



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DE SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

LÊDA MARIA MARINHO SANTOS DE FIGUEIREDO

**EXTRATO DE PRÓPOLIS NA TERAPIA COMPLEMENTAR DA COVID-19: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

CAMPINA GRANDE - PB

2021

Lêda Maria Marinho Santos De Figueiredo

**EXTRATO DE PRÓPOLIS NA TERAPIA COMPLEMENTAR DA COVID-19: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC
apresentado ao Departamento de Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
como requisito em cumprimento às exigências
para a obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Thúlio Antunes de
Arruda

CAMPINA GRANDE

2021

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

F475e Figueiredo, Lêda Maria Marinho Santos de.
Extrato de própolis na terapia complementar da Covid-19 [manuscrito] : uma revisão sistemática / Leda Maria Marinho Santos de Figueiredo. - 2021.
27 p. : il. colorido.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.

"Orientação : Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda ,
Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."

1. Própolis. 2. Práticas integrativas e complementares. 3. Covid-19. 4. Tratamento de doenças. I. Título

21. ed. CDD 615.321

LÊDA MARIA MARINHO SANTOS DE FIGUEIREDO

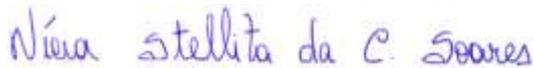
**EXTRATO DE PRÓPOLIS NA TERAPIA COMPLEMENTAR DA
COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC
apresentado ao Departamento de Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)
como requisito em cumprimento às exigências
para a obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

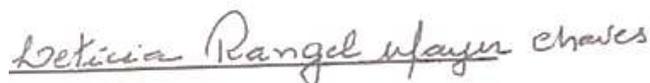
Aprovado em 06 de outubro de 2021.



Prof.º. Dr. Thúlio Antunes de Arruda
Orientador- CCBS/ UEPB



Prof.ª Dr.ª. Nícia Stellita da Cruz Soares
Examinadora – CCBS/UEPB



Prof.ª Esp. Letícia Rangel Mayer Chaves
Examinadora – CCBS/UEPB

DEDICO E OFEREÇO ESTE TRABALHO ÀS BASES DA MINHA VIDA

DEDICO

Aos meus pais que sempre me apoiam em todas as etapas da vida e nunca mediram esforços para que eu realizasse mais esse sonho. Ao meu noivo, nunca soltou minha mão e esteve ao meu lado. Aos meus amigos, que me deram total apoio na minha caminhada.

OFEREÇO

Á Deus, que me abençoou e segurou minha mão sempre, ao longo da minha vida.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por sempre estar comigo nos momentos bons e não tão bons da minha vida, por me dar oportunidade de aprimorar o conhecimento em prol da saúde.

Aos meus pais, Rosalia Marinho e Germano Pinheiro, por sempre ter me incentivado, não medindo esforços para me ajudar a alcançar meus objetivos, sempre com muito amor e paciência. São minha base.

Ao meu noivo, Iallys Araújo Diniz, por sempre me apoiar e incentivar na minha caminhada acadêmica. Por seus conselhos, amor e paciência. Obrigada.

À minha melhor amiga, Ericka Garcia, por tudo que passamos durante nossa amizade, tudo que compartilhamos, todo incentivo, amor, conselhos, apoio, conhecimentos, obrigada.

Às minhas amigas, por termos compartilhado a vida, histórias, amor e conhecimentos acadêmicos, sempre nos ajudando. À Juliana Trajano, Wedja Marcelino e Barbara Lula, obrigada.

Aos meus colegas do curso de farmácia e do programa de mestrado, da UEPB, pela compreensão nos momentos em que me ausentava, auxiliando depois com os assuntos.

Ao meu orientador de mestrado, José Germano Vêras Neto, por sua compreensão perante a escrita do meu trabalho de conclusão de curso e término do curso de farmácia.

Ao corpo docente da Universidade Estadual da Paraíba, Campus I, CCBS, departamento de farmácia de Campina Grande, por passar seus conhecimentos.

Ao meu orientador, Thúlio Antunes de Arruda, por ser esse professor tão rico em conhecimento e tão humilde e amoroso ao ensinar, sempre disposto a ajudar o próximo. Uma pessoa indescritível. Obrigada por aceitar me orientar, nesse último passo tão importante.

À banca, professoras Nícia e Letícia, por ter aceitado, com muito carinho, o convite de examinar esse trabalho e ajudar a aprimorá-lo.

A todos, o meu obrigada.

Lêda Maria Marinho Santos de Figueiredo

“Então Samuel pegou uma pedra e a ergueu entre Mispá e Sem; e deu-lhe o nome de Ebenézer, dizendo: ‘Até aqui o Senhor nos ajudou’”.

1 Samuel 7:12

FIGUEIREDO, Lêda M^a Marinho Santos de. EXTRATO DE PRÓPOLIS NA TERAPIA COMPLEMENTAR DA COVID-19: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA. Trabalho de Conclusão de Curso – TCC. Curso de Bacharelado em Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, Paraíba. 2021.

RESUMO

A COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), causada pelo SARS-CoV-2 (Coronavirus (CoV) da Síndrome Respiratória Aguda grave 2), teve início em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, espalhou-se pelo mundo, tornando-se uma pandemia e com o intuito de combater este mal, foram adotadas medidas da Medicina Tradicional tais como as Práticas Integrativas e Complementares, como chás, extratos e a apiterapia. A própolis, produzida por abelhas tem vários efeitos, entre eles, o anti-inflamatório, o antibacteriano e o antiviral. Assim, o objetivo deste trabalho foi revisar e discutir os impactos do extrato de própolis como adjuvante no tratamento da COVID-19, através de uma revisão sistemática da literatura. Neste trabalho foi possível observar os benefícios do extrato de própolis para as pessoas acometidas com COVID-19, bem como pessoas com comorbidades. Diante disso, a própolis pode ser considerada como adjuvante no tratamento da infecção causada por SARS-CoV-2. Vale ressaltar que estudos in vivo e ensaios clínicos devem ser realizados para um melhor conhecimento sobre a correlação da própolis com a COVID-19.

