

Vera Dias Gomes

Potencial utilização do mel como agente terapêutico e adjuvante

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor João Leitão e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



Eu, Vera Dias Gomes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008028792, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia, apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

O Tutor

(Professor Doutor João Manuel Martins Leitão)

A Aluna

(Vera Dias Gomes)

Agradecimentos

Quero agradecer ao Prof. Dr. João Leitão por todo o tempo disponibilizado, pela confiança depositada na minha escolha livre do tema, pelo interesse desenvolvido pelo mesmo e acima de tudo pela compreensão de alguns momentos menos bons passados, que foram ultrapassados sempre com a sua prontidão em ajudar.

Um sentido obrigado por ser um importante interveniente na conclusão desta etapa tão importante na minha vida!

“O começo de todas as ciências é o espanto de as coisas serem o que são.”

Aristóteles

“Jamais permita que os impasses da vida o perturbem. Afinal, ninguém pode escapar dos problemas, nem mesmo santos ou sábios. Sofra o que tiver que sofrer. Desfrute o que existe para ser desfrutado. Considere tanto o sofrimento como a alegria, como factos da vida.”

Daisako Ikeda

Índice	Pág.
I. Resumo	2
II. <i>Abstract</i>	3
Abreviaturas	4
I. Introdução:	
I.1 O mel e suas utilizações comuns	5
I.2 Utilizações tradicionais do mel	5
I.3 Características do mel que lhe conferem propriedades terapêuticas e como adjuvante	6
I.3.1 Características químicas do mel que lhe conferem propriedades terapêutica	6
I.3.2 Características físicas do mel que lhe conferem propriedades como adjuvante	7
2. Utilizações actuais do mel	
2.1 Utilizações actuais do mel como agente terapêutico	8
2.1.1 Potenciais utilizações do mel como agente terapêutico	10
2.2 Utilizações actuais do mel como agente adjuvante	21
3. Conclusão	22
4. Bibliografia	23

I. Resumo

Este trabalho tem como objectivo dar a conhecer as características particulares do mel, que tornam esta substância bastante pragmática em termos de potencialidades terapêuticas como adjuvantes.

Sabendo que o mel é usado desde há muitos anos pelos nossos antepassados como alimento mas também como agente terapêutico, esta substância tem sido alvo de muitos estudos e têm sido feitos bastantes progressos na sua utilização, pelo que se pretende indicar as múltiplas potencialidades deste produto natural, não tóxico e não irritante, que possivelmente serão demonstradas num futuro próximo, visto tratar-se de uma opção terapêutica alternativa barata comparativamente a terapêuticas actualmente existentes.

II. Abstract

This work has the purpose to help in acknowledging the particular characteristics of honey, which make this substance quite pragmatic in terms of therapeutic and adjuvant potentialities.

Knowing that honey is used for many years by our ancestors as food but also as therapeutic agent, this substance has been the subject of many researches and much progress has been done in its use, meant to indicate the multiple potentialities of this natural product, nontoxic, nonirritating, which possibly will be demonstrated in a near future, since it is one inexpensive alternative therapeutic option compared to existing therapeutic.

Abreviaturas

H₂O₂ - Peróxido de hidrogénio

ALT - Alanina aminotransferase

AST - Aspartato transaminase

MDA - Malondialdeído

GSH - Glutathiona

GPx - Glutathiona peroxidase

IL-1 β - Interleucina - 1 β

ICER - Razão Incremental de Custo-Efectividade

TNF- Factor de necrose antitumoral

MDR - Resistência a múltiplos fármacos

P-gp - Glicoproteína-P

MRPI - Proteína associada à MDR

LRP - Proteína de resistência dos pulmões

BCRP - Proteína resistente do cancro da mama

GIT - Gastrointestinal

DPPH - 2,2-difenil-1-picrilhidarzil

MGO - metilglioxal

I. Introdução

I.1 O mel e suas utilizações comuns

Segundo a revisão - Usos medicinais e cosméticos do mel (1), de acordo com a visão científica moderna, o melhor mel e mais consumido é o produzido pela abelha *Apis mellifera*.

➤ O mel fresco é utilizado actualmente para o tratamento de doenças oculares, infecções respiratórias (garganta, traqueia, laringe e faringe), bronquite asmática, tuberculose, soluços, fraqueza, fadiga, hepatites, infecções parasitárias, constipações, hemorróides, eczemas, cicatrização de feridas e úlceras. Além destas utilizações terapêuticas o mel fresco é também utilizado como alimento nutritivo, de fácil digestão, para pessoas em convalescença e debilitadas bem como para a promoção da saúde mental, produção de sémen, com fins cosméticos.

➤ O mel antigo (retardado) é actualmente utilizado para o tratamento de vômitos, diarreia, artrite reumatóide, obesidade e diabetes *mellitus*. É também utilizado como conservante de carnes e frutos. Com fins cosméticos é usado para lavagens faciais (máscaras), hidratante da pele, condicionador de cabelo e tratamento de borbulhas.

I.2 Utilizações tradicionais do mel

A utilização do mel por parte dos humanos (2) já data de há 8000 anos, comprovada por algumas pinturas rupestres, na Idade da Pedra. Os antigos Egípcios, Assírios, Chineses, Gregos e Romanos usavam o mel para feridas e doenças intestinais.

No sistema “*Ayurveda*” indiano (significa conhecimento da vida), o mel era considerado uma bênção para quem sofria de uma digestão fraca. Também indicavam o mel para o tratamento da tosse irritativa, para a saúde das gengivas e dentes, insónias, desordens da pele, doenças oculares (aplicado diariamente melhora a visão), era considerado útil na prevenção das cataratas.

Os antigos Egípcios julgavam o mel como o fármaco mais popular, mencionado 500 vezes em 900 medicamentos. O mel era prescrito como uma pomada padrão para o tratamento de feridas, descoberta no papiro de *Smith* (entre 2600 e 2200 a.c.), que era uma mistura de massa lubrificante, mel e fibra de algodão. Quase todos os medicamentos Egípcios continham mel junto com vinho e leite. O mel era utilizado devido às suas propriedades antibacterianas que ajudavam a curar feridas infecciosas. Usavam-no também para embalsamar os mortos como conservante.

