

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS E POTÊNCIAL TERAPÊUTICO DA PRÓPOLIS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA

BIOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC INDICATIONS OF PROPOLIS: AN INTERACTIVE LITERATURE REVIEW

AMANDA DA COSTA **SILVEIRA**^{1*}, GABRIELLE NUNES DE **SOUSA**², MAÍRA FONTEL DA **LUZ**², MILENA MARQUES DA **COSTA**², NILSON VELOSO **BEZERRA**³, REGIS BRUNI **ANDRIOLO**⁴

1. Discente do curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Biologia Parasitária na Amazônia e Professora Mestra, Docente do curso de graduação Medicina da Universidade do Estado do Pará; 2. Acadêmica do curso de graduação Medicina da Universidade do Estado do Pará; 3. Professor Doutor, Docente do Departamento de Patologia da Universidade do Estado do Pará; 4. Professor Doutor, Docente do Departamento de Saúde Comunitária da Universidade do Estado do Pará.

* Travessa Perebebuí, nº 2623, Marco, Belém, Pará, Brasil. CEP: 66087-670. amanda.silveira@uepa.br

Recebido em 08/04/2021. Aceito para publicação em 25/05/2021

RESUMO

A própolis é um produto natural amplamente utilizada devido suas propriedades biológicas. O objetivo desse estudo foi avaliar e atualizar as principais propriedades biológicas da própolis e potencial terapêutico em humanos. Por meio de uma revisão integrativa na literatura foi realizada a busca nas bases de dados BVS, MEDLINE, LILACS e SCIELO. Dos 3.179 documentos encontrados das propriedades biológicas determinadas, após aplicação dos critérios e leitura crítica, selecionou-se 110 artigos científicos de 2010 a 2020, incluindo estudos *in vitro*, *in vivo*, ensaios clínicos e revisões de literatura. Os resultados de diferentes tipos de própolis demonstraram eficácia, nos efeitos anti-inflamatório, antioxidantes, antineoplásicos, antifúngicos, antibacterianos e antivirais. Sugere-se que alguns tipos de própolis podem ser potenciais terapêuticos, principalmente frente a infecções causadas por microrganismos. Destacou-se estudos de revisão de literatura que avaliam as propriedades antivirais e que apresentaram sugestivo uso da própolis como uma fonte promissora de esperança frente a COVID-19. De acordo as análises, pode-se observar e concluir significativos resultados referentes as favoráveis propriedades biológicas de diferentes tipos de própolis, entretanto considerou-se que não seja possível generalizar para todos tipos, além de que, mais estudos *in vivo* devem ser realizados para atribuir de forma mais precisa e segura o potencial terapêutico desse composto.

PALAVRAS-CHAVE: Própolis; extratos; Terapêutica; Antibacterianos; Antivirais.

ABSTRACT

Propolis is a natural product widely used due to its biological properties. The aim of this study was to evaluate and update the main biological properties of propolis and therapeutic potential in humans. Through an integrative literature review, the database was searched: BVS, MEDLINE, LILACS and SCIELO. A total of 3,179 documents of the determined properties were found, after applying the criteria and critical reading, 110 scientific articles were selected from 2010 to 2020, including *in vitro*, *in vivo* studies, clinical trials and literature reviews. The results of different types of propolis demonstrated efficacy, in the anti-inflammatory, antioxidant,

antineoplastic, antifungal, antibacterial and antiviral effects. It is suggested that some types of propolis may be therapeutic potentials, especially in the face of infections caused by microorganisms. Literature review studies that evaluate antiviral properties and that showed suggestive use of propolis as a promising source of hope in the face of COVID-19 stood out. According to the analyzes, it is possible to observe and conclude significant results regarding the favorable biological properties of different types of propolis, however it was considered that it is not possible to generalize for all types, in addition to that, more *in vivo* studies should be performed to attribute more precisely and safely the therapeutic potential of this compound.

KEYWORDS: propolis; extract; Therapeutics; Anti-Bacterial Agents, Antiviral Agents.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define Medicina Tradicional e Medicina Alternativa e Complementar como práticas que incluem terapias com uso de produtos naturais¹. Os produtos naturais são substâncias ou compostos derivados de plantas, animais ou minerais, a utilização é uma prática em tratamentos de diversas doenças humanas e importante para o desenvolvimento de drogas na medicina moderna².

Segundo Mendes *et al.* (2018)³, a dificuldade de acesso aos medicamentos alopáticos por grande parte da população mundial é devido ao acesso limitado a serviços básicos de saúde e baixa condição financeira. Os recursos naturais apresentam perspectivas nas práticas de tratamento terapêutico, utilizados em virtude de vantagens, como a facilidade de acesso, o baixo custo e comparados aos alopáticos, devido a quantidade reduzida de efeitos colaterais e de adversidades como a resistência a antimicrobianos em diversas infecções, considerada uma ameaça global em 2019 pela OMS⁴⁻⁸.

Em 2018, o Ministério da Saúde incluiu 10 novas práticas no rol das práticas disponibilizadas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde (SUS), entre elas,

a apiterapia, como a utilização da própolis⁷.

A própolis é um composto resinoso balsâmico natural produzida pelas abelhas para proteção das colmeias, como preencher cavidades, diminuir a entrada de ar frio e mumificar invasores. É resultante de uma mistura de substâncias, como das próprias abelhas (ceras, secreções salivares e enzimáticas) e de materiais coletados da flora próxima à colmeia (exsudatos das plantas, resina, cera, pólen e néctar). A composição química varia qualitativamente e quantitativamente de acordo com a vegetação, além de outros fatores, como região geográfica, espécie da abelha coletora, época e clima da colheita, técnica de extração e o solvente utilizado para obtenção dos extratos⁹⁻¹⁴.

Os diferentes tipos de própolis estão diretamente relacionados com as características de origem da coleta e suas propriedades físicas, químicas e biológicas¹⁵. Devido à alta diversidade ecológica da flora brasileira, as própolis do país são classificadas em 13 grupos, de acordo com a região geográfica de origem da coleta e características físico-química: amarelo (Sul e Nordeste); amarelo escuro (Nordeste), castanho claro (Sul); castanho escuro (Sul e Nordeste), marrom esverdeado (Sul, Nordeste e Sudeste), marrom avermelhado (Nordeste); verde (Sudeste) e vermelho (Nordeste)^{9,16}.

De acordo com Burdock (1998)¹⁷, as propriedades biológicas da própolis são de extrema importância para o uso terapêutico. É uma substância promissora em pesquisas na área da saúde, principalmente como Extratos de Própolis Alcoólicos (EPA), Hidroalcoólicos (EPAH), Aquosos (EPAQ) e na produção de medicamentos, uma vez que são diversos os benefícios clínicos, terapêuticos e comerciais⁶.

A própolis apresenta propriedades biológicas favoráveis principalmente como ação anti-inflamatória, antioxidante, antineoplásica, antifúngica, antibacteriana e antiviral^{12,18}. Estudos com Extratos de Própolis (EP) atribuem como um potencial terapêutico para o combate afecções em aplicações clínicas terapêuticas^{6,19,20,21}.

Silveira *et al.* (2021)²² diante das diversas situações e danos da pandemia da COVID-19 apresentaram em um estudo recente a ação da própolis frente a doença provocada pelo SARS-CoV-2. Os pesquisadores ao administrarem própolis oral concomitante ao tratamento padrão em pacientes internados com a doença, observaram a redução nos dias de internação quando comparados ao grupo que não utilizou a própolis.

