

Ação da própolis no manejo de lesões não infecciosas em cavidade oral: uma revisão integrativa

The effects of Propolis in the management of non-infectious lesions in the oral cavity: an integrative review

Erielma Lomba Dias Julião¹, Juliana Santos de Jesus Azevedo¹, Lucas Henrique Teófilo de Azevedo Caldas¹, Rebeqa Gadelha Ricarte¹, Júlia Vianna Néri Andrade Reis², Juliana Borges de Lima Dantas^{2*}

¹Acadêmico do Curso de Odontologia da Faculdade Adventista da Bahia, Cachoeira, BA; ²Mestre em Estomatologia. Professora da Faculdade Adventista da Bahia, Cachoeira, Bahia

Resumo

Introdução: a própolis é um produto natural que apresenta inúmeras propriedades terapêuticas, dentre elas a ação cicatrizante e anti-inflamatória. Diversos estudos têm sugerido o seu emprego no manejo da mucosite oral (MO) e de lesões ulceradas em mucosa bucal. A MO é uma inflamação da mucosa oral, resultante do tratamento químico e/ou radioterápico. Já as lesões ulceradas caracterizam-se como um distúrbio ulcerativo inflamatório doloroso. **Objetivo:** discutir a ação da própolis sobre a prevenção e cicatrização de lesões de origem não infecciosa que acometem a cavidade oral. **Metodologia:** trata-se de uma revisão integrativa da literatura em que foram utilizadas as bases de dados LILACS, PubMed, SciELO e Cochrane, por meio do cruzamento dos descritores em português: “própolis”, “úlceras orais” e “mucosite oral”; e em inglês: “propolis”, “oral ulcer” e “mucositis”. Os seguintes critérios de inclusão foram estabelecidos: ensaios clínicos e revisões sistemáticas, na íntegra, escritos em inglês ou português, entre 2005 e 2018, que utilizaram a própolis de forma tópica ou sistêmica. **Resultados:** foram incluídos um total de 10 estudos, onde 2 abordaram o uso da própolis em úlceras orais e 8 tiveram como foco a aplicação deste agente no manejo da MO. Quanto ao desfecho, a aplicação da própolis na mucosite se mostrou eficaz em 7 dos 8 estudos. Já se tratando de úlceras orais, a administração deste agente foi efetiva nos 2 estudos. **Conclusão:** os estudos analisados demonstraram que a própolis apresenta propriedades capazes de favorecer a prevenção e cicatrização de lesões de MO e úlceras orais.

Palavras-chave: Própolis; úlceras orais; mucosite oral.

Abstract

Introduction: propolis is a natural product that has numerous therapeutic properties, including healing and anti-inflammatory action. Several studies have suggested its use in the management of oral mucositis (OM) and ulcerated lesions in the oral mucosa. OM is an inflammation of the oral mucosa resulting from chemotherapy and/or radiotherapy. Whereas ulcerated lesions are characterized as a painful inflammatory ulcerative disorder. **Objective:** to discuss the action of propolis on the prevention and healing of non-infectious lesions that affect the oral cavity. **Methodology:** this is an integrative literature review in which LILACS, PubMed, SciELO and Cochrane databases were used, by crossing descriptors in Portuguese: “própolis”, “úlceras orais” and “mucosite oral”; and in English: “propolis”, “oral ulcer” and “mucositis”. The following inclusion criteria were established: clinical trials and systematic reviews, in full, written in English or Portuguese, between 2005 and 2018, which used propolis topically or systemically. **Results:** a total of 10 studies were included, where 2 addressed the use of propolis in oral ulcers and 8 focused on the application of this agent in the management of OM. As for the outcome, the application of propolis in mucositis proved to be effective in 7 of the 8 studies. As for oral ulcers, the administration of this agent was effective in both studies. **Conclusion:** the analysed studies demonstrated that propolis has properties capable of help the prevention and healing of OM lesions and oral ulcers.

Keywords: Propolis; oral ulcers; oral mucositis.

INTRODUÇÃO

O hábito de utilizar produtos naturais como meio de prevenção e tratamento de doenças é uma característica milenar da humanidade. Dentre as alternativas terapêuticas naturais encontra-se a própolis, alvo de diversas pesquisas científicas devido ao seu destaque na medicina

popular. Os registros apontam que a origem da palavra própolis provém do grego, em que “pro” significa defesa e “polis”, cidade, que resulta na expressão “defesa da cidade”, ou colmeia (ALMEIDA *et al.*, 2016).

A própolis, originária das abelhas pertencentes à espécie *Apis Mellifera* (BARBOSA *et al.*, 2009), é formada a partir da combinação de várias substâncias resinosas, gomos e balsâmicas, de consistência viscosa, recolhida pelas abelhas de brotos, cascas de árvores ou outros vegetais e misturada às suas enzimas salivares (ALMEIDA *et al.*, 2016). Dentre os seus componentes estão resinas vegetais (55%), ceras de abelhas e óleos essenciais (30%), pólen e mistura de saliva (5%), além

Correspondente/Corresponding: *Juliana Borges de Lima Dantas – End.: BR-101, km 197, Capoeiruçu, Caixa Postal 18, Cachoeira (BA), BR. – Tel: (71) 99938-0333. – E-mail: judyborges@gmail.com

de outros constituintes (10%), como aminoácidos, minerais, vitaminas e compostos fenólicos (ácidos fenólicos e flavonoides). Devido às suas propriedades terapêuticas, que incluem atividade antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, imunomoduladora, hipotensora, cicatrizante e anestésica, associada ao crescente aumento do consumo de substâncias naturais, apresenta ampla utilização em todo o mundo. Os atributos terapêuticos podem ser justificados através da sua composição química, que contém aproximadamente 300 elementos, sendo os flavonoides as substâncias responsáveis por grande parte desta atividade benéfica (ALMEIDA *et al.*, 2016; BARBOSA *et al.*, 2009).