Palavra-chave: Própolis, Práticas Integrativas e complementares, COVID-19, Tratamento de doenças

ABSTRACT

COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), caused by SARS-CoV-2 (Coronavirus (CoV) of Severe Acute Respiratory Syndrome 2), started in Wuhan, China, in December 2019, has spread around the world, becoming a pandemic and in order to combat this evil, measures of Traditional Medicine were adopted, such as Integrative and Complementary Practices, such as teas, extracts and apitherapy. Propolis produced by bees has several effects, including anti-inflammatory, antibacterial and antiviral. Thus, the objective of this work was to review and discuss the impacts of propolis extract as an adjuvant in the treatment of COVID-19, through a systematic literature review. In this work, it was possible to observe the benefits of propolis extract for people affected with COVID-19, as well as people with comorbidities. Therefore, propolis can be considered as an adjuvant in the treatment of infection caused by SARS-CoV-2. It is noteworthy that *in vivo* studies and clinical trials should be carried out for a better understanding of the correlation of propolis with COVID-19.

Keyword: Propolis, Integrative and Complementary Practices, COVID-19, Treatment of Diseases

Sumário

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	10
2.1 OBJETIVO GERAL	10
3 REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1 COVID-19	11
3.2 PRÓPOLIS.....	14
<i>3.2.1 Práticas Integrativas e Complementares em Saúde</i>	<i>14</i>
<i>3.2.2 Etnofarmacologia</i>	<i>14</i>
<i>3.2.3. Composição química</i>	<i>15</i>
<i>3.2.4. Atividade medicinal.....</i>	<i>16</i>
4 METODOLOGIA.....	19
5 RESULTADOS E DISCUSSÕES	20
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), causada pelo SARS-CoV-2 (Coronavirus da Síndrome Respiratória Aguda grave 2), que foi detectado em seres humanos após a notificação de um surto em uma cidade da China em dezembro de 2019, tornou-se uma pandemia se espalhando rapidamente e gerando várias mortes. A síndrome respiratória aguda grave promove fenômenos imunes e inflamatórios desafiadores. Contudo, apesar dos avanços no conhecimento sobre alvos virais para possíveis medicamentos, a COVID-19 continua a ser um grande desafio terapêutico (ESTELLITA et al.2020; SILVEIRA et al., 2021).

Vêm-se utilizando das Práticas Integrativas e Complementares (PICS) como estratégia de tratamento da COVID-19, entre elas, a utilização de produtos naturais, como alimentos, nutracêuticos, especiarias, plantas medicinais, entre outros (MATOSO L.; MATOSO M.; 2021). Diversas terapias vêm sendo usadas e propostas para o tratamento da COVID-19, contudo, até o momento não há intervenções farmacológicas com efetividade e segurança comprovada que justifiquem o seu uso de rotina na terapêutica, devendo os pacientes ser tratados no contexto da pesquisa clínica (FALAVIGNA et al., 2020).

A própolis foi utilizada como medicamento tradicional pelo homem desde a antiguidade, as atividades curativas da própolis foram identificadas por médicos romanos, além de outros pesquisadores como Aristóteles e Dioscorides. O uso da própolis na saúde tem grandes efeitos benéficos e é utilizado para diversos fins, como efeito antibacteriano, antifúngico, anti-inflamatório, antiviral, anestésico, antioxidante, antitumoral, anti-hipertensivo, anticarcinogênico, anti-hepatotóxico, etc. (ANJUM et al, 2019).

Há evidências consideráveis de que a própolis pode reduzir e aliviar os sintomas de doenças inflamatórias, afetando vários ciclos metabólicos. Recentemente, estudos têm mostrado que o extrato de própolis e alguns de seus componentes atuam contra vários alvos importantes no contexto fisiopatológico da doença causada pela SARS-CoV-2 (BERRETTA et al., 2020),

Portanto, esse trabalho tem como objetivo revisar e discutir os impactos do extrato de própolis como adjuvante no tratamento da COVID-19, através de uma revisão sistemática da literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Revisar e discutir os impactos do extrato de própolis como adjuvante no tratamento da COVID-19, através de uma revisão sistemática da literatura.

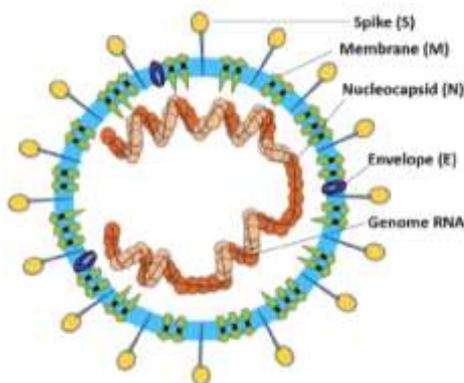
3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 COVID-19

A COVID-19 (Corona Virus Disease 2019), causada pelo SARS-CoV-2 (Coronavirus (CoV) da Síndrome Respiratória Aguda grave 2), teve início em Wuhan, na China, em dezembro de 2019, espalhando-se pelo mundo, tornando-se uma pandemia. Os dados epidemiológicos mostram que a população já foi afetada por outros tipos de coronavírus anteriormente. O vírus da família Coronaviridae é composto de material genético, envolvido por picos de proteína que, ao serem observados microscopicamente, tem aparência similar de uma coroa, por isso é chamado coronavírus. Existem sete tipos de coronavírus: O SARS-CoV, o MERS-CoV, HKU1, NL63, OC43 e 229E; sendo os dois primeiros que podem causar sintomas graves (ESTELLITA et al.2020).

Os Coronavirus Humanos (HCoVs) apresentam baixa virulência e produzem, geralmente, resfriados comuns em humanos, mas os Coronavírus também são encontrados em vários outros hospedeiros vertebrados. O SARS-CoV-2 tem um genoma similar a um típico CoV, dois terços do genoma são traduzidos em duas grandes poliproteínas e o terço restante é responsável por codificar as proteínas estruturais (Figura 1): espícula (S), envelope (E), nucleocapsídeo (N) e proteínas de membrana (M), assim como algumas proteínas acessórias com funções desconhecidas e que não participam da replicação viral. A proteína S do CoV tem sido considerada determinante para a entrada do vírus nas células (LANA et al.2020).