Os antigos Gregos possuíam uma bebida chamada “*Oenomel*” que consistia em mel com sumo de uva não-fermentada, um remédio popular para o tratamento da gota e algumas

desordens do sistema nervoso. O cientista Hipócrates prescreveu uma dieta simples que consistia de, oximel (vinagre e mel) para as dores, hidromel (água e mel) para a sede, e uma mistura de mel, água e outras substâncias medicinais para febres agudas. Citava também o mel para a calvície, como contraceptivo, tratamento de feridas, acção laxante, para a tosse e garganta inflamada, doenças oculares, anti-séptico tópico, prevenção e tratamento de cicatrizes.

No sistema médico Islâmico antigo o mel era considerado uma bebida saudável. O sagrado Alcorão ilustra vividamente o potencial terapêutico do mel, apontando-o como curador, além disso o profeta Muslim, Mohammad, recomendou o uso do mel para o tratamento da diarreia. *Avicenna*, grandes cientistas e físico Iraniano, há 1000 anos, recomendou o mel para o tratamento da tuberculose.

1.3 Características do mel que lhe conferem propriedades terapêuticas e como adjuvante

1.3.1 Características químicas do mel que lhe confere propriedades terapêuticas

O mel é uma mistura de hidratos de carbono, proteínas, aminoácidos, vitaminas, minerais, antioxidantes e outros compostos. O conteúdo do mel em água varia entre 15-20%, o que previne o crescimento bacteriano. Contém um número variado de enzimas, entre as quais a invertase, glucose oxidase, amílase, catalase e fosforilase, às quais se deve à actividade antibacteriana e anti-inflamatória do mel, devido à formação de peróxido de hidrogénio (H_2O_2) aquando o mel está diluído na ferida. Contém também dezoito aminoácidos livres, como a treonina, valina, leucina, prolina, histidina e, o mais abundante, a prolina. Ácidos gordos como o oleico, que se encontra em maior quantidade, palmítico, linolénico, esteárico, linoleico, palmitoleico e eicosanóico. O mel é livre de colesterol (3,4).

Contém vestígios de vitaminas B2, B4, B5, B6, B11 e vitamina C. Encontram-se também minerais como o cálcio, o ferro, zinco, potássio, fósforo, magnésio, selénio, crómio, e manganésio. O grupo principal de antioxidantes no mel são os flavonóides, cuja pinocembrina existe apenas no mel e no própolis de abelha, estes constituintes conferem também propriedades antibacterianas, através da inibição directa da fagocitose e prevenção da formação de radicais livres de superóxido. O mel natural mais escuro tem maior abundância de antioxidantes. Ácidos orgânicos como o acético, butanóico, fórmico, cítrico, succínico, láctico, málico, piroglutâmico e glucónico e um grande número de ácidos aromáticos existem no mel (5).

Honey (Nutritional value per 100 g)	
Component	Average
Carbohydrates	82.4 g
Fructose	38.5 g
Glucose	31 g
Sucrose	1 g
Other sugars	11.7 g
Dietary fiber	0.2 g
Fat	0 g
Protein	0.3 g
Water	17.1 g
Riboflavin (Vit. B ₂)	0.038 mg
Niacin (Vit. B ₃)	0.121 mg
Pantothenic acid (Vit. B ₅)	0.068 mg
Pyridoxine (Vit. B ₆)	0.024 mg
Folate (Vit. B ₉)	0.002 mg
Vitamin C	0.5 mg
Calcium	6 mg
Iron	0.42 mg
Magnesium	2 mg
Phosphorus	4 mg
Potassium	52 mg
Sodium	4 mg
Zinc	0.22 mg

Figura 1 - Composição média do mel [adaptado de: Jornal Iraniano de Ciências Médicas Básicas 2013 (5)].

1.3.2 Características físicas do mel que lhe conferem propriedades como adjuvante

O mel possui outras características importantes para além da sua composição química. O mel fresco é um líquido viscoso, a sua viscosidade depende de uma gama larga de substâncias e portanto varia de acordo com a sua composição, particularmente do seu conteúdo em água. A higroscopicidade é uma das propriedades do mel e descreve a capacidade de absorção do mel e a retenção de humidade do ambiente. O mel normal possui um teor de 18.8% de água, ou menor, retendo humidade de uma atmosfera com uma humidade relativa de 60%.

A tensão superficial do mel varia de acordo com a sua origem, e deve-se às substâncias coloidais. A elevada viscosidade confere características espumantes.

A cor do mel líquido varia desde límpido e incolor (como água) até âmbar escuro ou preto. Esta varia de acordo com a origem botânica, idade, e condições de armazenamento, mas a transparência e a limpidez depende da quantidade de partículas suspensas como o pólen. As cores mais incomuns são o amarelo brilhante (girassol), tons avermelhados (castanha), acinzentado (eucalipto) e esverdeado (melada). Cristalizado, o mel fica mais claro

devido aos cristais de glucose se tornarem brancos. A sua cristalização resulta da formação de cristais de glucose mono-hidratada, que varia no número, forma, dimensão e qualidade referente à composição e condições de armazenamento. Quanto menor for o teor em água e maior o teor de glucose mais rápida é a sua cristalização (6, 7).

2. Utilizações actuais do mel

2.1 Utilizações actuais do mel como agente terapêutico

O uso do mel em medicamentos para o tratamento da diabetes já é mencionado desde os tempos antigos. Em que os doentes substituíam o açúcar pelo mel. O mel é benéfico para os doentes diabéticos de duas maneiras. Uma é que o mel é três vezes mais adoçante que o açúcar, o que leva a que seja preciso uma menor quantidade de mel como adoçante para o mesmo volume de água, e o mel contém menos calorias que o açúcar. A outra é que fornece vitaminas B₂, B₄, B₅, B₆, B₁₁, e C, minerais como o cálcio, ferro, zinco, potássio, fósforo, magnésio, selénio, crómio e manganésio. Os valores nutritivos do mel podem ser alterados através da instauração de uma alimentação selectiva às abelhas (8).

Como já foi referido atrás, está documentado que o mel possui propriedades cicatrizantes. Esta propriedade tem sido associada à pasta de açúcar e o mel tem sido usado para o tratamento de cicatrização de feridas profundas (com cavidade). Está descrito também o tratamento de feridas de coelhos com uma aplicação tópica de mel com diminuição do edema, menos infiltrações de células polimorfonucleares e mononucleares, diminuição da necrose dos tecidos, maior contracção da ferida, epitelização melhorada e menor concentração de glicosaminoglicanos e proteoglicanos. Para além disso o mel promove a formação de tecido de granulação e consequente epitelização, estimula o crescimento dos tecidos, síntese de colagénio, e promove o crescimento de novos vasos sanguíneos no leito da ferida.