Torna-se relevante salientar que as mudanças sazonais, a localização geográfica e as diferenças genéticas das abelhas são fatores modificadores da composição química da própolis que alteram suas características farmacológicas, as quais tendem a ser maiores em regiões tropicais devido à riqueza vegetal existente, e menores em regiões temperadas (BARBOSA *et al.*, 2009; ORYAN, ALEMZADEH e MOSHIRI, 2017).

A cicatrização de feridas envolve uma cascata de eventos celulares e moleculares que se sobrepõem no tempo. Esse processo envolve uma série de reações complexas, e acredita-se que além das propriedades biológicas e farmacológicas ativas da própolis, aliadas ao baixo custo e mínimo efeito colateral, este agente tem sido empregado como tratamento alternativo aos agentes terapêuticos tradicionais no auxílio do reparo de diversas lesões (ALMEIDA *et al.*, 2016; ORYAN, ALEMZADEH e MOSHIRI, 2017).

Na Odontologia, alguns estudos já sugerem o seu emprego no tratamento de afecções orais, tais como ulcerações aftosas e mucosite oral (ESLAMI *et al.*, 2016; LOTUFO *et al.* 2005). A mucosite oral (MO) é uma complicação aguda frequentemente encontrada em pacientes submetidos ao tratamento quimiorradioterápico. Caracteriza-se como uma inflamação da mucosa, que se manifesta em graus variados, que vão desde lesões eritematosas e sensíveis, a úlceras dolorosas e sangrantes (TOMAZEVIC; JAZBEC, 2013). As lesões ulceradas em mucosa bucal são caracterizadas como um distúrbio ulcerativo inflamatório doloroso, em que ocorre a perda do tecido epitelial, com exposição do tecido conjuntivo subjacente (DRIESSEN *et al.*, 2003; SAMET *et al.*, 2007).

Diante da multiplicidade de atributos conferidos à própolis, associados a facilidade do seu acesso e a necessidade de mais estudos que comprovem a sua ação benéfica no tratamento de lesões orais, a presente revisão integrativa da literatura tem como objetivo discutir a ação da própolis sobre a cicatrização de lesões de origem não infecciosa que acometem a cavidade oral, bem como seus efeitos na remissão da dor e na melhora da qualidade de vida dos pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, por meio da coleta de artigos científicos que abordassem o uso da própolis no tratamento de lesões orais não infecciosas. Para o desenvolvimento deste estudo, foram utilizadas as bases de dados *LILACS*, *PubMed*, *SciELO* e *Cochrane*. Foram utilizados os seguintes descritores DECS/MESH em português: “própolis”, “úlceras orais” e “mucosite oral”; e em inglês: “propolis”, “oral ulcer” e “mucositis”, e o cruzamento entre eles ocorreu através da utilização dos operadores booleanos AND e OR.

Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: artigos na íntegra que se enquadrassem na temática proposta escritos em inglês ou português; publicações entre o período de 2005 a 2018; ensaios clínicos e revisões sistemáticas relacionadas com o emprego da própolis em lesões não infecciosas em cavidade oral de forma tópica ou sistêmica. Os artigos que não tinham resumos e textos completos disponíveis foram excluídos do presente estudo, bem como as dissertações, teses e trabalhos de conclusão de curso e artigos que não exemplificaram de forma clara a sua metodologia, o que dificulta a reprodução do estudo.

A princípio, um total de 90 artigos foram encontrados, sendo 9 no *LILACS*, 38 no *PubMed* e 43 no *Cochrane*. Na base de dados *SciELO* não foram encontrados artigos que abordassem o tema proposto. Após a coleta inicial dos artigos, por meio da metodologia estabelecida, foi realizada a análise e a síntese integrativa dos estudos. Foram incluídos 10 artigos para análise, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. No Quadro 1, estão apresentados os cruzamentos dos descritores e a quantidade de estudos encontrados, obedecendo à utilização dos descritores apropriados às bases de dados.

Quadro 1 – Cruzamentos dos descritores DECS/MESH e a quantidade de estudos encontrados.

Base de Dados	Descritores em Ciências da Saúde (DECS/MESH)	Resultados dos cruzamentos	Estudos excluídos	Excluídos por repetição	Estudos incluídos na revisão
LILACS	Propolis and mucositis	1	0	0	1
	Própolis e mucosite oral	1	1	1	0
	Propolis and oral ulcer	5	4	0	1
	Própolis e úlceras orais	2	2	1	0
PubMed	Propolis and mucositis	24	18	1	6
	Propolis and oral ulcer	14	13	0	1
SciELO	Propolis and mucositis	0	0	0	0
	Própolis e mucosite oral	0	0	0	0
	Propolis and oral ulcer	0	0	0	0
	Própolis e úlceras orais	0	0	0	0
Cochrane	Propolis and mucositis	30	29	9	1
	Propolis and oral ulcer	13	13	3	0

Fonte: Dados da pesquisa

RESULTADOS

Com respeito ao ano de publicação, um artigo foi publicado em 2005, 2007, 2013, 2014, 2015 e 2017; dois em 2016 e em 2018, demonstrando que houve lacuna (2008 a 2012) de publicações na sequência de anos pesquisados.