Diante das informações citadas sobre a própolis, este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão de literatura integrativa para avaliar e atualizar os registros e informações a respeito das principais propriedades biológicas da própolis e seu potencial terapêutico para aplicação clínica terapêutica em humanos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

As buscas bibliográficas foram realizadas nas bases de dados: BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), e SCIELO (Scientific

Electronic Library Online). Foram utilizados os descritores cadastrados no DECS (Descritores em Ciências da Saúde) das principais propriedades biológicas da própolis com potencial indicação terapêutica, sendo os seguintes: “própolis”, “própolis” AND “anti-inflamatórios”, “própolis” AND “antioxidante”, “própolis” AND “antineoplásico”, “própolis” AND “antifúngico”, “própolis” AND “antibacteriano” e “própolis” AND “antiviral”.

Os dados quantitativos de documentos foram registrados e uma leitura prévia do título e dos resumos foram realizadas. Os critérios de inclusão foram: documentos científicos publicados de 2010 a 2020, propriedades biológicas citadas da própolis, em inglês, português ou espanhol. Os critérios de exclusão foram: objetivo diferente do potencial terapêutico para uso e aplicação em seres humanos; fugissem do tema; tese, dissertação ou outro documento sem ser artigo científico; artigos indisponíveis por completo; em outros idiomas. De acordo com os critérios foi realizada a seleção e leitura integral dos artigos científicos.

3. DESENVOLVIMENTO

De acordo com os dados obtidos, o quantitativo dos documentos é apresentado no Quadro 1.

Quadro 1. Fluxograma metodológico para seleção dos artigos científicos nas plataformas de base de dados.

	BVS	MEDLINE	LILACS	SCIELO
“própolis”	4.658	2.662	434	402
Somatória de todas as propriedades	1.487	1.076	114	502

Fonte: Autoria própria, 2021.

Foi possível observar 3.179 documentos nas buscas das propriedades biológicas da própolis, conforme a metodologia proposta. De acordo com os critérios, os artigos selecionados foram tabulados e observou-se a repetição de alguns entre as bases de dados.

Foram selecionados 110 artigos científicos e as informações foram organizadas em quadros de acordo com: as propriedades biológicas com potencial terapêutico (anti-inflamatório, antioxidante, antineoplásico, antifúngico, antibacteriano e antiviral); tipos do estudo (ensaios experimentais *in vitro* e *in vivo* e revisões de literatura); origem da própolis (quando especificado); principais características e resultados do estudo; e referências da publicação.

Potencial anti-inflamatório

Os estudos referentes à atividade anti-inflamatória de diferentes própolis são retratados no quadro representado na tabela 1. Os 8 artigos selecionados foram experimentais, sendo 4 *in vitro*, 3 em animais e 1 com seres humanos, com o relato de um caso clínico.

O potencial de ação anti-inflamatória da própolis das regiões sudeste do Brasil e do norte de Marrocos é observado em estudos *in vitro*, onde também são associadas as ações imunomoduladoras^{23,24,25,26}. Os efeitos imunomoduladores são atribuídos à EP e são sugeridos por atuar sobre receptores celulares e mecanismos anti-inflamatórios.

A eficácia na ação anti-inflamatória é observada nos estudos experimentais *in vivo*, como no relato de caso clínico com o uso tópico de creme à base de própolis²⁷, em camundongos com EPA chileno^{28,29} e em ratos com própolis comercial³⁰.

Potencial antioxidante

No quadro representado na tabela 1 também estão os estudos referente a ação antioxidante da própolis. Dos 33 artigos científicos selecionados, 93,93% (31/33) foram experimentos laboratoriais *in vitro*.

Os métodos mais utilizados para avaliar esse potencial foram pela análise de radical livre DPPH (2,2-diferil-1-picril-hidrazil) e com solução de ABTS [2,2'-azinobis (3-atilbenzotiazolina-6-ácido-sufônico)].

Própolis de diferentes origens geográficas foram pesquisadas, de regiões do Brasil e de outros países. Observa-se significativa capacidade da atividade antioxidante em EP^{26,31,32} e destaca-se variação da atividade antioxidante devido: aos compostos^{33,34,35} ou relacionados à concentração ou com teor de solventes utilizados nos extratos^{11,36,37,38}.

Observou-se em dois artigos científicos que, de acordo com cada metodologia, ao avaliarem EPA do Sul do Brasil²⁵ e outro com EPA do Norte do Brasil³⁹, os extratos apresentaram capacidade antioxidante, mas não foi precisa o suficiente para atribuir essa propriedade ao composto e que mais estudos são necessários para ser melhor estudada.

Tabela 1. Produção científica do potencial anti-inflamatório e antioxidante da própolis.