Está descrito também o uso do mel para infecções e feridas infecciosas, comprovando as suas propriedades antimicrobianas. Durante as últimas décadas o mel tem sido submetido a exames laboratoriais e ensaios clínicos, a actividade antibacteriana foi uma das descobertas mais importantes e que foi reconhecida pela primeira vez em 1982 por *van Ketel*. O mel tem um efeito inibitório para cerca de 60 espécies de bactérias, incluindo aeróbias, anaeróbias, gram-positivas e gram-negativas (9).

Tabela I - Tratamentos de variadas doenças efectuados com mel, como remédio caseiro (10).

Stress/Fadiga	Ingestão de mel
Visão	Mel juntamente com sumo de cenoura
Dor de dentes	Massajar as gengivas com mel
Garganta inflamada	Mel juntamente com sumo de lima
Bronquite asmática	Pimenta preta em pó juntamente com mel com sumo de gengibre, alivia os sintomas asmáticos
Úlceras gástricas	Mel dissolvido em água antes das refeições com efeito de protector gástrico
Diarreia/Disenteria	Beber mel 3 vezes ao dia antes das refeições
Diabetes mellitus	Mel juntamente com pó de Agodoeiro é dado aos doentes para reduzir os níveis de açúcar no sangue
Artrites	Mel juntamente com vinagre de coco e água, duas vezes ao dia
Queimaduras/Feridas/Cortes	Aplicação tópica de mel
Eczemas/Dermatites	Aplicação tópica de mel
Alergias sazonais	Ingestão de mel da área de residência
Infertilidade devido a défice de sémen	Mel com leite de cabra
Icterícia e distúrbios hemorrágicos	Mel com sumo de noz de Malabar

O mel pode ser administrado:

- a) Por via oral, tratando ou reduzindo os transtornos intestinais, úlceras gástricas, insónias, distúrbios da garganta e certas afecções cardíacas;
- b) Em uso externo (tópico), trata queimaduras, feridas e afecções rinofaríngeas, graças às propriedades antibacterianas;
- c) Em injeção intravenosa, onde o mel é preparado especialmente com o objectivo de combate à icterícia e desregulações na eliminação de urina.

Actualmente o mel existe em vários medicamentos como principio activo ou0 como excipiente mas que também contribui para o tratamento devido às suas propriedades já descritas, tais como:

Tabela 2 - Medicamentos com mel já existentes (11, 12).	
Strepsils® Mel e Limão	Distúrbios da boca e orofaringe
Piperme®	Antiparasitário
Vicks® Xarope Antitússico Mel	Antitússico
Vicks® Xarope Expectorante Mel	Expectorante
Septolete® Mel e Lima	Distúrbios da boca e orofaringe
Medihoney®	Antibacteriano – Tratamento de feridas
L-Mesitran®	Antibacteriano e Cicatrizante
Absorvit® Tussimel C	Suplemento alimentar, também acalma a tosse e melhora a irritação da garganta

2.1.1. Potenciais utilizações do mel como agente terapêutico

Após uma extensa pesquisa acerca das potenciais utilizações terapêuticas do mel, muitos foram os artigos científicos/ estudos clínicos/revisões encontrados. Um dos principais critérios de escolha foi a data de realização dos estudos e quando foram publicados, pelo que apenas os mais recentes foram escolhidos. Outro critério foi a preferência pelas revisões e publicações científicas, que descrevem uma informação mais cuidada, mais específica e já seleccionada.

Com estes critérios de inclusão, várias foram as potencialidades terapêuticas do mel em estudo encontradas, das quais as mais importantes a meu ver foram, efeito hepatoprotector do mel, tratamento de feridas agudas e crónicas, queimaduras e úlceras, agente anticancerígeno, alteração da resistência a múltiplos fármacos, agente antidiabético, agente antioxidante e agente antimicrobiano/antibacteriano.

No artigo “Potential Protective Effect of Honey Against Paracetamol-induced Hepatotoxicity”, de Reem M Galal (13), é descrito um potencial **efeito protector do mel contra a hepatotoxicidade** gerada pelo paracetamol, em ratos albinos de Wistar. O ensaio foi realizado com o mel como amostra e a silimarina, fármaco utilizado como hepatoprotector, como controlo, ou referência padrão. A actividade hepatoprotectora foi avaliada pela medição de parâmetros bioquímicos, como as enzimas da função hepática, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato transaminase (AST). Em homogenados de fígado

foram avaliados efeitos comparadores do mel em biomarcadores do stress oxidativo, como MDA, GSH e GPx. Por fim, foram estimados os efeitos do mel nos níveis séricos e no conteúdo de IL-1 β presente no fígado, devido à lesão provocada pela toxicidade do paracetamol no fígado, que leva à morte dos hepatócitos e desencadeia a cadeia do processo inflamatório. Na avaliação dos resultados verificou-se a lesão do fígado, através do aumento significativo da actividade da AST e ALT, como também dos níveis de IL-1 β . Resultou também na diminuição do conteúdo de GSH no fígado e na actividade da GPx, o que levou ao aumento da IL-1 β e dos níveis de MDA. No pré-tratamento realizado com mel e silimarina antes da administração do paracetamol, evidenciou-se que tal preveniu significativamente o aumento nos níveis séricos dos biomarcadores das enzimas hepáticas, e reduziu o stress oxidativo e as citocininas inflamatórias. Na avaliação histopatológica do fígado, o mel reduziu a incidência de lesões causadas pela toxicidade do paracetamol. Como conclusão, após a realização deste ensaio, o mel demonstrou ser um eficiente agente hepatoprotector contra a hepatotoxicidade causada pelo paracetamol.

Na revisão sistemática, publicada no Jornal Periódico da Sociedade Internacional para Queimaduras – “Burns Volume issue 2013”, “Honey in modern wound care: A systematic review”, de L. Vandamme e A. Heyneman (14), o objectivo é avaliar as evidências disponíveis e o papel do mel no tratamento actual de **feridas**. A estratégia de pesquisa foi desenvolvida através de bases de dados como a PubMed e a ISI Web of Science. Foram incluídos 25 estudos, que avaliavam o uso do mel em **queimaduras humanas, úlceras e outras feridas**. Analisando as três categorias de feridas descritas, está claro que o mel é um tratamento com propriedades benéficas para o tratamento deste tipo de feridas. Contudo a evidência para propriedades como desodorizante, de desbridamento, anti-inflamatório e analgésico são limitadas. As evidências das suas propriedades antibacterianas são bastante fortes em estudos acerca de queimaduras, contudo um ensaio clínico aleatório demonstrou que a excisão tangencial com subsequente enxerto de pele leva a um melhor resultado, porém é incorrecto comparar o efeito tópico do mel com excisão tangencial e enxertos de pele em queimaduras de terceiro grau, visto que a aplicação de mel apenas é recomendada em queimaduras superficiais de primeiro e segundo grau. Para úlceras e outras feridas a evidência das propriedades antibacterianas do mel variam de moderadas a fracas, onde o maior efeito antibacteriano do mel de *Manuka*, originário da polinização que as abelhas fazem da árvore de *Manuka*, que cresce exclusivamente na Nova Zelândia, esta árvore apresenta inúmeras características nutricionais, como substâncias antibacterianas e antivirais, e *Medihoney*, mel medicinal para o tratamento de feridas, não está bem fundamentado.