Quanto ao tipo de delineamento da pesquisa dos artigos avaliados, evidenciou-se na amostra: uma revisão sistemática com meta-análise e nove ensaios clínicos. Os Quadros 2 e 3 apresentam a síntese dos artigos incluídos na presente revisão integrativa.

Os resultados demonstraram que 2 estudos abordaram o uso da própolis em úlceras orais, enquanto que 8 estudos tiveram como foco a aplicação deste agente no manejo da MO. Um total de 375 pacientes foram avaliados clinicamente quanto ao uso da própolis em cavidade oral através dos ensaios clínicos, sendo que destes, 59 fizeram uso da própolis para o tratamento de úlceras não infecciosas em mucosa bucal e 316 a utilizaram para tratar ou prevenir a MO. Além destes, 209 pacientes foram avaliados por meio de uma revisão sistemática com meta-análise que abordou o uso deste agente na MO, e que foi incluída no presente estudo. Todavia, 4 dos 5 artigos selecionados para a meta-análise também foram incluídos nesta revisão integrativa. Após exclusão da amostra duplicada (n = 148), o total de pacientes elegíveis foi de 61. Desta maneira, o presente estudo contemplou uma amostra total de 377 pacientes que utilizaram a própolis no manejo da MO e em 59 com úlceras orais de origem não infecciosa, totalizando 436 indivíduos.

Dentre os 377 pacientes com potencial de desenvolvimento da MO, 88,32% foram submetidos à quimioterapia para o tratamento de tumores malignos sólidos e/ou hematológicos e 11,67% estavam sob tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço.

Com relação à forma de utilização da própolis, 5 estudos a empregaram de forma tópica (AKHAVAN-KARBASSI *et al.*, 2016; ESLAMI *et al.*, 2016; LOTUFO *et al.*, 2005; NORONHA *et al.*, 2014; TOMAZEVIC; JAZBEC, 2013), enquanto 3 trabalhos adotaram o uso sistêmico da mesma (PIREDDA, *et al.*, 2017; SALEHI, *et al.*, 2018; SAMET *et al.*, 2007) e 1 estudo lançou mão de ambas as formas de administração, de modo que os pacientes foram instruídos a bochechar o enxaguante e em seguida deglutir (BOLOURI *et al.*, 2015).

Quanto ao desfecho dos estudos selecionados, pode-se observar que a aplicação da própolis na MO foi eficaz em 7 estudos e que apenas 1 trabalho não recomendou a sua utilização para o tratamento da MO grave. No entanto, o mesmo sugeriu a realização de novos ensaios clínicos para verificar se seu uso não é verdadeiramente justificado.

Ao que tange o manejo de úlceras orais com a própolis, notou-se que a administração deste agente foi efetiva nos dois únicos estudos que foram incluídos na presente revisão (LOTUFO *et al.*, 2005; SAMET *et al.*, 2007).

Quadro 2 – Úlceras orais.

Autores/Ano	Metodologia	Resultados
Lotufo <i>et al.</i> 2005	Ensaio clínico randomizado duplo-cego com 40 pacientes divididos em 2 grupos de acordo com a recorrência das ulcerações aftosas recorrentes (UAR). Grupo 1 (n=10): intervalos de 7 a 21 dias e Grupo 2 (n=30): intervalo de 30 a 90 dias; ambos os grupos fizeram uso tópico de solução de própolis a 5%, 3 vezes ao dia, durante um ano.	Nos dois grupos houve diminuição dos intervalos de recorrência das UAR, sendo que apenas no Grupo 1, todos os pacientes apresentaram redução da taxa de recorrência a zero ($p \leq 0,01$); a própolis parece ter induzido uma diminuição no número médio de lesões, de 4-6 ulcerações por episódio para 1-3 lesões ($p \leq 0,01$). Adicionalmente, houve diminuição no tempo de duração das ulcerações nos pacientes do Grupo 1 ($p \leq 0,01$).
Samet <i>et al.</i> 2007	Estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo. Um total de 19 pacientes com frequência mínima de 4 surtos por ano de estomatite aftosa recorrente foram incluídos. Grupo Própolis (n=10): cápsula de 500 mg/dia de própolis e Grupo Placebo (n=9): cápsula de suplemento alimentar à base de cálcio; ambos utilizaram uma dose diária, durante 6 meses.	Houve uma redução média de surtos de 26,5% no Grupo Própolis e no Grupo Placebo de 12,5% ($p=0,05$). Metade dos pacientes que fizeram uso da própolis relataram uma melhora na qualidade de vida.

Fonte: Dados da pesquisa

Quadro 3 – Mucosite oral.