Tipo do estudo	Origem geográfica da Própolis	Principais características e resultados	Referências (Autor/ano)
POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO			
<i>in vitro</i>	Brasil (Sudeste - SP)	Ação imunomoduladora sobre os receptores celulares; Pode ser útil nas etapas iniciais da resposta imune.	Búfalo et al. (2014) ²³ Conti et al. (2016) ²⁴
	Brasil (regiões do Sul)	Diferentes extratos de própolis orgânica (PO), agrupados por características químicas, apresentaram atividade anti-inflamatória. Um tipo apresentou mais ativo que outros.	Tiveron et al. (2016) ²⁵
	Marrocos (Norte)	Propriedades terapêuticas parecem ser mediadas por efeitos imunomoduladores.	Touzani et al. (2019) ²⁶
<i>in vivo</i>	Cuba	Relato de caso clínico com o uso tópico de creme à base de própolis foi eficaz no potencial anti-inflamatório lesão.	Figueredo et al. (2015) ²⁷
	Chile	Um extrato foi mais ativo que outro no efeito anti-inflamatório; Redução significativa do edema e infiltrado inflamatório.	Valenzuela-Barra et al. (2015) ²⁸ Núñez et al. (2018) ²⁹
	Comercial	Inflamação mais branda com a ausência de ulcerações no grupo tratado com própolis e com melhora na cicatrização de feridas da mucosa nasal de ratos.	El-Anwar et al. (2016) ³⁰
POTENCIAL ANTIOXIDANTE			
<i>in vitro</i>	Brasil (Minas Gerais)	Atividade antioxidante em baixas concentrações de EPA; EPA exibiu maior atividade antioxidante; A própolis com moagem superfina aumentou a atividade antioxidante dos EPA; A ação antioxidante pode ser promissora para o desenvolvimento de cosméticos.	Gonçalves et al. (2011) ⁴⁰ Vieira et al. (2017) ⁴¹ Augusto-Obara et al. (2018) ⁴² Lima et al. (2019) ⁴³
	Brasil (Espírito Santo)	Contribui na redução de substâncias reativas de oxigênio.	Sá et al. (2013) ⁴⁴
	Brasil (diferentes regiões)	De 33 amostras, 31 apresentaram capacidade antioxidante acima de 60%.	De-Melo et al. (2014) ⁴⁵
	Brasil (regiões do Sudeste)	Significativa ação antioxidante de EPA (apicultores e comerciais).	Salgueiro et al. (2016) ⁴⁶
	Brasil (diferentes regiões)	Os extratos apresentaram atividade antioxidante dependente da concentração. Com maior potencial antioxidante do EPA de própolis vermelha.	Silva et al. (2017) ³⁷
	Brasil (Paraná)	Atividade antioxidante variável com a concentração dos extratos; Ação antioxidante positiva, influenciada por fatores externos da colônia.	Cottica et al. (2011) ³⁶ Calegari et al. (2016) ⁴⁷
	Brasil (Rio Grande do Sul)	Atividade antioxidante presente de diferentes extratos, maior no EPAq.	Alves et al. (2013) ⁴⁸
	Brasil (regiões do Sul)	Potencial antioxidante de própolis orgânicas foi observado, destaque em 3 dos 7 extratos avaliados. A capacidade antioxidante não foi precisa o suficiente.	Tiveron et al. (2016) ²⁵
	Brasil (Sul)	Ambos extratos apresentaram atividade antioxidante dependente da concentração.	Torres et al. (2018) ¹¹
	Brasil (Sergipe)	Efeito potencial na eliminação de radicais livres; agente antioxidante promissor.	Frezza et al. (2013) ³⁷
	Brasil (Bahia)	Atividade antioxidante presente na fração butanólica de extratos de geoprópolis alcoólicos.	Santos et al. (2017) ⁴⁹
	Brasil (Rio Grande do Norte)	Própolis de dois locais apresentaram alta taxa de atividade antioxidante.	Ferreira et al. (2017) ⁵⁰
	Brasil (Alagoas)	Significativa atividade antioxidante, pode ser considerada um potencial bioativos.	Silva et al. (2019) ⁵¹
	Brasil (Ceará)	Alta atividade antioxidante em ambos os métodos de avaliação.	Silva et al. (2019) ⁵²
	Brasil (Mato Grosso do Sul)	Atividade antioxidante de EPA inibindo a hemólise e peroxidação lipídica dos eritrócitos; Capacidade antioxidante contra radical livre e hidrólise oxidativa	Campos et al. (2014) ⁵² Bonamigo et al. (2017) ⁵³
	Brasil (Belém)	Atividades antioxidantes foram significativas mas precisam ser melhor estudadas.	Souza et al. (2018) ⁴⁰
	China (26 províncias)	Os EPAq demonstraram alta capacidade antioxidante.	Guo et al. (2011) ⁵⁴
	Portugal (2 regiões)	Excelente fonte de agentes antioxidantes.	Valente et al. (2011) ⁵⁵
	Tailândia (Phayao)	Os 2 métodos de extração de extratos apresentaram potencial antioxidante.	Khacha-ananda et al. (2013) ⁵⁶
	Argentina (Tucumán)	Ação antioxidante representando um potencial de uso como fitoterápico.	Salas et al. (2016) ⁵⁷
	República Tcheca	Alta atividade antioxidante de EPA.	del Rosal et al. (2017) ⁵⁸
	Argélia (Região de Kaous)	EPA: redução do estresse oxidativo, peroxidação lipídica, preveniu danos, aumentando antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos.	Brihoum et al. (2018) ⁵⁹
	México	Ambos tipos de extração apresentam características antioxidante, mas a metodologia pode alterar o teor de fenóis e flavonoides.	Luján et al. (2018) ³³
	México (Yucatán)	Os 2 tipos de extratos contêm compostos capazes de promover atividades antioxidante, no entanto, a de <i>A. mellifera</i> apresentou um potencial maior.	Ramón-Sierra et al. (2019) ³⁴
	Marrocos (Norte)	Significativa atividade antioxidante pela eliminação de radicais livres.	Touzani et al. (2019) ²⁶
	México (Estado do México)	Extratos apresentaram potencial antioxidante, que variavam conforme compostos.	Peréz et al. (2020) ³⁵
<i>in vivo</i>	Egito (Fayoum)	Redução dos danos e toxicidade de extrato aquoso em hepatócitos (camundongo).	Saleh (2012) ³¹
Revisão de Literatura	Polônia	Por apresenta alta capacidade antioxidante, são possibilidades terapêuticas.	Kurek-Górecka et al. (2013) ⁶⁰

Fonte: Autoria própria, 2021.

Potencial antineoplásico

Na tabela 2, referente aos estudos sobre a atividade antineoplásica da própolis, observa-se 24 artigos selecionados, no qual, 18 são pesquisas experimentais laboratoriais *in vitro*, 4 *in vivo* e 2 Revisão de Literatura.

Própolis de origens geográficas diferentes foram pesquisadas, principalmente na forma de extrato, em diferentes linhagens de células cancerígenas, induzidas,

por suspensão de eritrócitos e em células normais^{53,55,56,59}. O potencial antineoplásico é observado principalmente pelos efeitos citotóxicos e antiproliferativos^{59,61}.

Alguns autores apresentam limitações para atribuir essa propriedade à própolis, assim como, sugerem que ainda que desafios ainda são encontrados para o uso terapêutico antineoplásico^{43,62}.

Tabela 2. Produção científica do potencial antineoplásico da própolis.

Tipo do estudo	Origem geográfica da Própolis	Principais características e resultados	Referências (Autor/ano)
POTENCIAL ANTINEOPLÁSICO			
<i>in vitro</i>	Brasil (Bahia)	Extrato de geoprópolis alcoólico apresentou seletividade contra linhagens de células cancerígenas humanas; Maior potencial antiproliferativo de Extrato de geoprópolis alcoólico foi observado na fração hexano, frente a célula de leucemia humana.	Cunha et al. (2013) ⁶³ Santos et al. (2017) ⁴⁹
	Brasil (Sergipe)	O EPHA de própolis vermelha diminuindo a proliferação de células tumorais; Sugere ser capaz de inibir o crescimento celular em câncer.	Frozza et al. (2013) ³⁷
	Brasil (diferentes regiões)	EPA vermelha apresentaram efeitos citotóxicos contra linhagens celulares, pode ser um potencial terapêutico em alguns tipos de câncer.	Silva et al. (2017) ³⁸
	Brasil (Mato Grosso do Sul)	EPA apresentaram atividade citotóxica em células de eritroleucemia; EPA reduziram a viabilidade celular de linhagem tumoral eritroleucemia.	Campos et al. (2014) ⁵² Bonamigo et al. (2017) ⁵³
	Brasil (São Paulo)	Efeitos antiproliferativos e citotóxicos de células cancerígenas dependente da dose e tempo	Frion-Herrera et al. (2015) ⁶⁴
	Brasil (Minas Gerais)	EPHA apresentou efeito citotóxico contra todas as linhagens celulares, mas não mostrou seletividade para linhas de células tumorais.	Lima et al. (2019) ⁴³
	diferentes origens	Própolis de diferentes origens parece ser eficiente contra células tumorais.	Watanabe et al. (2011) ⁶⁵
	Turquia (Ancara)	EPA pode ter efeitos antitumorais aumentando a apoptose; podem ser importantes e permitir o desenvolvimento de um tratamento de câncer.	Vatansever et al. (2010) ⁶⁶
	Tunísia (Monastir)	Sugere que EPA é capaz de inibir a proliferação de célula cancerígena.	Kouidhi et al. (2010) ⁶⁷
	Portugal (Bornes e Fundão)	EPHA apresentou toxicidade seletiva contra células malignas.	Valente et al. (2011) ⁶⁸
	Polônia (Podlasie)	Efeito antitumoral foi potencializado pelo EPA por inibição de crescimento.	Markiewicz-Zukowska et al. (2013) ⁶⁸
	Tailândia (Phayao)	Efeito inibitório sobre a proliferação de 2 linhagens de células cancerígenas em 24, 48 e 72 horas, dependente da dose. etanol.	Khacha-ananda et al. (2013) ⁵⁶
	Turquia (Trabzon)	EPA exibiu toxicidade seletiva contra células de adenocarcinoma humano, interrompeu o ciclo celular dessas células na fase G1.	Demir et al. (2015) ⁶¹
	República Tcheca	Maior atividade antitumoral contra câncer de cólon que à células de leucemia.	del Rosal et al. (2017) ⁵⁸
	Marrocos (Norte)	Observou-se o efeitos anticancerígenos do extrato, parecem ser mediados em parte através de efeitos citostáticos e efeitos imunomoduladores.	Touzani et al. (2019) ²⁶
	*somente composto da própolis		
		Éster <i>phenethyl</i> de ácido café foi eficaz para todas as três linhas de células.	Firat et al. (2019) ⁷⁰
<i>in vivo</i>	Brasil (Sergipe)	EPHA verde desempenhou em camundongo papel protetor durante o processo de carcinogênese quimicamente induzida, e apresenta relação direta com concentração.	Cavalcante et al. (2011) ⁷¹
	Brasil (Minas Gerais)	A administração oral de EPHA verde inibiu o crescimento do epitélio induzido de células tumorais em camundongo, aparentemente modular a diferenciação e potencial infiltrativo.	Pereira-filho et al. (2014) ⁷²
	Brasil (Sergipe)	A malignidade foi significativamente menor no grupo de camundongo tratado via oral com EPHA vermelha, considerando o efeito modulador, diferenciação e progressão.	Pinheiro et al. (2014) ⁷³
	Argélia (Região de Kaous)	EPHA inibiu a proliferação de células cancerígenas em ratos. Os autores sugerem ação da própolis em câncer de pulmão.	Brihoum et al. (2018) ⁵⁹
Revisão de Literatura	China	Presumiu-se efeito apoptótico do EP por alterações morfológicas celulares de melanoma	Lemos Júnior et al. (2013) ⁷⁴
	diferentes origens	De diferentes origens geográficas, sugere-se como os principais compostos da própolis podem modular a sinalização celular. Apresenta desafios para o uso.	Zabaiou et al. (2017) ⁶²