Normalmente, o mel de *Manuka* e o *Medihoney* são recomendados devido à sua acção antibacteriana, contudo, na categoria de feridas resultantes de úlceras, treze ensaios administraram este tipo de mel e em apenas nove foi reportado o efeito antibacteriano, e em apenas seis dos nove, foi descrito o efeito antibacteriano a favor do mel. Com base nestas evidências um pouco limitadas a recomendação de méis medicinais não pode ser confirmada.

Nos ensaios aleatórios de queimaduras, existe claramente uma ligação entre o efeito antibacteriano do mel e um mais acelerado fecho e processo de cicatrização da ferida. Nos ensaios clínicos aleatórios de outros tipos de feridas esta ligação não é sempre tão óbvia. Esta descoberta é fácil de perceber para as queimaduras, visto que este tipo de ferida não possui doença subjacente, que por outro lado, os factores subjacentes nas feridas crónicas podem influenciar o tratamento, mesmo quando a ferida se encontra limpa. O mel pode ser também considerado uma terapia alternativa para o tratamento de úlceras crónicas e outros tipos de feridas, como feridas cirúrgicas.

Em apenas 12 dos 55 estudos apresentados, o mel foi usado em monoterapia. Em alguns casos o mel foi administrado depois de terapia padrão ou em combinação. Posto isto, torna-se mais difícil chegar a conclusões sólidas e limita a possibilidade de reprodutibilidade e generalização de resultados. É necessário saber exactamente se a terapia foi igual em ambos os grupos de pesquisa, para que o tratamento tópico (mel ou produto controlo) seja claramente a única variável na pesquisa. O que leva a concluir que a única diferença nos resultados, entre os dois regimes de tratamento, se deve ao tratamento tópico. Ao comparar dois tipos de terapias é também importante realizar uma análise custo-efectividade, embora vários estudos relatam que a aplicação de mel reduz os custos dos cuidados. Apenas um ensaio clínico aleatório que calculou o custo-efectividade do tratamento com mel e do tratamento controlo através de uma Razão Incremental de Custo-Efectividade (ICER), teve como conclusão que seria mais rentável o tratamento controlo.

Também na revisão “Honey as a topical treatment for wounds” de Jull AB, Walker N e Deshpande S, com a colaboração da *Cochrane*[®] (15), é avaliado o **efeito do mel no tratamento de feridas**. Nesta revisão foram incluídos cerca de 32 artigos de ensaios, em que os critérios de inclusão foram ensaios aleatórios e semi-aleatórios que avaliavam o mel como tratamento para qualquer tipo de ferida, aguda ou crónica. Sem restrição para as fontes, data de publicação ou linguagem. O objectivo deste trabalho era determinar se efectivamente, o mel aumentava a taxa de cicatrização de feridas agudas e crónicas.

Na discussão desta revisão, é tirada uma conclusão para cada tipo de feridas agudas ou crónicas.

Feridas Agudas

- **Feridas agudas menores:** as evidências retiradas dos estudos não apoiam a utilização do mel em lacerações ou feridas menores que não necessitam de tratamento. É também referido serem necessários mais estudos sobre a utilização do mel para este tipo de feridas.

- **Queimaduras:** As evidências com respeito ao tratamento de queimaduras são mistas. O mel parece retardar a cicatrização comparativamente à excisão precoce e enxerto de pele em queimaduras de profundidade mista, o efeito do enxerto é tal que este tratamento deve ser considerado uma alternativa superior. O mel pode ser mais eficaz que alguns tratamentos (gaze impregnada, absorventes salinos, pensos com filme de poliuretano) em queimaduras de espessura parcial. Em geral, os ensaios parecem apontar para um efeito favorável do mel, em que este promove a cicatrização, mesmo que seja administrado concomitantemente com a SSD (Sulfadiazina de Prata), que geralmente atrasa o processo de cicatrização.

Feridas Crónicas

O efeito do mel no tratamento de feridas crónicas, com excepção das úlceras venosas nos membros inferiores e Leishmaniose Cutânea, não foi estabelecido com base nas evidências actuais. A maior parte dos ensaios eram pequenos, com comparadores inapropriados com altos níveis de viés.

- **Leishmaniose Cutânea:** Efeito desfavorável do mel como adjuvante do antimoniato de meglumina no tratamento de úlceras de Leishmaniose, que não foi muito diferente do efeito do tratamento só com antimoniato de meglumina. A pequena diferença trata-se do atraso da cicatrização, o que leva a uma ulceração prolongada.

- **Úlceras Venosa dos membros inferiores:** As actuais evidências não apoiam o uso do mel como tratamento de rotina, adjuvante a compressão, porém o facto de que foi evidente um modesto efeito curativo por parte do mel, leva a que este tratamento seja aceite para situações agudas. São necessários mais estudos para justificar e quantificar estes efeitos.

No artigo revisto, “Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanisms” de Sarfraz Ahmed e Nor Hayati Othman (16), descreve que recentemente têm sido efectuados vários estudos com foco no uso de produtos naturais para a **prevenção e tratamento de cancro**. Desses produtos naturais, o mel tem sido o mais extensivamente

estudado. O mecanismo da actividade anticancerígena do mel como quimiopreventivo e agente terapêutico ainda não foi completamente percebido, os possíveis mecanismos são devidos às actividades apoptóticas, antiproliferativas, de factor de necrose antitumoral (anti-TNF), antioxidante, anti-inflamatória, estrogénica e imunomoduladora. O conteúdo fenólico do mel tem sido estudado e relatado, ter actividade anti-leucémica contra diferentes linhas de células leucémicas. Já foi provada a actividade anticancerígena contra várias linhas de células e tecidos, como da mama, colorectal, renal, próstata, endometrial, cervical e cancro da boca. É descrito que o mel potencia a actividade anti-tumoral de fármacos quimioterapêuticos como o 5-fluorouracilo e ciclofosfamida. A conclusão desta revisão dos mecanismos do mel mostra que as evidências que o mel tem o potencial de vir a ser um agente anticancerígeno, estão a crescer. Apesar do mecanismo não ser totalmente compreendido, vários estudos demonstraram que o mel possui efeito anticancerígeno através da interferência com múltiplas vias de sinalização celular, como indutor de apoptose, via antiproliferativa, via anti-inflamatória e via anti-mutagénica, modula também o sistema imunitário do organismo. Como o mel provém de diferentes fontes florais, pode levar a diferentes efeitos, pelo que é necessária mais pesquisa para entender claramente o mecanismo que leva a esta actividade.