Autores/Ano	Metodologia	Resultados
Tomazević e Jazbec, 2013	Estudo duplo-cego randomizado com 40 pacientes pediátricos submetidos à quimioterapia (QT) para o tratamento de neoplasias malignas sólidas e hematológicas. Foram alocados em Grupo Própolis (GP=19), com formulação de própolis bruta moída e diluída em extrato etanólico a 70%; Grupo Controle (GC=21), com solução de 70% de corante de caramelo, com características semelhantes aos da própolis. Aplicação 2 vezes ao dia na mucosa vestibular. Avaliação de 2 vezes por semana.	A avaliação da mucosite oral (MO) ocorreu através da escala de pontuação do Guia Eilers de avaliação oral modificada. Um total de 42% dos pacientes do grupo GP apresentaram MO, enquanto no GC, 48% desenvolveram a MO. Com relação à manifestação de MO grave, 42% dos pacientes do gp apresentaram, enquanto que 58% dos pacientes do GC desenvolveram essas lesões. No GP a extensão e duração da MO grave foi um pouco mais curta em comparação ao GC, porém os resultados não foram estatisticamente significantes ($p=0,59$).
Noronha <i>et al.</i> 2014	Ensaio clínico de fase II. Um total de 24 pacientes com carcinoma de células escamosas em boca, submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço (RCP). Foi realizada a aplicação do gel mucoadesivo contendo própolis a 5%, 3 vezes ao dia, a começar um dia antes do início da RCP até a 2ª semana pós-RCP, com avaliação semanal.	O grau da MO foi avaliado por meio da OMS. 83,33% dos pacientes não desenvolveram MO; 8,33% dos pacientes desenvolveram MO grau 1 da 4ª a 8ª semana; 8,33% pacientes apresentaram mucosite grau 2 da 6ª semana com regressão ao grau 1 após a 8ª semana. A grande maioria dos pacientes (80%), demonstraram boa aceitabilidade ao produto.
Bolouri <i>et al.</i> 2015	Ensaio triplo-cego randomizado. Um total de 20 pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço foram divididos em Grupo Própolis (n=10): enxaguante bucal à base de própolis 3% e Grupo Placebo (n=10). Os pacientes foram orientados a enxaguar a boca com 15 mL do enxaguante e em seguida engolir, 3 vezes ao dia, por 5 semanas, com início simultâneo à 1ª sessão de RCP.	O escore de MO do NCI-CTC no final de cada semana no Grupo Própolis foi significativamente menor em relação ao Grupo Placebo. No grupo experimental, 8 pacientes não mostraram evidência de mucosite durante todo o curso de RCP. No Grupo Placebo, a perda de peso média foi de 3,4 kg, enquanto a do Grupo Própolis foi 200g ($p=0,029$).
Eslami <i>et al.</i> 2016	Ensaio clínico duplo-cego com 72 pacientes leucêmicos submetidos à QT, divididos em 3 grupos: Grupo controle (GC) sob uso de enxaguatório bucal com clorexidina (CHX) e fluconazol; Grupo 1 (G1), sob uso de enxaguatório bucal CHX e fluconazol, associado a saliva artificial Hypozalix; Grupo 2 (G2), sob uso de enxaguatório bucal com CHX e fluconazol, associado ao colutório de própolis. Os resultados foram comparados entre os 3 grupos após 14 dias. Para determinar a gravidade da MO foi utilizada a classificação da OMS.	5 dias após o uso dos medicamentos, 8,33% dos pacientes do GC, 12,5% dos pacientes do G1 e 50% dos pacientes do G2, não apresentaram MO. Um total de 25% dos pacientes do GC, 16,6% do G1 e nenhum paciente do G2 exibiram MO grau 4 ($p = 0,0007$). Após 10 dias de aplicação, 25% dos pacientes do GC, 33,3% do G1 e 50% do G2, não manifestaram MO, sendo que 12,5% do GC, 4,17% do G1 e nenhum paciente do G2, apresentaram MO grau 4 ($p = 0,1135$); 29,17% do GC, 87,5% do G1 e 70,83% do G2, relataram maior facilidade na mastigação ($p = 0,0001$) e 33,3% do GC, 63,3% do G1 e 87,5% do G2, relataram maior facilidade na deglutição ($p < 0,0001$).
Akhavan-Karbassi <i>et al.</i> 2016	Estudo randomizado duplo-cego com 40 pacientes com CCP submetidos à QT. Foram divididos em dois grupos: Grupo Controle (GC=20), sob o uso de enxaguatório bucal contendo água estéril e aditivos; Grupo Intervenção (GI=20), sob o uso de enxaguatório bucal com 30% de extrato de própolis. Os pacientes foram instruídos a bochechar 5 mL das soluções, a cada 8 horas, por 60 segundos e expectorar, durante 7 dias consecutivos.	Para determinar a graduação da MO foi utilizada a classificação da OMS e a Escala de Avaliação da Mucosite Oral (OMAS). Os resultados demonstraram uma significativa redução das lesões de MO no grupo tratado com própolis, sendo que 65% desses pacientes demonstraram completa regressão das lesões no dia 7 do experimento.

Piredda et al. 2017	Estudo piloto randomizado controlado com 60 pacientes com câncer de mama submetidos à QT. No Grupo Experimental (GE=30), houve administração de 2-3 vezes/dia de comprimido com 80 mg de própolis, titulado em galangina 8% a 12%, associado com enxaguante bucal com bicarbonato de sódio 3 vezes ao dia; Grupo Controle (GC=30), foi adotado apenas o uso do enxaguante bucal com bicarbonato de sódio 3 vezes ao dia. O experimento teve início um dia após o início da QT e durou 15 dias.	A MO foi avaliada por meio da utilização da escala <i>National Cancer Institute Scale</i> (NCI-CTCAE) version 4.0. Um total de 33% dos pacientes demonstrou interesse em continuar a profilaxia com própolis nos ciclos seguintes. Nenhum paciente no GE desenvolveu MO graduada maior que grau 1 durante o 1º ciclo de QT. No GC, 5 pacientes desenvolveram MO superior ao grau 1 no 1º ciclo (n=4 no grau 2 e n=1 no grau 3) (p=0,02).
Salehi et al. 2018	Estudo randomizado duplo-cego, com 50 pacientes com câncer de cólon, submetidos à QT. Grupo Intervenção (GI=25), sob uso de 2 comprimidos de 50 mg de própolis diariamente; Grupo Placebo (GP=25), sob uso de 2 comprimidos de placebo diariamente. O estudo durou 3 semanas e os pacientes foram examinados ao final de cada semana.	O exame clínico para avaliar o grau da MO foi baseado na classificação da OMS. No 7º dia após o início da QT, a gravidade média da MO foi de 0,98 no GI e de 1,16 no GP (p=0,312). No 14º dia após o início da QT, a gravidade da MO foi de 0,8 no GI e de 1,4 no GP (p=0,027). No 21º dia após o início da QT, a gravidade média da MO foi de 0,52 no GI e de 1,00 no GP (p=0,039).
Kuo et al. 2018	Meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Foi avaliada a eficácia do enxaguatório bucal de própolis como tratamento para a MO grave em pacientes submetidos à QT ou RCP. A pesquisa foi realizada em 10 bases de dados eletrônicas. Os estudos incluídos foram publicados nas línguas inglesa e chinesa, antes de abril de 2017. As características dos estudos foram: colutório com própolis aplicado em pacientes hospitalizados de 5 a 15 mL/dose, 2-3 vezes/dia, de 7 a 180 dias.	A qualidade destes estudos foi avaliada pela pontuação de Jadad. Um total de 5 estudos foram incluídos, com amostra total de 209 pacientes. O escore médio de Jadad para a qualidade metodológica foi de 3,60 ± 0,55, sugestivo de alta qualidade. A incidência de MO grave foi significativamente menor no Grupo Própolis em comparação com o Grupo Controle (p=0,003). Não foram associados efeitos colaterais da própolis.