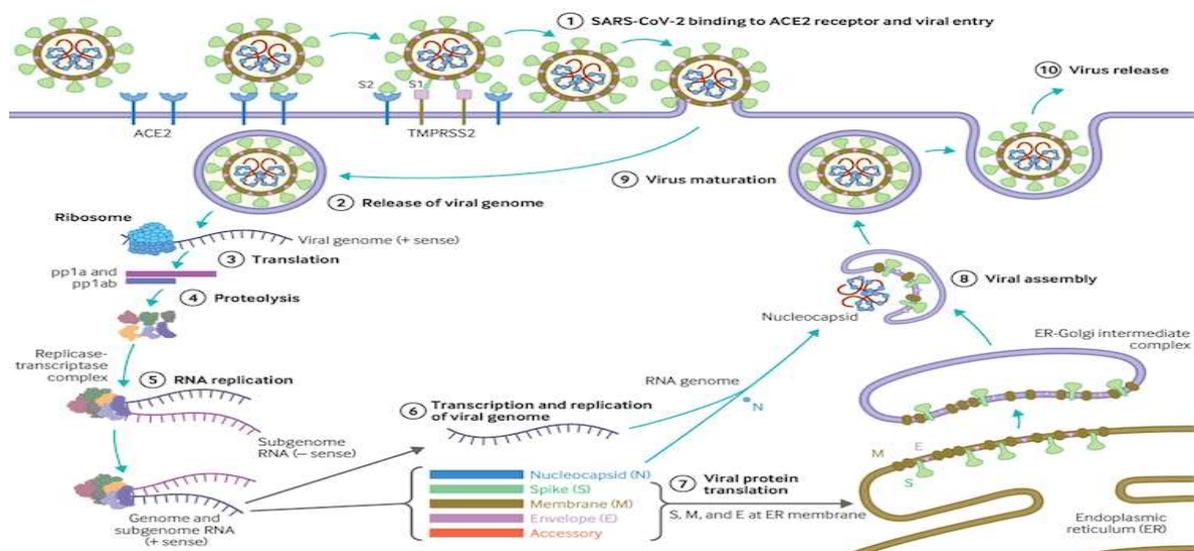
Figura 1- Estrutura do SARS-CoV-2



Fonte: Li G et al., 2020.

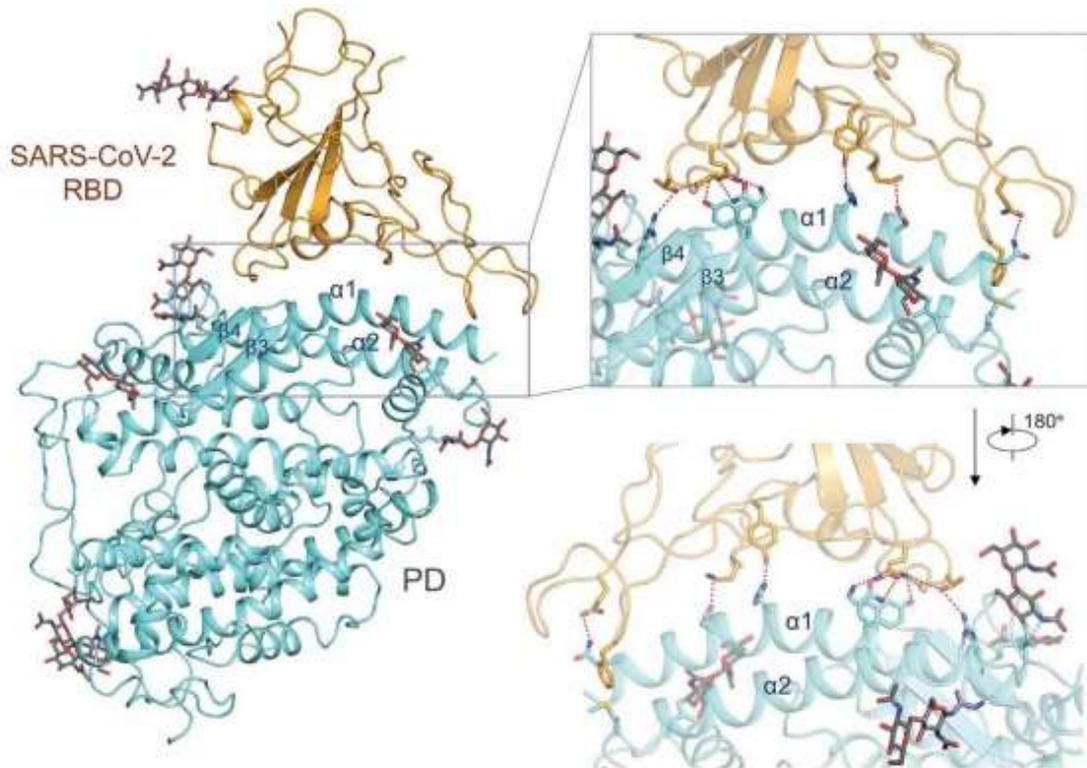
O mecanismo de ação da infecção por SARS-CoV-2, como pode-se observar na figura 2, começa com a clivagem da proteína S mediada por proteases da célula hospedeira, em particular protease serina 2 transmembrana (sigla em inglês, TMPRSS2), em duas subunidades funcionais responsáveis pela ligação para o receptor da célula hospedeira: S1 e S2. A subunidade S1 compreende o domínio de ligação ao receptor (RBD - do inglês, receptor binding domain) e interage com o domínio catalítico da enzima conversora de angiotensina (ECA-2) da célula hospedeira, que está presente principalmente no epitélio respiratório inferior, especificamente na superfície dos pneumócitos do tipo II (células dos alvéolos pulmonares), como pode ser observado na figura 3. Portanto, o processo patológico da doença ocorre principalmente nesses tecidos, mas também nas células da mucosa do intestino delgado, na boca e na língua, facilitando a entrada do vírus no hospedeiro. Após a ligação de S1 ao receptor do hospedeiro ECA2, S2 é exposto e clivado por furinas e proteases do hospedeiro e é responsável pela fusão da membrana. O vírion então libera sua fita de RNA no citosol e é traduzido em proteína, e esse material genético se replica, formando novos vírions, com apenas uma partícula de vírion capaz de produzir centenas de novos vírions e cada um é capaz de infectar uma nova célula. (RIPARI et al., 2021).