Ainda acerca da potencial actividade anticancerígena, o artigo “Can flavonoids from honey alter multidrug resistance?” de Saravana Kumar Jaganathan (17), propõe o mel, com a sua grande quantidade de flavonóides polifenólicos, como um candidato plausível para **inibir as proteínas P-gp**. Embora o *design* da quimioterapia ser bastante avançado, ainda assim, não consegue prevenir as mortes devidas ao cancro. Um dos maiores obstáculos para a quimioterapia é a resistência a múltiplos fármacos (MDR) desenvolvida pelas células tumorais. Após vários estudos da MDR, chegou-se ao isolamento dos genes que codificam várias proteínas associadas à MDR, incluindo a glicoproteína-P (P-gp), a proteína associada à MDR (MRPI), a proteína de resistência dos pulmões (LRP) e mais recentemente a proteína resistente do cancro da mama (BCRP).

Dos flavonóides mais comuns no mel, como a crisina, genisteína, biochanina, quercetina, campferol e naringenina, descobriu-se que estes interagem com os transportadores da P-gp. Estes estudos sugerem então que os flavonóides do mel possuem um efeito inibitório na P-gp das células resistentes, constituindo uma nova classe de moduladores com interacções bifuncionais. Contudo são necessários mais estudos, para vários tipos de mel, visto que podem ter variadíssimas composições e consequentemente propriedades. Caso se prove que o mel venha ser um potente agente inibitório da P-gp,

permitirá poupar quantidades exorbitantes de dinheiro investido no desenvolvimento de novos sensibilizadores químicos, e ultrapassar o potencial problema de toxicidade clínica.

Na revisão “Honey - A Novel Antidiabetic Agent”, de Omotayo O. Erejuwa (18), estão realçadas algumas descobertas que demonstram os **efeitos benéficos ou potenciais do mel no tracto gastrointestinal (GIT), na flora intestinal, no fígado, no pâncreas** e como estes efeitos permitem **melhorar o controlo glicémico e distúrbios metabólicos**. Vários estudos revelam que o mel reduz a glicose no sangue ou que este é mais tolerável do que açúcares comuns e adoçantes, propõem também os possíveis mecanismos de acção do efeito antidiabético do mel em forma de organigrama.

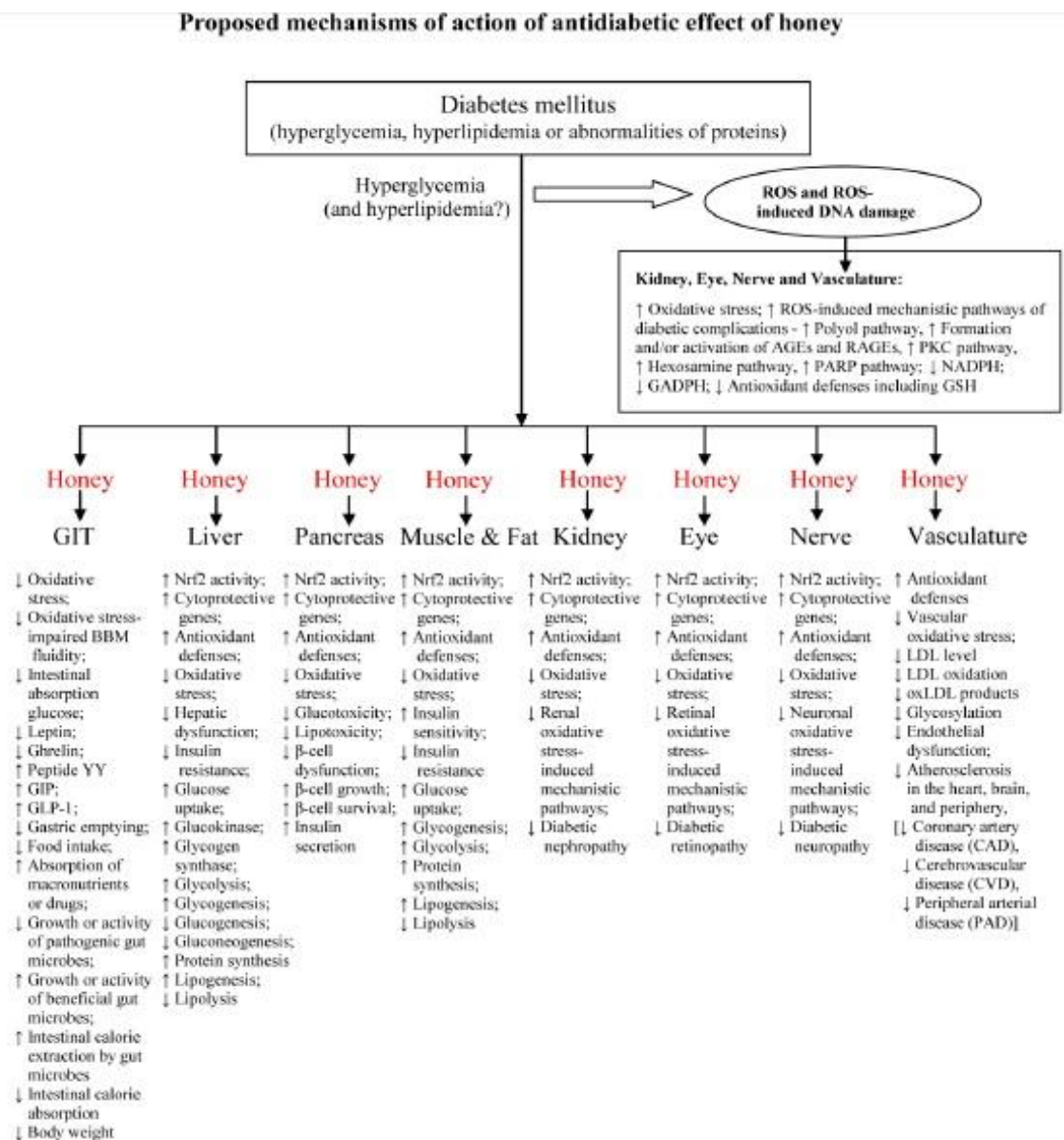


Figura II - Acção do efeito antidiabético do mel em forma de organigrama [adaptado de: *Jornal Internacional de Ciências Biológicas* – 2012 (18)].