Fonte: Dados da pesquisa

DISCUSSÃO

Úlceras orais

As lesões ulceradas em mucosa oral geram grande desconforto, o que pode acarretar em disfonia e disfagia. Na tentativa de estabelecer um tratamento efetivo para essas lesões, a própolis tem sido amplamente utilizada como uma terapia alternativa para o tratamento de úlceras orais e lesões aftosas. A sua eficácia na regressão dessas lesões é justificada pelas suas propriedades anti-inflamatórias, antissépticas e cicatrizante (LOTUFO *et al.*, 2005). Lotufo *et al.* (2005), avaliaram o efeito da aplicação tópica da solução de própolis a 5%, no tratamento de ulcerações aftosas recorrentes através de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, em que os pacientes foram divididos de acordo com os intervalos de recorrência das lesões. O Grupo 1 (n=10) foi composto por pacientes que apresentavam intervalos de 7 a 21 dias de recorrência e no Grupo 2 (n=30) foram incluídos os pacientes que apresentavam intervalos de 30 a 90 dias. Ambos os grupos fizeram uso tópico de solução de própolis a 5%, 3 vezes ao dia. Os efeitos terapêuticos foram avaliados por um período de um ano e os resultados obtidos foram comparados com a história anterior de cada paciente. Foi demonstrado que a própolis foi eficaz na redução do número de ulcerações aftosas. Pacientes que antes apresentavam de 4-6 ulcerações por episódio, passaram a manifestar 1-3 lesões. Além disso, foi capaz de acelerar o tempo de cicatrização, com consequente diminuição no período de duração, além de prolongar o intervalo entre as recidivas. Em ambos os grupos houve a diminuição dos intervalos de recorrência das ulcerações, sendo que apenas no Grupo 1, todos os pacientes apresentaram redução da taxa de recorrência a zero.

De maneira semelhante, Samet *et al.* (2007), demonstraram em estudo randomizado duplo-cego controlado por placebo, que os pacientes do grupo própolis que fizeram a ingestão de uma dose diária de 500 mg de própolis, apresentaram uma redução de 26,5% na média de surtos das lesões aftosas recorrentes, enquanto que no grupo placebo, em que os pacientes não fizeram a ingestão dessa substância, essa redução foi de apenas 12,5%. No que se diz respeito ao número de ulcerações aftosas, 60% dos pacientes do grupo própolis tiveram uma redução de pelo menos 50% nas úlceras, comparado a 11% dos pacientes do grupo placebo. Além da melhora clínica, cinco pacientes do grupo própolis declararam, espontaneamente, uma melhora significativa na qualidade de vida. Em contrapartida, nenhum paciente do grupo placebo demonstrou sentimentos semelhantes. A possível ação sistêmica da própolis está intimamente relacionada com a sua atividade imunomoduladora, visto que a mesma tem a capacidade de agir em determinados eventos da resposta imune, o que torna o seu uso sistêmico potencialmente aplicável para a prevenção e cura das lesões aftosas recorrentes.

Apesar de apresentarem veículos diferentes, tais estudos evidenciam que formulações farmacêuticas que contenham a própolis como princípio ativo, são capazes de auxiliar o processo de reparo e de acelerar o tempo de cicatrização de lesões ulceradas que acometem a cavidade oral, além de prolongar o tempo entre as recidivas e reduzir o número médio dessa lesões, garantindo um melhora na qualidade de vida desses indivíduos (LOTUFO *et al.*, 2005; SAMET *et al.* 2007).

Os mecanismos que implicam na etiopatogenicidade das lesões aftosas recorrentes não são bem definidos. No

entanto, diversas hipóteses são especuladas, como fatores microbianos, nutricionais, imunológicos, hereditários, psicológicos e traumáticos, o que acaba por dificultar a padronização de uma terapia efetiva (LOTUFO *et al.*, 2005; MIGLIARI *et al.*, 2005). Devido à ampla composição biológica da própolis, Samet *et al.* (2007), formularam prováveis teorias sobre os seus efeitos na cicatrização dessas lesões. Se os agentes infecciosos fossem os responsáveis pelo surgimento, então a própolis agiria como um agente antimicrobiano. Se o sistema imunológico ou inflamatório fossem os fatores etiológicos, o mecanismo terapêutico seria obtido por meio dos compostos flavonoides encontrados na sua composição.