Figura 2 – Mecanismo de ação do SARS-CoV-2



Fonte: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/3000201/images-and-videos>

Figura 3 – Interação entre o domínio RBD do SARS-COV-2 (dourado) com o domínio catalítico (PD) da proteína ECA-2(azul). Imagem do microscópio crio eletrônico



Fonte: Pixabay.com

Os sintomas comuns do coronavírus são: febre, tosse, coriza, dor de garganta e dificuldade para respirar, além de quadros sintomáticos graves. Pesquisadores identificaram que a infecção progride com a entrada do vírus pelas vias respiratórias onde se aloja ao receptor da enzima conversora de angiotensina, existente na membrana pneumócito II, entrando na célula e liberando, em seguida o RNA viral, onde ocorrerá o mecanismo de transcrição dos ribossomos para sintetizar mais RNA e partículas virais que vão compor a capsula onde, depois de replicado, o vírus é liberado na luz dos alvéolos (VADUGANATHAN et al. 2020).

Com alta transmissibilidade, o COVID-19 ocorre se houver contato próximo com pessoas infectadas por meio das gotículas expelidas no ar, sendo por tosse ou espirros, além de objetos contaminados, com período de incubação viral estimado entre 5 a 6 dias após essa exposição, com relatos de duração de até 14 dias. Para se evitar a propagação do vírus e evitar a exposição ao mesmo, foram adotadas medidas básicas de higiene como a lavagem de mãos

da forma correta com água e sabão ou álcool em gel a 70%, evitar tocar em olhos, nariz e boca com as mãos não higienizadas (KARAJÁ, 2020).

Falavigna et al. (2020) observou em seu estudo as diversas terapias que vêm sendo utilizadas e propostas para o tratamento da COVID-19 e concluiu através de evidências científicas disponíveis que até o momento não há intervenções farmacológicas com efetividade e segurança comprovada que justifiquem o seu uso de rotina no tratamento da COVID-19, devendo os pacientes serem tratados no contexto da pesquisa clínica.

3.2 PRÓPOLIS

3.2.1 Práticas Integrativas e Complementares em Saúde

Na atenção Primária à Saúde, no Sistema Único de Saúde (SUS), temos as Práticas Integrativas e Complementares em Saúde (PICS), que engloba a implantação das Medicinas Tradicionais, Complementares e Integrativas (BARBOSA et al. 2020). Muitos pesquisadores vêm utilizando as PICS como estratégia de tratamento da COVID-19, entre elas, terapias com a utilização de produtos naturais, como alimentos, nutracêuticos, especiarias, plantas medicinais, entre outros. Um destes tratamentos é a apiterapia, prática que utiliza derivados de abelhas para fins terapêuticos. Uma desses derivados é a utilização da própolis *in natura* ou de seus produtos manipulados (Tinturas, Extratos, etc.) no tratamento de doenças (MATOSO L.; MATOSO M.; 2021; LEMOS et al., 2018).

3.2.2 Etnofarmacologia

Própolis é uma substância natural, fabricada pelas abelhas através da coleta de ramos, de flores, de pólen, de exsudatos de plantas que, acrescido de saliva, de ceras e produtos oriundos da digestão do pólen, resulta em própolis. A palavra própolis é originada do grego e significa “pro” = defesa e “polis” = cidade. As abelhas usam a própolis para defender a colmeia, para selar buracos e rachaduras, para embalsamar invasores mortos evitando sua decomposição e doenças e para regular a temperatura interna. Este produto foi utilizado como medicamento tradicional pelo homem desde 300 a.C, cientistas afirmam que as atividades curativas da própolis foram identificadas por médicos romanos, além de outros pesquisadores

como Aristóteles e Dioscorides (MATOSO L; MATOSO M., 2021; RIPARI et al., 2021; YOSRI et al. 2021).

Os egípcios são considerados os primeiros povos a usar a própolis para o tratamento de feridas e como embalsamador. Além disso, médicos gregos como Hipócrates, Dioscórides e Galeno; o filósofo natural romano Plínio, o Velho; e os curandeiros incas utilizavam a própolis como um antisséptico e desinfetante antipirético para infecções cutâneas e bucais e tratamento de feridas. Os tratamentos à base de própolis para resfriados, feridas, reumatismo, doenças cardíacas e diabetes foi amplamente utilizado na Europa, durante o século 17 (YOSRI et al., 2021).

Anjum et al. (2019) relata em seu estudo que os médicos usaram própolis como forma de tratamento eficiente de lesões durante a segunda guerra mundial. Também foi reconhecida como um agente bacteriano entre os séculos 17 e 20 na Europa. Na Inglaterra, a própolis foi reconhecida como o melhor tratamento de feridas durante o século XVII. Na China, também foi reconhecida como um medicamento anticâncer e anti-infeccioso. O primeiro relatório científico da própolis, bem como sua composição e ações químicas, foi divulgado publicamente em 1908.

3.2.3. Composição química

A própolis é lipofílica, resinosa e balsâmica, constituindo uma matriz complexa com baixa biodisponibilidade e absorção. Em geral, é composta por resinas e bálsamos, cera de abelha, óleos essenciais e aromáticos, pólen e outras substâncias, inclusive detritos orgânicos. Sua composição química é extremamente complexa e varia de acordo com a localização geográfica e a flora local onde foi produzido (RIPARI et al., 2021).

A composição química da própolis tem mais de 180 tipos diferentes de produtos químicos, que varia de estação para estação. A própolis coletada na zona tropical e a coletada na zona temperada são ligeiramente diferentes. A quantidade de diversos materiais presentes na própolis depende da época de coleta e também da região geográfica que a mesma é coletada. No geral, está contido polifenol (flavonoides, ácidos fenólicos e ésteres), aldeídos fenólicos e cetonas, etc. (ANJUM et al. 2019).