Esta revisão apresenta os efeitos do mel separadamente, no tracto gastrointestinal, na flora intestinal, no fígado, no controlo glicémico (com evidências de estudos em animais e de ensaios clínicos), no pâncreas e hormonas reguladoras da glicose, no metabolismo lipídico, função renal, hepática e outros parâmetros bioquímicos, nas hormonas reguladoras do apetite, peso corporal e balanço da ingestão de alimentos/energia. Posteriormente é evidenciado o efeito antidiabético do mel através de potenciais mecanismos de acção com base nos constituintes não-antioxidantes, potenciais mecanismos de acção com base nos constituintes de eliminação de radicais livres e efeito antioxidante e evidencia os efeitos benéficos adicionais na prevenção de complicações diabéticas através do efeito antioxidante. Com base nestes potenciais efeitos e mecanismos de acção são retirados impactos e futuras perspectivas do uso do mel como agente antidiabético:

- Efeitos GIT: o mel possui efeitos característicos dos inibidores da α -glicosidase, como a acarbose;
- Efeitos hepáticos e /ou pancreáticos: o mel possui efeitos característicos dos secretagogos de insulina, como as sulfonilureias;
- Efeitos na resistência à insulina induzida pelo stress oxidativo: são demonstradas melhorias hepáticas e musculares relativamente à resistência, em que o mel possui efeitos característicos às tiazolidinedionas e biguanidas, como a metformina;
- Efeitos em hormonas como a incretina e reguladoras do apetite: o mel possui efeitos característicos dos inibidores da dipeptidil peptidase-IV, como a sitagliptina e exenatida semelhante aos miméticos da GLP-1;
- Efeitos anti-lipidémicos: o mel possui efeitos característicos dos medicamentos antiobesidade.

Todas estas potencialidades indicam claramente que o mel possui características da maior parte dos medicamentos antidiabéticos prescritos. Como tal é sugerido que o mel seja mais eficaz e benéfico em combinação com a terapia antidiabética convencional. Contudo, e a fim de assegurar que estas novas descobertas e potencialidades são reprodutíveis em traduzidas em benefícios para os doentes diabéticos, são necessários estudos mais rigorosos e bem desenhados.

No artigo, “Antioxidant activity of Portuguese honey samples: Different contributions of the entire honey and phenolic extract”, de Isabel C.F.R. Ferreira (19), descreve a avaliação da **atividade antioxidante** dos méis portugueses, em que foram estudadas amostras de mel intacto e extractos fenólicos dos méis. Foram efectuados vários ensaios químicos e

bioquímicos para pesquisar as propriedades antioxidantes, tendo em conta as diferentes intensidades da cor do mel e os métodos de extracção fenólica.

Sabendo que algumas das doenças, acima descritas em que o mel possui efeito terapêutico, são consequência de lesão oxidativa, o efeito terapêutico do mel deve-se às suas propriedades antioxidantes. Adicionalmente a presença de peróxido de hidrogénio e alguns minerais no mel, podem levar à produção de radicais hidroxilo extremamente reactivos como parte integrante do sistema antibacteriano.

Foram estudados três tipos de mel unifloral, obtidos do Nordeste de Portugal, de produtores bastante experientes, nos quais se efectuou a análise da coloração do mel, procedeu-se a extracção fenólica, a quantificação dos compostos bioactivos (fenóis, flavonóides, ácido ascórbico, carotenóides e açúcares), e a avaliação da actividade antioxidante. Esta avaliação compreendeu quatro ensaios reactivos como a actividade de eliminação do radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidarzil), poder redutor, inibição do branqueamento dos β -carotenos e inibição da peroxidação dos lípidos.

Todas as amostras demonstraram boa inibição da peroxidação dos lípidos. Os tipos de mel mais escuros apresentaram em todos os ensaios melhor actividade antioxidante, o que demonstra que a intensidade da coloração parece estar relacionada com o aumento das propriedades antioxidantes e conteúdo fenólico. Foi descrito um conteúdo fenólico significativamente superior nas amostras de mel intacto em comparação com os extractos fenólicos obtidos. O ácido ascórbico quantificado é um agente redutor generalizado, e que presente no mel pode interferir e ser benéfico para a actividade antioxidante. Em geral, a utilização do mel intacto, ou seja uma amostra inteira, em vez de antioxidantes individuais permite a vantagem em ter efeitos adicionais e sinérgicos dos diferentes compostos fenólicos presentes na amostra.

No artigo “Medical-Grade Honey Kills Antibiotic-Resistant Bacteria In Vitro and Eradicates Skin Colonization” (20), na publicação “How honey kills bacteria” (21), e na revisão crítica “Antibacterial Components of Honey” (22), todos publicados pelo mesmo autor, Paulus H.S. Kwakman, em que são relatadas as **propriedades antibacterianas do mel**, e é também referido o Revamil[®], um produto à base de mel com grau medicinal, no qual existe um conteúdo superior de enzimas e uma diminuição do pH.

No primeiro artigo é relatada a erradicação de bactéria resistentes aos antibióticos por parte do mel com grau medicinal. Nos ensaios efectuados foi avaliada a actividade bactericida do Revamil[®], e também a sua eficácia na redução da colonização de bactéria na pele do antebraço em voluntários saudáveis.