Mucosite Oral

A MO é uma das complicações mais frequente, sintomática e preocupante da radioterapia em região de cabeça e pescoço, do tratamento quimioterápico citotóxico e das intervenções que combinam essas duas modalidades terapêuticas. Até o presente momento, não existe uma terapia considerada padrão ouro para o tratamento da MO (DANTAS *et al.*, 2017), no entanto alguns estudos têm sugerido a utilização da própolis como uma alternativa para o manejo desta condição (BOLOURI *et al.*, 2015; ESLAMI *et al.*, 2016; KUO *et al.*, 2018; NORONHA *et al.*, 2014).

Clinicamente, a MO se manifesta como lesões eritematosas, que podem evoluir para úlceras hemorrágicas e profundas, geralmente associadas a dor exacerbada e disfagia (SONIS 2004; SONIS *et al.*, 2004). Resultados promissores foram relatados no que diz respeito a capacidade da própolis em reduzir o desconforto durante a mastigação e no momento da deglutição, além de amenizar a sensação de queimação proveniente desta afecção (ESLAMI *et al.*, 2016).

A prevenção da MO, através do uso da própolis, foi avaliada nos artigos incluídos no presente estudo. Ao verificarem os efeitos terapêuticos da própolis sobre a MO, os autores observaram a sua capacidade na prevenção no desenvolvimento desta lesão (BOLOURI *et al.*, 2015; ESLAMI *et al.*, 2016; KUO *et al.*, 2018; NORONHA *et al.*, 2014; PIREDDA, *et al.*, 2017; SALEHI, *et al.*, 2018; TOMAZEVIC; JAZBEC, 2013). Noronha *et al.* (2014), avaliaram a ação preventiva do gel de própolis mucoadesivo a 5% em 24 adultos com carcinoma de células escamosas em cavidade oral submetidos à radioterapia. A aplicação do gel teve início um dia antes da primeira sessão e permaneceu com uso diário até completar duas semanas após o término das sessões de radioterapia. Os pacientes foram instruídos a utilizarem o gel três vezes ao dia. A avaliação do grau da MO foi baseada na escala de graduação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a qual classifica a mucosite em cinco graus, sendo o grau 0 a ausência de sinais e sintomas, graus 1 e 2 os estágios mais leves da condição, e os graus 3 e 4 são os estágios mais graves, com risco de morte. Ao final da pesquisa, 20 pacientes não desenvolveram MO (grau 0), dois desenvolveram o

grau 1 e outros dois o grau 2. Esses resultados indicam que a própolis pode reduzir os sintomas da MO e prevenir a ocorrência dessas lesões nos estágios mais avançados.

Esлами *et al.* (2016), em um ensaio clínico duplo-cego, com 72 pacientes leucêmicos submetidos à quimioterapia citotóxica, compararam os efeitos de três enxaguatórios bucais na prevenção da MO quimioinduzida, em que os pacientes do Grupo controle (GC) fizeram o uso de um enxaguatório bucal com clorexidina (CHX) e fluconazol, e os pacientes do Grupo 1 experimental (G1) e o Grupo 2 experimental (G2) utilizaram colutórios de saliva artificial Hypozalix e própolis, respectivamente, associados ao mesmo enxaguatório bucal utilizado no GC. Para determinar a gravidade da MO foi empregada a classificação da OMS. Após 5 dias consecutivos de uso dos medicamentos, 8,33% dos pacientes do GC, 12,5% dos pacientes do G1 e 50% dos pacientes do G2 não apresentaram MO. Um total de 25% dos pacientes do GC, 16,6% dos pacientes do G1 e nenhum dos pacientes do G2 exibiram MO grau 4. Após 10 dias de uso dos medicamentos, um novo exame físico foi realizado, o qual revelou que 25% dos pacientes do GC, 33,3% dos pacientes do G1 e 50% dos pacientes do G2 não apresentaram MO, sendo que 12,5% dos pacientes do GC, 4,17% dos pacientes do G1 e nenhum paciente do G2 apresentaram MO grau 4. Resultados semelhantes foram verificados em um ensaio clínico triplo-cego randomizado controlado por placebo, no qual 8 dos 10 pacientes com neoplasia maligna em região de cabeça e pescoço e tratados com um enxaguante bucal à base de própolis 3%, três vezes ao dia, não mostraram evidências clínicas de MO (BOLOURI *et al.*, 2015).

Os resultados desses dois estudos estão alinhados com os resultados do trabalho de Salehi *et al.* (2018), que o objetivo era avaliar a eficácia do comprimido de própolis na MO quimioinduzida. Os pacientes do grupo intervenção foram submetidos ao uso diário de 100mg de própolis e os pacientes do grupo controle fizeram uso de comprimidos placebo. Os pacientes foram acompanhados por três semanas e examinados ao final de cada uma delas. A média de gravidade da MO no grupo intervenção foi de 0,98 na primeira semana, 0,8 na segunda semana e 0,52 na terceira semana, indicando uma diminuição gradual na intensidade da MO durante o uso do comprimido de própolis. A intensidade média de MO do grupo controle, foi de 1,16 na primeira semana, 1,4 na segunda semana e 1,00 na terceira semana, o que indicou o aumento da gravidade dos sintomas de MO na segunda semana em comparação a primeira. Na terceira semana, a gravidade média da MO no grupo controle foi reduzida em comparação com a primeira e a segunda. O autor acredita que essa redução possa ser atribuída ao processo de autocura da MO. A comparação média da gravidade da MO na primeira semana não foi estatisticamente significativa ($p=0,312$), já na segunda e terceira semana houve significância estatística entre os dois grupos ($p=0,027$ e $p=0,039$). Pode-se observar que ao avaliarem a severidade da MO, por meio da escala da OMS, os autores realizaram

a média dos graus obtidos, no entanto, apesar de ser uma escala aparentemente numérica, a mesma é qualitativa, o que inviabiliza a realização da média dos seus escores e dificulta a realização de uma análise realística.