Fonte: Autoria própria, 2021.

Potencial antifúngico

A tabela 3 corresponde aos artigos científicos que avaliaram a ação antifúngica da própolis. A porção majoritária dos 23 estudos é do tipo experimental *in vitro*, com própolis de diferentes regiões da América Central e do Sul, e que avaliam também outras propriedades, como biológica frente a outros patógenos.

Observou-se que os fungos mais testados foram *Candida albicans*, *Candida spp.* e *Trichophyton rubrum*. Os estudos avaliaram que própolis de diferentes origens demonstraram alto potencial antifúngico, principalmente por inibir o crescimento leveduras^{35,75,76} e que pode ser incluída entre as novas opções terapêuticas com potencial terapêutico para candidíase^{77,78,79}. Alguns pesquisadores apresentam que precisa ser melhor estudada e outros que não apresentaram ação ativa significante^{38,39,80}.

Potencial antibacteriano

Na tabela 4, referente ao quadro dos estudos correspondentes ao potencial de ação antibacteriano da própolis é notado a maior quantidade de artigos científicos selecionados. O tipo de estudo experimental *in vitro* é predominante. Um quantitativo significativo de própolis de origem brasileira é observado e de outros locais da América do Sul também se destacaram.

Dentre os 42 artigos destaca-se a ação antibacteriana da própolis frente as espécies *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) e *Streptococcus mutans* (*E. mutans*). O alto potencial antibacteriano da própolis de diferentes origens geográficas, tipos de extratos e concentrações é observado principalmente por inibir significativamente a atividade ou o crescimento dos patógeno^{26,35,88,89} apresentando um potencial terapêutico promissor e que pode ser utilizado como coadjuvante frente infecções bacterianas multirresistentes^{67,90,91,92}.

Tabela 3. Produção científica do potencial antifúngico da própolis.

Tipo do estudo	Origem geográfica da Própolis	Principais características e resultados	Referências (Autor/ano)
POTENCIAL ANTIFÚNGICO			
<i>in vitro</i>	Brasil (Paraná)	Todas as leveduras foram inibidas por baixas concentrações de EPA, até as resistentes à nistatina. Sugeriu-se que pode ser uma opção terapêutica para candidíase vulvovaginal.	Dalben-Dota <i>et al.</i> (2010) ⁷⁷
	Brasil (diferentes regiões)	Todos os EPA e frações interromperam as estruturas do biofilme de <i>Candida spp.</i> Considera-se promissoras ao tratamento de candidíase oral e sistêmica.	Freires <i>et al.</i> (2016) ⁷⁹
	Brasil (diferentes regiões)	Nenhum EPA e supercrítico apresentou atividade contra <i>Candida albicans</i>	Silva <i>et al.</i> (2017) ³⁸
	Brasil (Alagoas)	Excelentes resultados dos EPA na atividade antifúngica frente a <i>Candida albicans</i> ; Semelhante a clorexidina, o EPA vermelha tem boa atividade fungistática e fungicida contra a maioria das amostras de espécies de <i>Candida</i> ; Atividade inibitória para <i>C. krusei</i> . EPA pode ser considerado uma fonte potencial de metabólitos bioativos; Fortes propriedades antifúngicas de EPA contra <i>C. musae</i> .	Bispo Junior <i>et al.</i> (2012) ⁸¹ Siqueira <i>et al.</i> (2015) ⁸² Silva <i>et al.</i> (2019) ⁵¹ Dudoit <i>et al.</i> (2020) ⁸³
	Brasil (Pernambuco)	Isolados compostos de EPA vermelha inibiram o crescimento de <i>Candida spp.</i>	Neves <i>et al.</i> (2016) ⁷⁵
	Brasil (Paraíba e Mato Grosso)	Nenhum EPA foi eficaz na inibição do crescimento do micélio e esporulação de <i>A. flavus</i> , mas o EPA vermelho inibiu a germinação dos esporos;	Lorini <i>et al.</i> (2018) ⁸⁴
	Brasil (Mato Grosso do Sul)	Efeito estimulador sobre células ao auxiliar no combate ao fungo. Quando incorporadas às microesferas, essas propriedades foram significativamente potencializadas; EPA ativo contra bactérias fungo <i>Candida albicans</i>	Possamai <i>et al.</i> (2012) ⁸⁵ Campos <i>et al.</i> (2014) ⁵²
	Brasil (São Paulo)	EPA: Houve aumento da atividade fungicida dos monócitos	Búfalo <i>et al.</i> (2014) ²³
	Brasil (Minas Gerais)	Independente da moagem EPHA apresentaram ação antifúngica contra <i>Rhizopus stolonifer</i>	Augusto-Obara <i>et al.</i> (2018) ⁴²
	Brasil (Pará)	EPA exibiram atividade antifúngica significativa para <i>Cândida albicans</i> e <i>Cândida tropicalis</i> . mas precisam ser melhor estudadas.	Souza <i>et al.</i> (2018) ³⁹
	Brasil e África do Sul	EPA da África do Sul apresentaram melhor ação antifúngica frente <i>C. albicans</i>	Suleman <i>et al.</i> (2015) ⁸⁶
	Cuba (Havana)	EP inibiram o crescimento de <i>T. rubrum</i> , mas não foram ativos contra <i>C. albicans</i>	Monzote <i>et al.</i> (2012) ⁸⁷
	Cuba	Somente em sua forma pura observou-se ação antifúngica sobre <i>Candida krusei</i> e <i>Candida tropicalis</i> , a mesma ação não foi observada sobre <i>Candida albicans</i>	Almeida <i>et al.</i> (2012) ⁸⁰
	Argentina (Tucumán)	Observada atividade antifúngica EPA das regiões áridas da Argentina contra <i>Candida sp.</i>	Salas <i>et al.</i> (2016) ²⁷
	Chile (Bio-bio)	Houveram evidências de atividade antifúngica de EPA em <i>C. albicans</i> e o <i>T. rubrum</i>	Balboa <i>et al.</i> (2018) ⁷⁶
	México (Yucatán)	Maior ação antifúngica de EPA de <i>M. becheii</i> do que de <i>A. melifera</i> frente <i>C. albicans</i>	Ramón-Sierra <i>et al.</i> (2019) ³⁴
	México (Estado do México)	EP apresentaram potencial antifúngico, o qual varia de acordo com a composição química.	Peréz <i>et al.</i> (2020) ³⁵
<i>in vivo</i>	Brasil (São Paulo)	Efeito antifúngico eficaz de EPHA por inibir a transição do crescimento de levedura em camundongo. A preparação farmacêutica tópica, à base de própolis, foi capaz de controlar infecções por <i>C. albicans</i> para candidíase vulvovaginal.	Castro <i>et al.</i> (2013) ⁷⁸
Revisão de Literatura	-	Na Revisão Sistemática os autores atribuíram excelente atividade antifúngica de EP.	Lemos Júnior <i>et al.</i> (2013) ⁷⁴

Fonte: Autoria própria, 2021.