O Revamil® é um produto à base de mel com grau medicinal, produzido por abelhas em estufas fechadas. Foi testada a sua reprodutibilidade em cada lote e avaliado o espectro bactericida, *in vitro*, deste mel medicinal. Posteriormente foi então avaliada a eficácia de redução da colonização de bactérias na pele dos voluntários. Os resultados demonstram que o mel medicinal possui actividade bactericida reprodutível, e é efectivamente activo contra as bactérias resistentes e susceptíveis aos antibióticos, para todas as espécies testadas. A aplicação de Revamil® durante dois dias nos voluntários demonstrou ser altamente efectiva na redução das colónias da pele. O mel possui várias propriedades conhecidas, várias vezes referidas neste trabalho, responsáveis pela actividade antimicrobiana, das quais se comprovaram nestes ensaios, a alta osmolaridade devida à elevada concentração de açúcares, o baixo pH, e a produção de peróxido de hidrogénio. Porém existe uma grande variação da actividade antimicrobiana dos diferentes tipos de mel devido ao facto de serem colhidos em diferentes ambientes. Esta actividade antimicrobiana imprevisível dificulta a introdução do mel como agente antimicrobiano. Como tal, o Revamil® é produzido em estufas, sob condições controladas, o que demonstra boa reprodutibilidade de actividade sobre um largo espectro de bactérias, entre diferentes lotes de mel, o que leva a concluir que este tipo de produção é um bom critério para aplicação clínica.

Nesta publicação são ainda descritos e caracterizados todos os factores bactericidas pertencentes ao mel medicinal, para tal foi usada uma abordagem de neutralizações sucessivas de factores bactericidas individuais. Como amostra foi utilizado o mel medicinal Revamil® não processado, e para avaliar a contribuição dos açúcares na actividade bactericida do mel foi preparada uma solução com açúcar com composição idêntica à solução preparada com o mel medicinal.

Inicialmente foi determinada a concentração de peróxido de hidrogénio no mel, num segundo ensaio foi realizada a neutralização do MGO (metilglioxal), num terceiro ensaio foi feita quantificação e avaliação da actividade da defensina-I da abelha, em coelhos, através da imunização com um anticorpo policlonal anti-abelha defensina-I, e posteriormente foram realizados ensaios menos específicos, como:

- Ensaio bactericida efectuado em líquidos
- Ensaio de difusão no agar
- Ultrafiltração dos componentes do mel
- Ensaio de sobreposição bacteriana
- Immunoblotting
- Purificação dos péptidos antibacterianos do mel

- Identificação das proteínas do mel por digestão V8 e subsequente análise de massa.

Após estes ensaios e análise dos resultados obtidos foi concluído que todas as espécies bacterianas testadas são susceptíveis a diferentes combinações de factores bactericidas do mel, indicando assim que estas bactérias foram mortas por mecanismos distintos, e demonstrado que a natureza multifactorial do mel é bastante importante para a sua potência como bactericida.

Alguns factores possuem uma actividade sobreposta, como a actividade da defensina-I, que apenas foi revelada após a neutralização do MGO. O mesmo aconteceu com a contribuição do pH baixo que apenas foi revelada após neutralização simultânea do peróxido de hidrogénio, do MGO e da defensina-I. Já em outras situações a actividade bactericida do mel depende da presença combinada dos diferentes factores. Não é possível quantificar a contribuição dos diferentes factores para a actividade bactericida, visto que como foi demonstrado, os factores podem ter actividade redundante, serem mutuamente dependentes, ou possuírem uma actividade aditiva ou sinérgica dependente das espécies bacterianas alvo. Foi então demonstrado pela primeira vez a presença de um péptido antimicrobiano no mel, a defensina-I da abelha, e que este péptido contribui substancialmente para a actividade bactericida. Porém este péptido foi apenas encontrado no mel medicinal, pelo que ainda deve ser estabelecida a sua presença noutros méis.

Os factores bactericidas identificados nestes ensaios, por neutralizações sucessivas foram, a concentração de açúcares no mel, pH baixo, a presença de peróxido de hidrogénio, de MGO e de defensina-I de abelha.

Na revisão crítica são descritos os compostos antibacterianos presentes no mel, em que é discutida, a actividade individual dos mesmos, a sua contribuição para a complexa actividade antibacteriana, uma nova abordagem para identificação de compostos antibacterianos adicionais no mel e as implicações de novos desenvolvimentos para a padronização do mel para aplicações medicinais. Esta revisão é uma visão mais crítica aos dois artigos descritos anteriormente, pelo que os compostos antibacterianos, a sua actividade e contribuição dos mesmos, a descrição dos méis medicinais, o de Manuka e o Revamil[®], materiais e métodos e identificação de compostos antibacterianos adicionais já foram referidos acima.

Quanto às implicações para a padronização de mel medicinal, é referido que a aplicabilidade do mel medicinal será fortemente beneficiada através de formulações com actividade antibacteriana consistente e após completa caracterização dos compostos

envolvidos. Como ocorrem variações da actividade de lote para lote de mel, é essencial a elaboração de uma análise detalhada da actividade antibacteriana contra um painel de bactérias, para caracterizar as propriedades bactericidas do mel. Esta análise detalhada permitirá a produção de méis padronizados, por exemplo misturando diferentes lotes de mel para atender aos critérios pré-definidos, tendo em conta a composição dos compostos bactericidas. Esta padronização dos níveis dos compostos antimicrobianos bem caracterizados irá contribuir fortemente para a aplicabilidade do mel para fins medicinais.

2.2 Utilização actual do mel como agente adjuvante

Actualmente o mel está incluído em diversos medicamentos, produtos de dermocosmética e na alimentação como agente adjuvante, ou seja, pertence às formulações, mas com o intuito de melhorar ou ser benéfico para a obtenção da formulação e manter a sua estabilidade. Como já foi referido anteriormente, as características químicas do mel mas também as físicas contribuem muito para a sua utilização.

O mel tem sido utilizado na indústria farmacêutica, cosmética e alimentar como hidratante, suavizante, agente tensioactivo, conservante, antioxidante, flavorizante, veículo, condicionador.

Está disponível também um agente de contraste utilizado para exames hospitalares que inclui o mel como excipiente/veículo e que se designa por Varibar[®] Honey (Agente adjuvante para exame de contraste com sulfato de bário) (23).

3. Conclusão

Para além do elevado valor nutritivo do mel e das suas propriedades conservantes bastante conhecidas, o mel tem vindo a ser bastante estudado devido às suas propriedades menos conhecidas, mas não menos importantes. Tais propriedades conferem ao mel variadíssimas actividades terapêuticas, bem como adjuvantes em diversas formulações farmacêuticas.

Com este trabalho pretendeu-se dar a conhecer um pouco melhor as perspectivas terapêuticas futuras relativamente às potencialidades do mel, como tal foram referidas as utilizações tradicionais, as utilizações actuais e as novas utilizações potenciais. Como foi referenciado, o mel possui mais de duas centenas de constituintes, constituintes estes que variam de acordo com a origem mono- ou poli-floral do mel, devido a estas variações muitos dos constituintes permanecem desconhecidos, já outros foram recentemente descobertos e bem caracterizados, tendo demonstrando grandes potencialidades terapêuticas.