A própolis é rica em compostos polifenólicos, principalmente flavonoides, ácidos cinâmicos e ésteres. Até o presente momento, mais de 300 compostos foram isolados e identificados a partir de extratos de própolis, como ácido benzoico e derivados, derivados de benzaldeído, hidrocarbonetos alifáticos, sacarídeos, vitaminas, ácido nicotínico, ácido

pantotênico, chalconas, dihidrocalconas, aminoácidos, ésteres, minerais, enzimas, cetonas, ácidos cerosos, álcoois e ácidos graxos. Os constituintes ativos da própolis são diversos e variam de acordo com as espécies de plantas locais. Além disso, dois flavonoides (pinocembrina e crisina), ácido trans-cinâmico, e quatro ácidos cinâmico fenólicos (ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido ferúlico e ácido *m*-cumárico), além de muitos compostos voláteis, foram identificados por cromatografia líquida de alta pressão com detector de Ultravioleta (CLAE-UV), ressonância magnética nuclear (RMN) e cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa (CG-EM) de duas amostras de própolis de dois apiários com diferentes localizações geográficas na Itália. (YOSRI et al., 2021).

3.2.4. Atividade medicinal

O uso da própolis na saúde tem grande efeito e é utilizado para diversos fins. Atualmente, tem efeito antibacteriano, antifúngico, anti-inflamatório, antiviral, anestésico, antioxidante, antitumoral, anti-hipertensivo, anticarcinogênico, anti-hepatotóxico, etc. Várias centenas de componentes foram identificadas na própolis, e sua atividade biológica está principalmente associada à presença de compostos fenólicos, como flavonoides e derivados de ácidos cinâmicos (ANJUM et al, 2019; RIPARI et al., 2021).

Por muito tempo, têm sido realizadas pesquisas em busca de informações sobre a ação da própolis no sistema imunológico, utilizando diferentes abordagens experimentais. *In vitro* e *In vivo*. É importante ressaltar que a própolis pode modular a função de diferentes células envolvidas na imunidade inata e adaptativa, como macrófagos, monócitos, neutrófilos, células Natural Killer (NK) e linfócitos, potencializando sua atividade e mecanismos de combate a agentes infecciosos. Nessas pesquisas, a própolis estimulou a geração de antioxidantes, a expressão de Receptores toll like TLR-2 e TLR-4 (ativam e regulam a resposta imune) e a produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e melhorou a atividade fungicida e bactericida dessas células, indicando que a própolis pode ativar os mecanismos envolvidos na morte de microrganismos (RIPARI et al.. 2021).

Sejam alcoólico ou aquoso, os extratos de própolis de clima temperado demonstraram possuir uma atividade antiviral potente e de amplo espectro contra uma gama enorme de diversos de vírus, como Herpes Simplex Virus (HSV-1, HSV-2), vírus Influenza tipo A e B, vírus Parainfluenza, Adenovírus, vírus da imunodeficiência humana (Sigla em inglês, HIV), adenovírus canino tipo 2, entre outros (BACHEVSKI et al., 2020). Pesquisas apontaram que a

própolis diminuiu significativamente o número de cópias do vírus herpes simplex 2 após 48 h de incubação (YILDIRIM et al. 2016).

A atividade antiviral da própolis está associada à presença de compostos fenólicos (por exemplo, galangina, crisina, ácido p-cumárico, kaempferol e quercetina), que bloqueiam ou reduzem a adsorção e a entrada do vírus nas células hospedeiras. A própolis também é conhecida por estimular a resposta imune adaptativa, o que reforça seu efeito antiviral profilático. Os flavonoides que incluem quercetina, galangina e crisina (Figura 4) foram relatados como citotóxicos (LIMA; BRITO; NIZER, 2020; ANJUM et al., 2019).

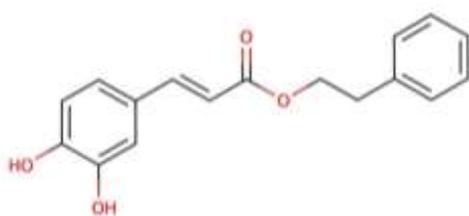
Figura 4 – Estrutura química da Quercetina, Galangina e Crisina



Fonte: Wikipédia, 2021.

A PAK1 quinase é uma enzima seletiva importante, pois a ativação da mesma é responsável pela infecção viral, infecção malárica, envelhecimento e até câncer. O Éster fenetílico de ácido cafeico (Figura 5) (em inglês, *Caffeic acid phenethyl ester*, CAPE), oriundo principalmente da própolis egípcia, é um dos inibidores de PAK1 que atua por meio da regulação negativa de uma proteína de sinalização em células humanas, chamada em inglês pela sigla RAC. Ou seja, CAPE é capaz de bloquear a infecção viral, incluindo o vírus corona e prevenir a fibrose pulmonar induzida pelo coronavírus (REFAAT et al. 2021).

Figura 5 – Estrutura química do Éster fenetílico de ácido cafeico



Fonte: <https://www.amazon.com/-/es/%C3%81cido-cafeico-fenet%C3%ADlico-Ester-500-mg/dp/B016CTWMG2>

Além disso, a própolis é considerada um imunestimulante seguro e um potente adjuvante de vacina. A própolis tem sido vastamente testada como adjuvante vacinal, pois induz uma resposta imune mais precoce e proporciona um período de proteção mais longo. Também está incluído como ingrediente adjuvante na medicina tradicional chinesa (BERRETTA et al., 2020).

A própolis e seus constituintes exercem evidente efeito imunomodulador, podendo ser observada atividade inibitória ou estimuladora, afetando várias células e componentes da resposta imune/inflamatória como adesão e transmigração de neutrófilos, citocinas, quimiocinas, proteína C reativa, prostaglandina E2, vias de sinalização, anticorpos, entre outros. Uma vez que a própolis exerce atividade pró e anti-inflamatória, dependendo da concentração, período de ingestão e condições experimentais (RIPARI et al., 2021).

4 METODOLOGIA

O estudo tratou-se de uma revisão sistemática da literatura dos anos de 2020 a 2021, acerca de pesquisas, discussões e experiências sobre a utilização do extrato de própolis como adjuvante no tratamento da COVID-19. Os dados foram coletados através do levantamento das produções científicas e demais materiais produzidos em território nacional e internacional e consistiu na busca por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, Plataforma da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Google Acadêmico e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de maio a setembro de 2021, utilizando os seguintes descritores para seleção: "SARS-CoV-2 Propolis", "Coronavirus Propolis" e "COVID própolis".