Tabela 4. Produção científica do potencial antibacteriano da própolis.

Tipo do estudo	Origem geográfica da Própolis	Principais características e resultados	Referências (Autor/ano)
POTENCIAL ANTIBACTERIANO			
<i>in vitro</i>	Brasil (Rio de Janeiro)	O óleo essencial de própolis apresentou atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>S. epidermidis</i>), <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>E. coli</i> ; EPA vermelha apresentou atividade antibacteriana contra <i>S. mutans</i> e <i>Lactobacillus casei</i> .	Oliveira <i>et al.</i> (2010) ⁹³ Martins <i>et al.</i> (2019) ⁹⁴
	Brasil (Minas Gerais)	EPA 2% apresentou atividade antimicrobiana contra <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i> ; EPA verde mais eficaz na ação antibacteriana- <i>S. aureus</i> sensíveis e resistentes à metilicina; EPHA eficaz na atividade antibacteriana contra <i>H. pylori</i> , <i>M. tuberculosis</i> e <i>M. avium</i> ; Efeito bactericida de EPA, inibindo <i>S. aureus</i> , com melhor resultado da própolis vermelha	Gonçalves <i>et al.</i> (2011) ⁴⁰ Veiga <i>et al.</i> (2016) ⁴¹ Lima <i>et al.</i> (2019) ⁴³ Scatolini <i>et al.</i> (2018) ⁹⁵
	Brasil (regiões do Sudeste)	EPA apresentou efeito antibacteriano ao induzir a morte de <i>P. gingivalis</i>	Yoshimasu <i>et al.</i> (2018) ⁹⁶
	Brasil (São Paulo)	EPA aumentou a atividade bactericida dessas células contra a <i>S. mutans</i>	Cotin <i>et al.</i> (2016) ⁹⁷
	Brasil (diferentes regiões)	Dos EPA analisados, os da própolis vermelha apresentaram maiores resultados contra a <i>S. aureus</i> . Nenhum apresentou contra <i>E. coli</i> .	Silva <i>et al.</i> (2017) ³⁸
	Brasil e África do Sul	EPA da África do Sul apresentaram melhores resultados do que os brasileiros na ação antimicrobiana frente <i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. aeruginosa</i> .	Suleman <i>et al.</i> (2015) ⁸⁶
	Brasil (Paraná)	Os resultados confirmam uma atividade antimicrobiana de EPA contra cepas de <i>S. aureus</i> ; Atividade antibacteriana de EPA frente à <i>Propionibacterium acnes</i> .	Pamplona-Zomenhan <i>et al.</i> (2011) ⁹⁸ Barbosa <i>et al.</i> (2014) ⁹⁹
	Brasil (Sul)	EPA orgânica apresentaram diferentes valores de inibição, mas em geral exibiram forte atividade antimicrobiana contra <i>S. mutans</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>S. aureus</i> e <i>P. aeruginosa</i> .	Tiveron <i>et al.</i> (2016) ⁸⁸
	Brasil (Santa Catarina)	Ambos EPA apresentaram atividade antibacteriana especialmente contra <i>S. aureus</i> e <i>S. aureus</i> resistente à metilicina	Torres <i>et al.</i> (2018) ¹¹
	Brasil (Mato Grosso)	De 23 amostras de própolis, 7 apresentaram potencial atividade antibacteriana para <i>E. coli</i> ; Inerentes às limitações de um estudo <i>in vitro</i> , os EPA são eficazes contra <i>E. faecalis</i> .	Bastos <i>et al.</i> (2011) ¹⁰⁰ Pimenta <i>et al.</i> (2015) ¹⁰¹
	Brasil (Mato Grosso do Sul)	EPA possui ação ativa contra bactérias <i>S. aureus</i> .	Campos <i>et al.</i> (2014) ⁵²
	Brasil (Alagoas)	EPA e frações de própolis vermelha apresentaram excelente atividade antimicrobiana; Observada uma notável atividade bacteriostática, com destaque para determinadas subfrações, o que sugere um potencial antibacteriano de EPHA vermelha; Observou-se significativa atividade inibitória de EPA vermelha frente <i>S. aureus</i> .	Bispo Junior <i>et al.</i> (2012) ⁸¹ Rufatto <i>et al.</i> (2018) ³² Silva <i>et al.</i> (2019) ⁵¹
	Brasil (Bahia)	Extratos de geoprópolis alcoólico inibiram significativamente o crescimento e aderência a biofilme frente <i>S. aureus</i> , <i>S. mutans</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>Actinomyces naeslundii</i> , <i>P. aeruginosa</i> ; Extratos de geoprópolis alcoólico apresentaram resultados que confirmam propriedade antibacteriana potente frente, <i>S. aureus</i> e <i>S. aureus</i> resistentes à metilicina e <i>P. aeruginosa</i>	Cunha <i>et al.</i> (2013) ⁶³ Santos <i>et al.</i> (2017) ⁴⁹
	Brasil (Nordeste)	Atribuiu-se aos compostos fenólicos dos EPA (vermelha) a atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> .	Inui <i>et al.</i> (2014) ¹⁰²
	Brasil (Pernambuco)	EPHA de própolis vermelha obteve eficácia frente <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>S. aureus</i> e pode ser utilizada como coadjuvante contra infecções bacterianas multirresistentes.	Regueira Neto <i>et al.</i> (2017) ⁹¹
	Brasil (Pará)	EPA exibiram forte ação antimicrobiana frente <i>B. cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> .	Souza <i>et al.</i> (2018) ³⁹
	Tunísia (Monastir)	EPA capaz de inibir 33 bactérias (orais, cariogênicas, e da formação de biofilme). Pode ter papel promissor na medicina quando utilizado como antibiótico	Kouidhi <i>et al.</i> (2010) ⁶⁷