No estudo de Salehi *et al.* (2018), 32% dos pacientes do grupo intervenção (n=25) não apresentaram sinais e sintomas de MO, enquanto que no estudo de Noronha *et al.* (2014), 83,33% dos pacientes que utilizaram o gel mucoadesivo de própolis (n = 24) não manifestaram a MO. Essa diferença pode dever-se a maior eficácia da própolis quando de uso tópico em comparação ao seu uso de forma sistêmica.

Piredda *et al.* (2017), verificaram que a ingestão de comprimidos com 80 mg de própolis, associados ao uso de enxaguante bucal com bicarbonato de sódio, foi capaz de prevenir o agravo da MO. O estudo contou com a participação de 60 pacientes diagnosticados com câncer de mama submetidos à quimioterapia adjuvante, os quais foram divididos em dois grupos. No grupo experimental (n=30), houve administração de 3 vezes/dia de comprimidos com 80 mg de própolis, associado com enxaguante bucal com bicarbonato de sódio 3 vezes ao dia e ao grupo controle (n=30), foi adotado apenas o protocolo de uso do enxaguante bucal com bicarbonato de sódio 3 vezes ao dia. O estudo durou 15 dias, que correspondeu ao primeiro ciclo de quimioterapia. Os resultados mostraram que nenhum paciente no grupo experimental desenvolveu MO maior que grau 1 durante o primeiro ciclo. No grupo controle, 5 pacientes desenvolveram MO superior ao grau 1 no primeiro ciclo. Diversos efeitos desencadeados pela quimioterapia podem estar relacionados com o surgimento da MO, dentre eles a intensa supressão imunológica resultante deste tratamento. Devido a sua rica composição, a própolis apresenta a capacidade de modular a resposta imunológica, além de diminuir o processo inflamatório. Tais atributos podem estar relacionados com os resultados positivos obtidos através do uso sistêmico da própolis para a prevenção da MO quimioinduzida.

Em contrapartida, os resultados do estudo de Tomazevic e Jazbec (2013), mostraram que o grupo própolis não diminuiu significativamente a gravidade da MO em crianças sob quimioterapia, quando comparado ao grupo controle. Este é o primeiro ensaio clínico que testou a eficácia da própolis no tratamento da MO grave em crianças tratadas com quimioterapia. A discrepância desse resultado, quando comparado aos demais estudos, pode estar relacionada as pequenas alterações no protocolo de preparação da própolis: o estudo modificou um protocolo preexistente para tentar garantir melhores benefícios aos pacientes, tornando a preparação mais espessa e viscosa, para que a mesma se aderisse à mucosa oral por algumas horas, o que evitaria a sua rápida remoção pela saliva. Além disso, outras duas limitações desta preparação foram observadas pelos autores: primeiro, o mau gosto da própolis fez um paciente abandonar o estudo e, segundo, porque o álcool era usado como solvente e isso poderia irritar diretamente a mucosa, no entanto nenhum pacien-

te queixou-se de irritação após a aplicação da preparação de própolis.

Além de prevenir, os estudos demonstraram a capacidade da própolis em regredir as lesões de MO já estabelecidas. No estudo de Akhavan-Karbassi *et al.* (2016), por exemplo, ao avaliarem a ação de um enxaguatório bucal a base de extrato de própolis a 30% na MO induzida por quimioterapia, os autores constataram uma melhora significativa dos sintomas no grupo de pacientes tratados, dos quais 65% apresentaram remissão desta afecção ao final do 7º dia de tratamento. Além disso, a gravidade média da mucosite no grupo própolis foi menor em todas as sessões de acompanhamento em relação ao grupo placebo. Tais resultados podem ser indicativos do efeito benéfico da própolis na redução da severidade da MO.

Acredita-se que a capacidade da própolis em tratar e prevenir a MO esteja intimamente relacionada a presença de flavonoides encontrados nesse agente natural, responsáveis por suprimir a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, contribuindo assim para sua atividade anti-inflamatória. Assim, a própolis como agente anti-inflamatório, estimula o sistema imunológico, melhorando a atividade fagocítica e a imunidade celular, o que promove a cicatrização dos tecidos epiteliais da mucosa oral. Por conter zinco e ferro na sua composição, este agente também desempenha um papel importante na síntese de colágeno (MAMDOH; MUSTAFA; JAWAD, 2015).

Pacientes submetidos aos tratamentos antineoplásicos também podem apresentar xerostomia. Essa condição pode ser causada por uma alteração na função das glândulas salivares, que além de gerar um decréscimo na quantidade e qualidade da saliva, produz extrema sensibilidade à mucosa oral, interfere no conforto e na nutrição, além de ser um possível potencializador ao desenvolvimento da MO (FREITAS *et al.*, 2011). Noronha *et al.* (2014), revelaram que nenhum dos pacientes do estudo relataram sensação de “boca seca” durante a intervenção. Os autores sugerem que esse fato se deve aos conteúdos ácidos da própolis que são capazes de estimular o fluxo salivar e, conseqüentemente, reduzir a xerostomia.