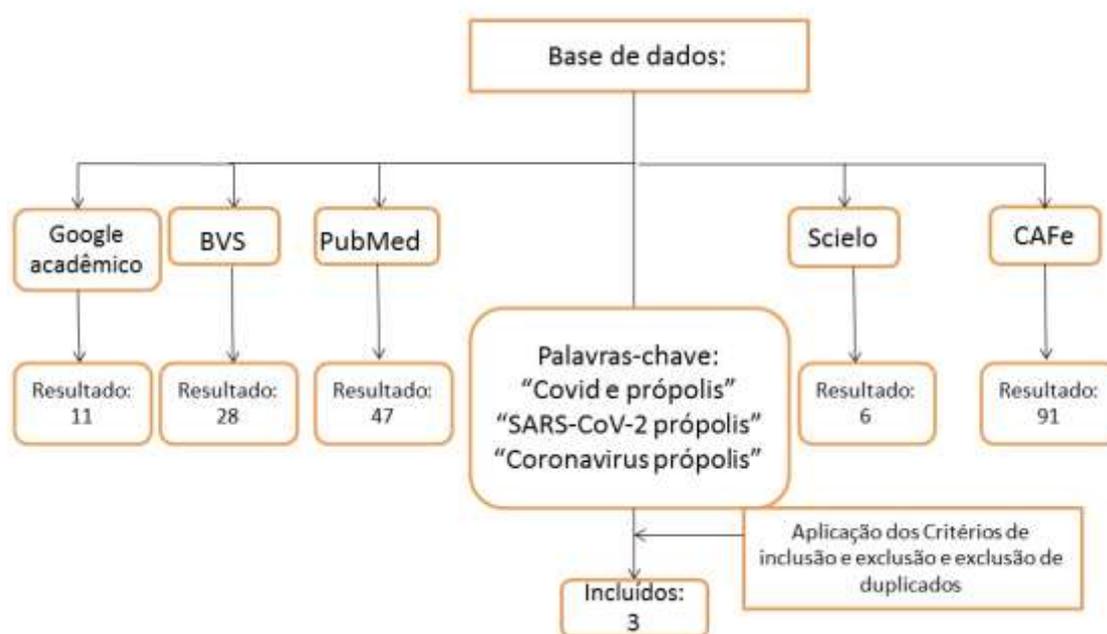
Para a inclusão, foram considerados os seguintes critérios: artigos completos publicados em português ou inglês; com ano de publicação de 2019 até o presente ano, que envolva a temática. Para a exclusão, foram utilizados os seguintes critérios: artigos duplicados, em línguas diferentes das mencionadas anteriormente, estudos incompletos e/ou que não relacionavam à própolis e COVID-19, artigos de revisão, Pré prints, também aqueles estudos que possuíam apenas comentários dos autores sem análise de dados.

Foi realizada uma leitura geral e explanatória, levando em consideração o título, resumo, resultados e conclusões, posteriormente, foi avaliado se o artigo consultado estava de acordo com os itens de inclusão descritos e se estava dentro do tema desse estudo. A partir disso, uma nova leitura foi feita a fim de organizar as informações necessárias para as respostas que buscamos na pesquisa e a correlação do extrato de própolis e COVID-19 com as informações encontradas na literatura.

5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Foram analisados 183 artigos. Utilizando os critérios de inclusão, observando principalmente, o título, metodologia, objetivos e conclusões; 3 artigos estavam nos critérios acima descritos (Figura 2), sendo dois estudos de docking molecular e um estudo de ensaio clínico randomizado.

Figura 02 – Fluxograma da revisão de literatura realizada



Fonte: Autor

No Quadro 1, podem ser observados os três artigos selecionados através dos critérios desse estudo, mostrando o título, autor, objetivo e conclusão de cada um deles.

Quadro 1 – Artigos selecionados.

TÍTULO	AUTOR (ES)	OBJETIVO	CONCLUSÕES
Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors	GULER et al., 2021	Investigar o potencial dos extratos etanoicos de própolis para se ligarem aos receptores ECA-II e compará-los com os	O alto potencial dos flavonoides nos extratos etanoicos de própolis para se ligarem aos receptores ECA-II indica que este

for COVID-19 treatment by molecular docking study		inibidores clássicos da ECA-II.	produto natural da abelha tem alto potencial para o tratamento com COVID-19, mas isso precisa ser apoiado por estudos experimentais.
Molecular interaction analysis of Sulawesi propolis compounds with SARS-CoV-2 main protease as preliminary study for COVID-19 drug discovery	SAHLAN et al., 2020	Realizar Docking molecular para analisar os perfis de interação dos compostos de própolis com a protease principal SARS-CoV-2.	Os resultados ilustraram que dois compostos, a saber, glicasperina A e brousoflavonol F, são candidatos a drogas potenciais para COVID-19.
Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial	SILVEIRA et al., 2021.	Realizar um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e de centro único, com pacientes adultos hospitalizados com COVID-19 tratando com um extrato de própolis verde padronizado (EPP-AF®) como terapia adjuvante.	O tempo de internação pós-intervenção foi menor em ambos os grupos de própolis do que no grupo controle; A própolis não afetou significativamente a necessidade de suplementação de oxigênio. No grupo de própolis em alta dose, houve uma taxa menor de suplementação de oxigênio.