Cuba (Havana)	EP inibiram o crescimento de <i>S. aureus</i> e não inibiram <i>E. coli</i> em baixas concentrações.	Monzote et al. (2012) ⁸⁷
Venezuela (Cojedes)	Foi demonstrado que a própolis inibe bactérias Gram positivas em baixas concentrações (0,4%) e que a bactéria Gram negativas são menos suscetíveis.	Gil et al. (2012) ¹⁰³
Chile (diferentes regiões)	Todas as amostras de EPA inibiram o crescimento de <i>E. mutans</i> ; Todos os extratos de EPA apresentaram atividade antibacteriana em cepas de <i>H. pylori</i> ; Houveram evidências de atividade antibacteriana de EPA frente <i>S. aureus</i> . Não foi observada atividade em <i>E. coli</i> ; Sugerisse uma potencial atividade bactericida da própolis em EPA frente <i>H. pylori</i> .	Barrientos et al. (2013) ¹⁰⁴ Villanueva et al. (2015) ¹⁰⁵ Balboa et al. (2018) ⁷⁶ Romero et al. (2019) ¹⁰⁶
Bolívia (diferentes regiões)	A atividade antibacteriana de EPA foi mais observada contra <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas sp.</i> , <i>Salmonella sp.</i>	Nina et al. (2016) ¹⁰⁷
Argentina (diferentes regiões)	EPA apresentou ação antibacteriana contra <i>S. mutans</i> e <i>A. viscosus</i> , dependendo da área geográfica de coleta	Oscar et al. (2017) ¹⁰⁸
Portugal (Região Sul)	Os EPA apresentaram um potencial para o combate de infecções contra <i>H. pylori</i> .	Oliveira et al. (2017) ¹⁰⁹
México (diferentes regiões)	Atividade antimicrobiana em 100 % dos EPA obtidos por diferentes métodos; Os EPA apresentaram potencial antibacteriano frente <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> .	Lujan et al. (2018) ¹¹⁰ Peréz et al. (2020) ³⁵
Marrocos (Região Norte)	Efeito inibitório significativo de EPHA contra <i>S. faecalis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>P. aeruginosa</i>	Touzani et al. (2019) ²⁶
<i>in vivo</i> Brasil (Santa Catarina)	No ensaio clínico randomizado o enxágue de própolis tipificado foi eficaz na supressão de níveis salivares de <i>E. mutans</i> em pacientes com cárie ativa.	Netto et al. (2013) ⁹⁰
Revisão de Literatura	Na Revisão Sistemática os autores apresentam um estudo experimental com própolis com inibição completa do crescimento de <i>S. aureus</i> e <i>epidermidis</i> , <i>Enterococcus spp.</i> , <i>Corynebacterium spp.</i> , <i>Branhamella catarrhalis</i> e <i>Bacillus cereus</i> .	Lemos Júnior et al. (2013) ⁷⁴
	Os EP provocam a inibição da atividade do <i>S. mutans</i> pelo mecanismo de inibição de ácidos nucleicos e a degradação da membrana citoplasmática de microrganismos.	López et al. (2018) ⁸⁹
	Maior atividade de EP contra bactérias Gram-positivas em relação as Gram-negativas.	Przybylek&Karpinski (2019) ¹²

Fonte: Autoria própria, 2021.

Ação antiviral

Dos 22 artigos científicos incluídos da ação antiviral da própolis, representados no quadro da tabela 5, foi observado 10 estudos *in vitro*, 4 *in vivo* e 8 revisões na literatura. Nas pesquisas experimentais, a própolis de origem brasileira não foi predominante, observa-se própolis de diferentes regiões do Brasil, República Tcheca, Japão, Canadá, Turquia, Itália e Alemanha.

Predominantemente o vírus mais utilizado para a análise do efeito antiviral da própolis foi o vírus herpes simplex tipo 1 e 2 (HSV)^{111,112,113}, e destaca-se também a comparação com o aciclovir (ACV)^{114,115,116}.

O efeito inibitório da própolis contra vírus é observado por diferentes e metodologias. Observou-se também revisões na literatura que avaliaram as propriedades da própolis frente às infecções virais e que buscaram relacionar as propriedades dos compostos com mecanismos que envolvem diferentes infecções, destes, destacam-se os estudos envolvendo da infecção pelo SARS-CoV-2 na COVID-19^{117,118,119,120}.

4. DISCUSSÃO

O uso da própolis é uma prática antiga, observado em registros históricos, ao longo da evolução da humanidade e cada vez mais são estudadas, principalmente pelos resultados promissores do potencial uso terapêutico^{17,18,22}.

As bioatividades da própolis dependem da sua composição química, que apresentam variações, atribuídas a diferentes características, principalmente a origem geográfica e vegetal da coleta e técnicas de extração de compostos^{10,12}. Assim, diferentes tipos de própolis são encontrados, geralmente são identificadas pela origem geográfica, cor e forma de uso (como extratos, creme ou cápsula).

Existem vários estudos que demonstram as propriedades biológicas de diferentes tipos de própolis e que são de grande relevância para pesquisadores e para população, principalmente pelos resultados favoráveis serem evidenciados em pesquisas científicas, alguns

com experiências clínicas, e assim diferentes apresentações de própolis são sugeridos como um composto de potencial terapêutico promissor. Assim como observado por Pontes et al. (2018)⁶, que apresentaram a substância como promissora em pesquisas na área da saúde, na produção de medicamentos, uma vez que são diversos os benefícios clínicos, terapêuticos e comerciais.

Considerando a diversidade dos tipos de própolis, desafios dos mecanismos de agressão de patógenos, defesa do organismo humano e a constante evolução da ciência com publicações de pesquisas, é imprescindível atualizar e avaliar os resultados científicos de registros atuais. Nesta revisão de literatura destacou-se as principais propriedades biológicas da própolis com potencial terapêutico promissor para uso em humanos.

A propriedade anti-inflamatória é atribuída à própolis nos experimentos *in vitro* e *in vivo* por Núñez et al. (2018)²⁹, quando utilizaram EPA chileno e apresentaram eficácia ao diminuir o edema em camundongos, corroborando com os resultados de Valenzuela-Barra et al. (2015)²⁸, que também analisaram a ação de EPA chileno sobre edema em camundongos. Resultados semelhantes que podem ser atribuídos devido às de metodologia e origem das própolis analisadas.

Figueredo et al. (2015)²⁷ atribuíram o efeito anti-inflamatório da própolis no relato de caso clínico com o uso tópico de creme à base de própolis cubano à 3% em lesões cutâneas, após 12 semanas de tratamento.

Sendo assim, observou-se um número reduzido de artigos científicos de propriedade anti-inflamatória da própolis, quando comparada com as outras propriedades. Entretanto dos resultados encontrados, observou-se ação favorável da própolis, logo, sugere-se que mais pesquisas sejam realizadas para atribuir de forma mais precisa à própolis esse potencial terapêutico anti-inflamatório.

Tabela 5. Produção científica do potencial antiviral da própolis.

