Priscila de Freitas. Potencial terapêutico da própolis em distúrbios neuropsiquiátricos: uma revisão da literatura. **ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**, 14, 2021, Ribeirão Preto. Anais... Ribeirão Preto: Centro Universitário Barão de Mauá, 2021.

SONER, Burak Cem *et al.* Neuroprotective Effect of Intrastratial Caffeic Acid Phenethyl Ester Treatment in 6-OH Dopamine Model of Parkinson's Disease in Rats. **Parkinson'S Disease**, [S.L.], v. 2021, p. 1-8, 30 ago. 2021. Hindawi Limited.
<http://dx.doi.org/10.1155/2021/5553480>.

STOMPOR-GORĄCY, Monika; BAJEK-BIL, Agata; MACHACZKA, Maciej. Chrysin: perspectives on contemporary status and future possibilities as pro-health agent. **Nutrients**, [S.L.], v. 13, n. 6, p. 2038, 14 jun. 2021. MDPI AG.
<http://dx.doi.org/10.3390/nu13062038>.

SOUZA, Maria Jose Silva de; SILVA, Sonia Maria César de Azevedo; DONÁ, Flávia; DUIM, Etienne. Perfil sociodemográfico, clínico e funcional de idosos com Doença de Parkinson / Sociodemographic, clinical and functional profile of elderly people with Parkinson's disease. **Brazilian Journal Of Health Review**, [S.L.], v. 4, n. 3, p. 10548-10557, 14 maio 2021. South Florida Publishing LLC.
<http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n3-076>.

TURAN, Duygu *et al.* Evaluation of the neuroprotective potential of caffeic acid



phenethyl ester in a cellular model of Parkinson's disease. **European Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 883, p. 173342, set. 2020. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173342>.

VASCONCELLOS, Paula Renata Olegini; RIZZOTTO, Maria Lucia Frizon; TAGLIETTI, Marcelo. Morbidade hospitalar e mortalidade por Doença de Parkinson no Brasil de 2008 a 2020. **Saúde em Debate**, [S.L.], v. 47, n. 137, p. 196-206, 2023. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/0103-1104202313714>.

WANG, Jintang *et al.* Connection between Systemic Inflammation and Neuroinflammation Underlies Neuroprotective Mechanism of Several Phytochemicals in Neurodegenerative Diseases. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, [S.L.], v. 2018, p. 1-16, 8 out. 2018. Hindawi Limited.
<http://dx.doi.org/10.1155/2018/1972714>.

YAMANE, Fernanda de Oliveira; MAGALHÃES, Luana Maria; DELLA-SANTA, Giovana; SANTOS, Ana Paula. Análise da qualidade de vida de idosos com doença de Parkinson vinculados a um programa de atenção à saúde. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 581-585, 11 fev. 2022. Universidade Federal da Bahia. <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v20i4.37739>.

ZAITONE, Sawsan A. *et al.* Caffeic acid improves locomotor activity and lessens inflammatory burden in a mouse model of rotenone-induced nigral neurodegeneration: relevance to parkinson's disease therapy. **Pharmacological Reports**, [S.L.], v. 71, n. 1, p. 32-41, fev. 2019. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.pharep.2018.08.004>.

ZULHENDRI, Felix; PERERA, Conrad O.; TANDEAN, Steven. Can Propolis Be a Useful Adjuvant in Brain and Neurological Disorders and Injuries? A Systematic Scoping Review of the Latest Experimental Evidence. **Biomedicines**, [S.L.], v. 9, n. 9, p. 1227, 15 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicines9091227>.