Fonte: O autor

Nos dois primeiros artigos do quadro 1, foram feitos estudos com Docking, onde o primeiro, Guler et al. (2021), trabalhou com extrato etanoico de própolis da região do mar negro, da Turquia, utilizou flavonoides detectados nos extratos etanoicos de própolis e utilizados como ligantes para receptores ECA-II. Os resultados do docking molecular

descreveram a afinidade representada pela pontuação de docking e a interação de ligação de cada ligante na proteína alvo interessada, mostrando que as constantes ligações altas para os receptores ECA-II de flavanonas, no extrato etanoico de própolis o torna um bom inibidor competitivo e protetor natural para o tratamento de COVID-19. Com a melhor afinidade de ligação para ECA-II, a rutina tem o potencial de competir com COVID-19 para ECA-II. Além disso, notou-se que pode ter um potencial para prevenir ou atrasar a entrada da COVID-19 na célula. No segundo artigo, de Sahlan et al. (2020), foi utilizada a própolis Sulawesi, oriundo do Norte Luwu, Sulawesi do Sul, Indonésia, onde identificaram 20 compostos que foram selecionados com base na regra de Lipinski (RO5), estabelecendo que uma molécula para ser um bom fármaco deve apresentar valores para 4 parâmetros múltiplos das 5 regras a seguir: A má absorção ou permeação é mais provável quando a molécula possui peso molecular maior que 500 g / mol, Log P maior que 5, mais de 5 doadores de ligação de hidrogênio (H) e mais de 10 aceitadores de ligação de H. As regras têm como objetivo avaliar a solubilidade e permeabilidade de pretendentes a fármaco. Selecionaram 18 compostos após RO5 e foram analisadas as interações moleculares entre compostos selecionados da própolis Sulawesi e a protease principal SARS-CoV-2 (protease selecionada devido ao seu importante papel na replicação viral) em um esforço para identificar inibidores potenciais. O estudo concluiu que os compostos da própolis Sulawesi exibem potencial para inibir a atividade da protease principal da SARS-CoV-2, onde três compostos, brousoflavonol F, glicasperina A e sulabiroína A, apresentaram a maior pontuação de docking.

Os dois artigos, através do estudo de Docking, comprovam a interação dos componentes da própolis com os mecanismos importantes para o combate à infecção da COVID-19, um pela competição na ligação ao receptor ECA-II, outro pela inibição da atividade da protease principal da SARS-CoV-2. Esses dados corroboram com o estudo de revisão do Lima, Brito e Nizer (2021), onde afirmam que a atividade antiviral da própolis é devido à presença de compostos fenólicos que bloqueiam ou reduzem a adsorção e a entrada do vírus nas células hospedeiras.

Embora a composição da própolis varie de acordo com a flora da região em que foi coletada, flavonoides importantes, relatados no estudo de Guler et al. (2021), também foi evidenciado no estudo de Can et al. (2015) presença desses flavonoides em amostras de diferentes países.

O terceiro artigo utilizou um ensaio clínico monocêntrico, aberto, randomizado e controlado, conduzido de 3 de junho a 30 de agosto de 2020, no Hospital São Rafael, Salvador, Bahia, no nordeste do Brasil, com pacientes acometidos pela COVID-19, utilizando um extrato de própolis verde padronizado (EPP-AF®) no tratamento, como terapia adjuvante. Foi utilizado Propomax® cápsulas, produzidas com Extrato de Própolis Verde Brasileira Padronizado Desidratado, EPP-AF uma dosagem de 400 mg/dia, que oferece 21,2 mg de flavonoides totais, como a quercetina, e 54 mg de fenólicos totais, como o ácido gálico; também foi utilizado o dobro dessa dosagem (800 mg) em outro grupo de pacientes. Os pacientes foram avaliados diariamente durante a internação, do dia 1 ao 28. A randomização foi estratificada com base na idade, grau de envolvimento pulmonar, comorbidades, tempo de início dos sintomas e necessidade de oxigênio como fatores. Foram selecionados 124 pacientes, utilizando os critérios de inclusão/exclusão do estudo, aleatoriamente designados em uma proporção de 1: 1: 1 para serem submetidos aos tratamentos da maneira a seguir: 40 pacientes foram designados para receber a menor dose de própolis (400 mg/dia), 42 para receber a maior dose de própolis (800 mg/dia) e 42 para receber cuidado padrão sozinho (grupo de controle). Do total de pacientes, 5,2% tinham hipertensão, 51,6% eram obesos, 21,0% tinham diabetes e 7,3% tinham doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). Dos resultados, foi destacado que o tempo de internação diminuiu, assim como a diminuição da quantidade de dias de ventilação invasiva nos pacientes que utilizaram a dose de 800 mg/dia, assim como diminuição significativa de lesão renal aguda, comparado ao grupo controle. O percentual de pacientes com necessidade de agentes vasoativos foi numericamente menor nos grupos que receberam própolis. Os autores concluíram que a adição de própolis oral (EPP-AF®) como adjuvante foi seguro e teve benefícios clínicos para o tratamento em pacientes com COVID-19 hospitalizados, evidenciado principalmente pela redução do tempo de internação.

O artigo de Silveira et al. (2021) ratifica o efeito antiviral da própolis, apesar dos autores frisarem que não puderam especificar os mecanismos pelos quais a própolis atuou beneficemente nos pacientes com COVID-19 que participaram da pesquisa. Contudo, há evidências científicas que a própolis atua amenizando várias comorbidades associadas aos casos graves do SARS-CoV-2.

Os resultados de Silveira et al. (2021), dos benefícios relatados, como a diminuição de tempo de internação, sabendo que um dos fatores da internação é o processo inflamatório que

a COVID-19 acarreta. Matoso L. e Matoso M. (2021) já tinha observado, na atividade anti-inflamatória que extrato de própolis tem, inibindo a geração de óxido nítrico por macrófagos.

Em relação à comorbidades, Barreta et al. (2020) relata que pacientes que possuem doenças preexistentes como a diabetes mellitus tem maiores chances de serem acometidos pelo SARS-CoV-2 e conseqüentemente há uma maior mortalidade entre estas pessoas. No entanto, o extrato de própolis tem como principal bioativo os flavonoides, que são componentes que atuam contra radicais livres e outros compostos pró-oxidativos e agem diminuindo o nível de glicose no sangue e a resistência à insulina corroborando para o tratamento da COVID-19.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o número elevado de mortes causadas pela pandemia de COVID-19, além de outros tipos de danos causados a quem sobrevive à doença, existe uma urgente necessidade de descobrir uma terapia que venha ajudar a reduzir ou impedir a infecção e tudo que é causado pelo vírus SARS-CoV-2.

A busca e a otimização da utilização de terapias alternativas baseadas em extratos, chás, plantas medicinais como tratamento, ou adjuvante no tratamento, se faz necessário uma vez que contribui para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas, além de ser de fácil acesso e utilização.

Os resultados encontrados, nesse estudo, evidenciam a correlação dos componentes da própolis, com os mecanismos importantes na infecção causada pelo coronavírus, através do Docking, além da diminuição da taxa de internação, quando o extrato de própolis é utilizado como adjuvante no tratamento da COVID-19.