Tipo do estudo	Origem geográfica da Própolis	Principais características e resultados	Referências (Autor/ano)
POTENCIAL ANTIVIRAL			
<i>in vitro</i>	Brasil (Maranhão)	Extratos hidrometanólico de geoprópolis apresentaram redução (cerca de 98%) em todas as condições testadas, frente a quantificação do DNA do vírus herpes simplex(HSV).	Coelho <i>et al.</i> (2015) ¹¹²
	Brasil (Ceará)	Extrato de própolis de acetato de etila exibiu moderado efeito inibitório contra o vírus da imunodeficiência humana-1 (HIV-1), e que mais estudos são necessários.	Silva <i>et al.</i> (2019) ³²
	Brasil (Blumenau, SC)	Diferentes tipos de EP foram testados. Frações com acetato de etila e FM45 apresentaram melhor inibição viral frente ao HVS-1. Embora essa própolis pareça atuar nas infecções herpéticas, sugere-se um sinergismo dos compostos.	Hochleim <i>et al.</i> (2019) ¹¹³
	República Tcheca (Morávia)	EPA e EPHA de GH 2002 exibiram altos níveis de atividade antiviral contra HSV-1; EPA e EPHA de GH 2002 exibiram altos níveis de atividade antiviral contra HSV-2. Parece ser promissor a aplicação tópica para o tratamento de infecções orais herpéticas de HSV; EPA de GH 2002 exibiram altos níveis de atividade antiviral contra vírus Varicela zoster (VZV), uma atividade antiviral que depende da concentração.	Schnitzler <i>et al.</i> (2010) ¹¹¹ Nolkemper <i>et al.</i> (2010) ¹²¹ Labská <i>et al.</i> (2018) ¹²²
	Japão (Okayama)	Resultados sugerem que a própolis em pó comercial (diluída com dimetilsulfóxido) pode suprimir o excesso de respostas inflamatórias sem afetar a imunidade inata na infecção.	Hayakari <i>et al.</i> (2012) ¹²³
	Canadá (diferentes regiões)	Os estudos antivirais mostraram que o EPA ACF® teve um efeito antiviral contra HSV1 e 2, resultados que favorecem a preparação e uso tópico contra lesões HSV.	Bankova <i>et al.</i> (2014) ¹²⁴
	Turquia (Região Hatay)	Redução significativa de cópias virais após 24h do HSV-1 e 48h contra HSV-2. EPA pode ser potencial para o tratamento de HSV, além de aumentar a atividade/ação do ACV.	Yildirim <i>et al.</i> (2016) ¹¹⁶
	Itália (Florença)	EPA em concentrações não citotóxicas, não reduziram a carga viral do vírus da gripe suína (H1N1), em concentrações mais altas, a atividade antiviral foi observada e correspondeu à citotoxicidade. Uma atividade anti-influenza direta não foi claramente observada.	Governa <i>et al.</i> (2019) ¹²⁵
<i>in vivo</i>	Brasil (Rio Grande do Sul)	O tratamento em camundongos com EPHA: reduziu as lesões e os danos histológicos causados pela infecção por HSV-2 em tecidos vaginais, promoveu efeito protetor provavelmente causado por ação antioxidantes e anti-inflamatórias.	Sartori <i>et al.</i> (2012) ¹²⁶
	Brasil (regiões do Paraná)	EPA verde apresentou efeito protetor contra HSV-1, atividade antiviral contra Cepa AR-29 HSV-1 importante, considerando a busca por eficácia contra cepas resistentes a ACV. Em camundongos eficácia terapêutica do EPA verde à 8% foi eficaz.	Mazia <i>et al.</i> (2016) ¹¹⁴
	Alemanha (Eurasburg)	No ensaio clínico para o tratamento de herpes labial, o grupo que utilizou o creme labial GH 2002 0,5% apresentou mediana de 3 dias e com ACV 5% 4 dias. Parâmetros secundários significativos a favor da própolis também foram encontrados.	Jautová <i>et al.</i> (2019) ¹¹⁵
	-	Crianças com infecções virais aguda do trato respiratório superior receberam uma mistura de compostos apícolas e apresentaram melhora em comparação ao grupo placebo. Considerou-se o uso eficaz e seguro, podendo ser uma opção de tratamento.	Seçilmiş <i>et al.</i> (2020) ¹²⁷
Revisão de Literatura	-	EP apresentou efeito antiviral superior contra herpes genital II quando comparado ao uso de ACV e placebo. O processo de cicatrização foi mais rápido no grupo da própolis.	Lemos Júnior <i>et al.</i> (2013) ⁷⁴
	-	Os efeitos antivirais do éster fenetil do ácido cafeico (CAPE) da própolis parece ser promissor para tratamento antiviral devido aos resultados <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> . São necessários ensaios clínicos para testar o CAPE sozinho e em combinação.	Erdemli <i>et al.</i> (2015) ¹²⁸
	-	Na Revisão Sistemática referente à eficácia de produtos apícolas contra HSV, a própolis mostrou efeito superior à ACV e placebo, e as evidências sugerem que seja a melhor das possibilidades no tratamento de lesões cutâneas herpéticas, principalmente ao HSV-1.	Münstedt <i>et al.</i> (2019) ¹²⁹
	-	Os resultados dos efeitos de produtos apícolas foram satisfatórios (possuem inúmeras propriedades funcionais, como antiviral) e efeitos colaterais mínimos. Logo podem ser considerados importantes na composição de medicamentos e cosméticos na pele.	Kurek-Górecka <i>et al.</i> (2020) ¹³⁰
	-	Alguns mecanismos da infecção pelo SARS-CoV-2 são alvos potenciais para compostos de própolis, os autores comprovadamente apresentam o efeito da própolis nas ações antiinflamatória e imunorregulatória. Assim, apresenta-se como uma opção promissora, relevante, mas pesquisas serão necessárias para determinar especificamente essa atuação.	Berreta <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁷
	-	Ao revisar os efeitos da própolis, os autores propõem um possível efeito inibidor da própolis contra SARS-CoV-2 na região orofaríngeo, na profilaxia ou na terapia adjuvante. Assim, sugerem que a própolis (ou seus constituintes) pode representar uma opção de tratamento, mas que deve ser explorada <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> contra esse patógeno.	Bachevski <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁸
	-	Considerando as propriedades antivirais comprovadas da própolis contra patógenos que causam síndromes respiratórias graves, incluindo por coronavírus, os benefícios desse produto natural para o sistema imunológico é notável. Logo, como uma fonte promissora farmacológica, pode oferecer uma esperança de suavizar riscos associados a COVID-19.	Limas <i>et al.</i> (2020) ¹¹⁹
	-	Produtos apícolas apresentam ação antiviral e podem ser utilizados pela população com potencial terapêutico. A escassez de medicamentos eficazes contra a COVID-19, torna desejável a busca de tratamentos alternativos, como a própolis, que podem contribuir com o tratamento ou desenvolvimento de agentes antivirais.	Silva <i>et al.</i> (2020) ¹²⁰

Fonte: Autoria própria, 2021.

Estudos investigaram o potencial antioxidante da própolis, de diferentes origens e tipos, observou-se que é amplamente abordado como promissor na redução de atividades oxidativas, assim, uma alternativa de uso terapêutico^{51,57,60}. Os diferentes tipos de própolis apresentaram essa propriedade, sugere-se que esses resultados sejam devido aos autores apresentarem que que as substâncias responsáveis pela capacidade antioxidante sejam os compostos fenólicos e flavonoides, e que estes estão presentes em diversos tipos de própolis^{33,35,38}.

Entretanto, as variações de origem geográfica podem impulsionar mudanças qualitativa e quantitativas dos compostos fenólicos totais e flavonoides, o que pode ocasionar mudanças no potencial oxidativo^{45,47}, o que pode justificar e corroborar com Tiveron *et al.* (2016)²⁵ e Souza *et al.* (2018)³⁹, quando relatam que a capacidade antioxidante da própolis não foi precisa o suficiente para atribuir essa propriedade ao composto e que precisam ser melhor estudadas.

Propõe-se que diferentes própolis apresentam ação antioxidante e sejam potenciais no uso terapêutico,

entretanto, pesquisas clínicas e de ensaio clínico randomizado devem ser realizadas.

Campos *et al.* (2014)⁵², constataram a atividade citotóxica de EPA do Mato Grosso do Sul em células de eritroleucemia. Corroborando com esses achados, em um estudo seguinte, Bonamigo *et al.* (2017)⁵³, relatam a atividade citotóxica da própolis nessas células, métodos de estudos parecidos e utilização dos mesmos EP colaboram para a conformidade nos resultados.

Nos resultados de Frion-Herrera *et al.* (2015)⁶⁴ e Brihoum *et al.* (2018)⁵⁹ observou-se a eficiência da própolis para inibir a proliferação da linhagem celular do adenocarcinoma de pulmão humano, mesmo utilizando própolis de origens geográfica diferentes.

No experimento de Lima *et al.* (2019)⁴⁴ os resultados de EPHA não demonstrou seletividade para as linhagens de células tumorais. Cunha *et al.* (2013)⁴⁹ apresentam que EPA possui seletividade contra células cancerígenas. O fato de utilizarem própolis de diferentes regiões, tipo de extratos e linhagens de celulares diferentes são fatores que devem ser considerados e interpretados antes de afirmar que houve discordância de resultados. Considerações relevantes que devem ser interpretadas principalmente quando estudos aparentemente apresentarem divergência.