Portanto, ao longo do trabalho foram demonstradas várias potencialidades, principalmente terapêuticas, como o efeito hepatoprotector do mel, o tratamento de feridas agudas e crónicas, queimaduras e úlceras, como agente anticancerígeno, alteração da resistência a múltiplos fármacos, como agente antidiabético, como agente antioxidante e como agente antimicrobiano/antibacteriano; potencialidades tais, que trazem um futuro promissor para a utilização do mel. Porém, e como foi extensivamente referido, são necessários estudos mais aprofundados, mais rigorosos, e com aplicação clínica para que seja reconhecido o valor terapêutico e adjuvante do mel. Caso venha a ser reconhecido o seu valor terapêutico, a utilização do mel para as doenças propostas será uma escolha custo-efectiva, dado que se trata de um produto natural de fácil e barata obtenção.

Um exemplo a reter é o mel medicinal Revamil[®], que é produzido sob condições controladas evitando variações dos seus constituintes, que possui elevada reprodutibilidade de lote para lote, e é aplicável para o tratamento de feridas agudas, crónicas e infecciosas.

4. Bibliografia

- (1) - Ediriweera, E. R. H. S. S., Premarathna, N. Y. S. “Medicinal and cosmetic uses of Bee’s Honey - A review” AYU Journal, Apr-Jun 2012, Vol 33, 2: 178 -182.
- (2) - Eteraf-Oskouei T., Najafi M. “Traditonal and Modern Uses of Natural Honey in Human Diseases: A Review.” Iranian Journal of Basic Medical Sciences - 2013;16:731-742.
- (3) - Montenegro, Gloria; Mejías, Enrique. “Biological applications of honeys produced by Apis mellifera” Biol Res - 2013, 46: 341-345.
- (4) - Alvarez-Suarez, J.M., Tulipani, S., Romandini, S., Bertoli, E., Battino, M. “Contribution of honey in nutrition and human health: a review.” Mediterr J Nutr Metab 2010; 3:15-23.
- (5) - Eteraf-Oskouei T, Najafi M. “Traditonal and Modern Uses of Natural Honey in Human Diseases: A Review.” Iranian Journal of Basic Medical Sciences - 2013;16:731-742.
- (6) - Pyszynska, Krystyna; Biesaga, Magdalena. “Analysis of phenolic acids and flavonoids in honey” Trends in Analytical Chemistry - 2009, Vol.28, 7:893-902.
- (7) - Alqarni, A., Owayss, A., Mahmoud, A. “Physicochemical characteristics, total phenols and pigments of national and international honeys in Saudi Arabia.” Arabian Journal of Chemistry. In Press - 2012.
- (8) - Ediriweera, E. R. H. S. S., Premarathna, N. Y. S. “Medicinal and cosmetic uses of Bee’s Honey - A review” AYU Journal, Apr-Jun 2012, Vol 33, 2: 178-182.
- (9) - Al-Waili, Noori; Salom, Khelod; Al-Ghamdi, Ahmad. “Honey for Wound Healing, Ulcers, and Burns; Data Supporting Its Use in Clinical Practice” The Scientific World Journal - 2011, 11:766-787.
- (10) - Ediriweera, E. R. H. S. S., Premarathna, N. Y. S. “Medicinal and cosmetic uses of Bee’s Honey - A review” AYU Journal, Apr - Jun 2012, Vol 33, 2: 178-182.
- (11) - Infomed: Base de dados de medicamentos <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php> [Acedido a: 14-05-2014]
- (12) - Prontuário Terapêutico. Lisboa: INFARMED, 2013.
- (13) - Galal, R. M., Zaki, H. F., Seif El-Nasr, M. M., Agha, A. M. “Potential Protective Effect of Honey Against Paracetamol-induced Hepatotoxicity”. Archives of Iranian Medicine, 2012; Vol. 15, 11: 674-680.

- (14) - Vandamme, L., et al. "Honey in modern wound care: A systematic review". Journal of Burns, in Elsevier – 2013, 4076, 12 pages - [http://www.burnsjournal.com/article/S0305-4179\(13\)00197-6/abstract](http://www.burnsjournal.com/article/S0305-4179(13)00197-6/abstract) [Acedido a: 09-07-2014]
- (15) - Jull, A. B., Walker, N., Deshpande, S. "Honey as a topical treatment for wounds (Review)" Cochrane Database of Systematic Reviews - 2013, Issue 2, Art. No.:CD005083
- (16) - Ahmed, Sarfraz; Othman, Nor Hayati. "Honey as a Potential Natural Anticancer Agent: A Review of Its Mechanisms" Hindawi Publishing Corporation, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Vol.2013, Article ID:829070, 7 pages
- (17) - Jaganathan, Saravana K. "Can flavonoids from honey alter multidrug resistance?" Medical Hypotheses in Elsevier - 2011, 76:535-537.
- (18) - Erejuwa, Omotayo O.; Sulaiman, Siti A.; Ab Wahab, Mohd S. "Honey – A Novel Antidiabetic Agent" International Journal of Biological Sciences - 2012, Vol.8, 6:913-934.
- (19) - Ferreira, Isabel C.F.R.; Aires, Edmur; Barreira, João C.M.; Estevinho, Letícia M. "Antioxidant activity of Portuguese honey samples: Different contributions of the entire honey and phenolic extract" Food Chemistry in Elsevier - 2009, 114:1438-1443.
- (20) - Kwakman, Paulus H.S. "Medical-Grade Honey Kills Antibiotic-Resistant Bacteria In-Vitro and Eradicates Skin Colonization" Bacterial Activity of Medical Honey, Clinical Infectious Diseases - 2008, 46:1677-1682.
- (21) - Kwakman, Paulus H.S. "How honey kills bacteria" The FASEB Journal - 2010, 24: 7 pages.
- (22) - Kwakman, Paulus H.S.; Zaat, Sebastian A.J. "Antibacterial Components of Honey" IUBMB Life - 2012, Vol. 64, 1:48-55.
- (23) - [http://www.braccoimaging.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/Vari bar%20Prescribing%20Information%20\(DI15,%20DI21,%20DI22,%20DI25\)%20%20Aug.%202012.pdf](http://www.braccoimaging.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/Vari%20bar%20Prescribing%20Information%20(DI15,%20DI21,%20DI22,%20DI25)%20%20Aug.%202012.pdf) [Acedido a: 03-06-2014]