Diante disso, a própolis pode ser considerada como adjuvante no tratamento da infecção causada pelo SARS-CoV-2. Contudo, mais estudos *in vivo* e ensaios clínicos devem ser realizados para um melhor conhecimento sobre a correlação da própolis com a COVID-19.

REFERÊNCIAS

- ANJUM SI, ULLAH A, KHAN KA, ATTAULLAH M, KHAN H, ALI H, BASHIR MA, TAHIR M, ANSARI MJ, GHRAMH HA, ADGABA N, DASH CK. **Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review.** Saudi J Biol Sci. p.1695-1703. 2019 doi: 10.1016/j.sjbs.2018.08.013
- BACHEVSKI D, DAMEVSKA K, SIMEONOVSKI V, DIMOVA M. **Back to the basics: Propolis and COVID-19.** Dermatol Ther. 2020. doi: 0.1111/dth.13780.
- BARBOSA, F. S. et al . **Oferta de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde na Estratégia Saúde da Família no Brasil.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 36, n. 1. 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00208818>
- BERRETTA, AA, SILVEIRA, M., CÓNDROR CAPCHA, JM, DE JONG, D. **Própolis e seu potencial contra mecanismos de infecção por SARS-CoV-2 e doença COVID-19: Título provisório: Própolis contra infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19.** Biomedicina e farmacoterapia. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110622>.
- CAN Z, YILDIZ O, ŞAHIN H, ASADOV A, KOLAYLI S. **Phenolic profile and antioxidant potential of propolis from Azerbaijan.** Mellifera 15(1): p.16–28. 2015
- ESTELLITA, M.C.A., PASCOAL, S.C.D., LIMA, K.E.R., QUEIROZ, E.C., MENDES, T.A.D. **Análise do coronavírus SARS-CoV-2/COVID-19 no cenário atual da pandemia mundial: revisão de literatura.** Braz. J. Hea. Rev., Curitiba, v. 3, n. 3, p. 7058-7072. 2020. DOI:10.34119/bjhrv3n3-237.
- FALAVIGNA, M. et al. **Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19.** Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Revista Brasileira de Terapia Intensiva [online]. v. 32, n. 2 p. 166-196. 2020. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200039>
- GULER H.I., TATAR G., YILDIZ O., BELDUZ A.O., KOLAYLI S. **Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by molecular docking study.** Arch Microbiol. 203(6): p.3557-3564. 2021. doi: 10.1007/s00203-021-02351-1
- KARAJÁ, I. O. **COVID-19: uma revisão sistemática da literatura.** TCC (Bacharelado em enfermagem) – Universidade Federal do Tocantins, Palmas. 2020.
- LANA, Raquel Martins et al. **Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva.** Cadernos de Saúde Pública [online]. v. 36, n. 3, 2020. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00019620>
- LEMOS, C. S. et al. **Práticas Complementares e Integrativas em Saúde para o Tratamento de Feridas Crônicas: Uma Revisão Integrativa da Literatura.** Aquichan [online]. vol.18, n.3, p.327-342. 2018 <https://doi.org/10.5294/aqui.2018.18.3.7>

Li G et al., **Coronavirus infections and immune responses**. J Med Virol. 92 (4): 424-432. 2020

LIMA, W.G., BRITO, J.C.M., NIZER, W.S.C. **Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2)** Phytotherapy Research. P.743–750. 2021. DOI: 10.1002/ptr.6872

MATOSO, L.M.L., MATOSO, M.B.L. **Extrato de Própolis no Combate ao COVID-19: um Relato de Experiência em Nível da Atenção Básica em Saúde**. UNICIÊNCIAS, v. 24, n. 1, p. 94-103. 2020.

REFAAT, H., MADY, F.M., SARHAN, H.A., RATEB, H.S., ALAAELDIN, E. **Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19**. International Journal of Pharmaceutic, Volume 592. 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.120028>.

RIPARI N, SARTORI AA, DA SILVA HONORIO M, CONTE FL, TASCA KI, SANTIAGO KB, SFORCIN JM. **Propolis antiviral and immunomodulatory activity: a review and perspectives for COVID-19 treatment**. J Pharm Pharmacol. Ed.73 (3) p.281-299. 2021 doi: 10.1093/jpp/rgaa067

SAHLAN, M. et al. **Molecular interaction analysis of Sulawesi propolis compounds with SARS-CoV-2 main protease as preliminary study for COVID-19 drug discovery**. Journal of King Saud University. Science vol. 33, 1 (2021): 101234.
DOI:10.1016/j.jksus.2020.101234

SILVEIRA, M., DE JONG, D., BERRETTA, A. A., GALVÃO, E., RIBEIRO, J. C., CERQUEIRA-SILVA, T., AMORIM, T. C., CONCEIÇÃO, L., GOMES, M., TEIXEIRA, M. B., SOUZA, S. P., SANTOS, M., SAN MARTIN, R., SILVA, M. O., LÍRIO, M., MORENO, L., SAMPAIO, J., MENDONÇA, R., ULTCHAK, S. S., AMORIM, F. S. **Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial**. Biomedicine & pharmacotherapy. 2021.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111526>

VADUGANATHAN, M.D. et al.. **Renin-Angiotensin-Aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19**. N Engl J Med ed. 382 p.1653-1659. 2020. DOI: 10.1056/NEJMSr2005760

YILDIRIM, A., DURAN, GG, DURAN, N., JENEDI, K., BOLGUL, BS, MIRALOGLU, M., MUZ, M.. **Antiviral Activity of Hatay Propolis Against Replication of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2**. Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res. 22. 2016.
DOI:10.12659/MSM.897282

YOSRI, N .; ABD EL-WAHED, AA; GHONAIM, R .; KHATTAB, OM; SABRY, A .; IBRAHIM, MAA; MOUSTAFA, MF; GUO, Z .; ZOU, X .; ALGETHAMI, AFM; et al. **Anti-Viral and Immunomodulatory Properties of Propolis: Chemical Diversity, Pharmacological Properties, Preclinical and Clinical Applications, and In Silico Potential against SARS-CoV-2**. Foods. 2021. <https://doi.org/10.3390/foods10081776>