A diminuição da perda de peso também foi demonstrada durante o tratamento com a própolis. Bolouri *et al.* (2015), observou uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos placebo e própolis, onde a perda de peso média foi de 3,4 kg no grupo placebo, enquanto a do grupo própolis foi de 200g. Este dado pode ser justificado pelo fato de que a própolis, por ser capaz de prevenir as lesões de MO, de forma secundária, permite que o paciente mantenha uma dieta mais regular.

CONCLUSÃO

A própolis, devido a sua rica composição, mostrou-se eficaz em diminuir o tempo de cicatrização das lesões, aumentar os intervalos de recorrência e melhorar a qualidade de vida dos pacientes que sofrem de úlceras orais recorrentes. Já no manejo da MO radio ou quimio-

induzida, foi demonstrada a capacidade deste poderoso produto natural em reduzir o desconforto causado pelas lesões, além de prevenir o aparecimento dessa enfermidade, regredir quando já instalada e reduzir a gravidade do quadro clínico.

Apesar de representar uma nova alternativa terapêutica para o manejo dessas condições devido aos resultados satisfatórios, ser de fácil acesso, baixo custo e estar associada a mínimos efeitos colaterais, mais estudos necessitam ser realizados para que se estabeleça um protocolo eficaz que possibilite o uso adequado e seguro da própolis.

REFERÊNCIAS

- AKHAVAN-KARBASSI, M. H. *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of propolis for oral mucositis in patients receiving chemotherapy for head and neck cancer. **Asian Pac. J. Cancer Prevent.**, [S.l.], v. 17, n.7, p. 3611-3614, July. 2016.
- ALMEIDA, D.C. *et al.* Própolis na odontologia: uma abordagem de suas diversas aplicabilidades clínicas. **Rev. Flum. Odontol.**, Niterói, v. 2, n. 46, p.1-12, jul./dez. 2016.
- BARBOSA, M.H. *et al.* Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. **Acta Paul. Enferm.**, São Paulo, v. 22, n. 3, p.318-322, maio/jun. 2009.
- BOLOURI, A.J. *et al.* Preventing and therapeutic effect of propolis in radiotherapy induced mucositis of head and neck cancers: a triple-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Iranian J. Cancer Prev.**, Bethesda, v. 8, n. 5, p.1-6, Oct. 2015.
- DANTAS, J. B. L. *et al.* Immunopathogenesis of oral mucositis induced by chemotherapy and/or radiotherapy: state of art. **Braz. J. Med. Hum. Health.**, Salvador, v. 5, n. 2, p.63-74, June 2017.
- DRIESSEN, C. *et al.* Estudo da reparação tecidual em ratos de feridas cutâneas tratadas com extrato de hera (*Hedera helix L.*). **Estudos de Biologia.**, Curitiba, v.25, n.50, p.29-34, 2003.
- ESLAMI, H. *et al.* Efficacy of Hypozalix spray and propolis mouthwash for prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in leukemic patients: A double-blind randomized clinical trial. **J. Dent. Res. Dent Clin. Dent. Prospects.**, Iran, v. 10, n. 4, p.226-233, Dec. 2016.
- FREITAS, D.A. *et al.* Sequelas bucais da radioterapia de cabeça e pescoço. **Revista Cefac.**, São Paulo, v. 13, n. 6, p.1103-1108, nov./dez. 2011.
- KUO, C.C. *et al.* Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. **Support. Care Cancer**, Berlin, v. 26, n. 12, p.4001-4009, July 2018.
- LOTUFO, M. A. *et al.* Clinical evaluation of the topical use of propolis in recurrent minor aphthous ulceration. **Braz. Dent. Sci.**, São José dos Campos, v. 8, n. 3, p.6-9, July/Sept. 2005.
- MAMDOH J.K.; MUSTAFA E.A.; JAWAD A.A. Evaluation of anti-inflammatory and antimicrobial effects of Iraqi propolis mouth wash in mucositis patients induced by chemotherapy. **International Journal of Enhanced Research in Science, Technology & Engineering.** [S.l.], v.4, n.9, p. 80-88, Sept. 2015.
- MIGLIARI, D.A. *et al.* **Fundamentos de odontologia: estomatologia.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.
- NORONHA, V. R. A. S. *et al.* Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. **Curr. Clin. Pharmacol.**, [S.l.], v. 9, n. 4, p.359-364, 2014.
- ORYAN, A.; ALEMZADEH, E.; MOSHIRI, A. Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. **Biomed. Pharmacother.**, Paris, v. 98, p.469-483, Feb. 2018.
- PIREDDA, M. *et al.* Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. **Eur. J. Cancer Care**, Oxford, v. 26, n. 6, p.1-8, Ago. 2017.
- SALEHI, M. *et al.* The effect of propolis tablet on oral mucositis caused by chemotherapy. **Gazi Medical J.**, [S.l.], v. 29, n. 3, p.196-201, June 2018.
- SAMET, N. *et al.* The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. **Clin. Oral Investig.**, Belin, v. 11, n. 2, p.143-147, June 2007.
- SONIS, S.T. *et al.* Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. **Cancer Supp.**, [S.l.], v. 100, n. 9, p.1995-2025, Apr. 2004.
- SONIS, S.T. The pathobiology of mucositis. **Nat. Rev., Cancer**, London, v. 4, n. 4, p.277-284, Apr. 2004.
- TOMAŽEVIČ, T.; JAZBEC, J. A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. **Complement. Ther. Med.**, v. 21, n. 4, p.306-312, Ago. 2013.

Submetido em: 31/01/2020

Aceito em: 04/11/2020