Zabaiou *et al.* (2017)⁶², sugerem que os principais compostos da própolis podem modular a sinalização célula, entretanto, o uso terapêutico antineoplásico apresenta limitações e desafios, como padronização e melhor identificação das vias de ação, no entanto, pelos resultados favoráveis e por protocolos indefinidos de combate ao câncer, a própolis deve ser mais investigada na busca para possível tratamento de câncer.

Diante dos resultados analisados e em acordo com o relato anterior, reforça-se e complementa-se a busca em experimentos mais padronizados e posteriormente *in vivo* para atribuir com embasamento científico o uso da própolis como potencial terapêutico antineoplásico.

A ação antimicrobiana da própolis é a propriedade biológica mais encontrada nos documentos científicos. O uso terapêutico veterinário foi bastante observado, mas foram excluídos dessa revisão, pois o presente objetivo foi o potencial terapêutico em seres humanos.

Castro *et al.* (2013)⁶⁹ comprovaram o potencial fungicida do EPHA do Brasil (São Paulo) em camundongos ao observarem inibição do crescimento de *C. albicans*, ação antifúngica que corrobora com os resultados de Lupion *et al.* (2013)¹³¹. Evidenciou-se a concordância da propriedade antifúngica por diferentes mecanismos e tipos de própolis brasileira, como: EPA de Alagoas^{81,82}, EPA de São Paulo²³, EPA de Pernambuco⁷⁵, EPA de Mato Grosso do Sul⁵², EPA do Pará³⁹.

Em contrapartida, EP cubano^{80,87}, assim como, Silva *et al.* (2017)³⁸, com EP supercrítico brasileiro não obtiveram resultado favorável da ação contra *C. albicans*. Os resultados divergentes podem ocorrer devido a divergência de origem e extração de EP, que podem refletir nas bioatividades dos compostos.

Evidenciou-se efeito antifúngico de diferentes tipos e EP, predominantemente *in vitro*, logo, sugere-se que

estudos *in vivo* sejam realizados utilizando própolis que já apresentaram ações favoráveis, para melhor atribuir o potencial terapêutico antifúngico desse composto.

A propriedade antibacteriana constitui a maior parte da produção científica encontrada e selecionada, nota-se a predominância de efeito favorável de diferentes tipos de própolis. Dos resultados destaca-se a ação da própolis verde e vermelha brasileira. EP verde de Minas Gerais apresentou atividade antimicrobiana contra *S. aureus*⁴⁰, resultados semelhantes foram encontrados por Veiga *et al.* (2016)⁴¹ e frente às outras bactérias⁴³.

A própolis vermelha é encontrada em diferentes regiões do Brasil, principalmente em Alagoas^{51,81,92}, que apresentaram significativa ação antibacteriana. Corroborando com esses resultados, Regueira Neto *et al.* (2017)⁹¹ observaram a eficácia da própolis vermelha de Pernambuco contra *S. aureus*, assim como observado por própolis vermelha de Minas Gerais⁹⁵. Resultados que podem se sobressair devido por sua composição apresentar maior número de compostos fenólicos^{92,95}.

Vale ressaltar ainda, a ação antibacteriana da própolis de outros países e frente a outras bactérias, destaca-se o EP chileno, ao inibir o crescimento de *E. mutans*¹⁰⁴ e sobre *H. pylori*^{105,106}. Sugere-se que esses resultados evidenciem o fator de origem da própolis como uma característica com resultados semelhantes.

Apesar da predominância de resultados promissores da ação antibacteriana, alguns estudos não identificaram o efeito da própolis contra bactérias Gram-negativas. Como observado frente *E. coli* em EPA de diferentes regiões do Brasil³⁸, em EP do Chile⁷⁶ e de Cuba⁸⁷. Entretanto, resultados positivos contra essas bactérias foram observados em EPA do norte do Brasil³⁹, EPHA de Marrocos²⁶, EPA do México³⁵ e EPA da Bolívia¹⁰⁷. Diante do exposto, observa-se diferentes resultados e enfatiza-se que não é possível generalizar e sim atribuir propriedades a cada tipo de própolis.

Em um ensaio clínico randomizado observou-se melhor redução dos níveis de *E. mutans* na saliva de enxaguatório bucal à base de própolis, quando comparados com clorexidina e placebo⁹⁰.

Significativos resultados nessa revisão de literatura apresentam a ação antibacteriana de diversas própolis, logo, sugere-se que o potencial terapêutico dessa propriedade pode ser atribuído a específicos tipos de própolis, entretanto, mais pesquisas clínica e de ensaio clínico randomizado devem ser realizadas.

Referente ao efeito antiviral de diferentes própolis observou-se principalmente a ação frente ao vírus HSV-1 e 2. Altos níveis de atividade antiviral contra HSV-1 e HSV-2^{112,113,116}, resultados que corroboram com os observados em EPA e EPHA de GH 2002 da República Tcheca e posteriormente, em 2018, por efeito favorável desse tipo de EPA frente a *Varicella zoster*¹²².

Correlacionando com o aciclovir (ACV), na revisão de literatura de Lemos Júnior *et al.* (2013)⁷⁴ os autores relatam efeito antiviral superior de EP quando comparado ao uso de ACV e placebo, contra herpes genital II. Na revisão sistemática de Münstedt *et al.* (2019)¹²⁹, evidenciou-se relacionadas ao HSV-1.

Efeito antiviral foi observado ao associar EPA com ACF ® frente a HSV-1 e 2¹²⁴. Resultados favoráveis de EPA verde brasileira à 8% foram observados contra cepa de HSV-1 resistentes a ACV¹¹⁴ e com própolis de origem turca ao identificar redução significativa de HSV, além de aumentar a atividade/ação do ACV¹¹⁶.

Resultados favoráveis foram encontrados com o uso de GH 2002 a 0,5% de própolis da Alemanha em um ensaio clínico e observou mediana de 3 dias para os parâmetros clínicos desejáveis e 4 dias com ACV 5%¹¹⁵. Seçilmiş *et al.* (2020)¹²⁷ ao observarem a ação de compostos apícolas em crianças com infecções virais aguda do trato respiratório superior, atribuíram melhora em comparação ao grupo placebo e consideraram o uso seguro, podendo ser opção de tratamento.

Considerando os diversos danos referentes a pandemia da COVID-19, diferentes linhas de pesquisas buscam alternativas para ajudar ou reduzir a infecção do SARS-CoV-2. Em 2020, observa-se artigos científicos de revisão na literatura que atribuem as propriedades da própolis frente às infecções virais, com sugestivas correlações em virtude dos mecanismos de agressões virais e de mecanismo de defesa do organismo humano.

Berreta *et al.* (2020)¹¹⁷ atribuem que alguns mecanismos da infecção pelo SARS-CoV-2 são alvos potenciais para compostos da própolis e apresentam como alternativa terapêutica frente a COVID-19. Bachevski *et al.* (2020)¹¹⁸ ao revisar os efeitos da própolis com propriedades antivirais propõem um possível efeito inibidor contra SARS-CoV-2, logo, ambos autores sugerem que para determinar essa ação específica à própolis, mais pesquisas são necessárias.

Limas *et al.* (2020)¹¹⁹ considerando as propriedades antivirais da própolis, acrescentam que na ausência de antivirais contra SARS-CoV-2, a apiterapia pode ser uma fonte promissora e pode oferecer uma esperança aos riscos associados a COVID-19, atribuições que corrobora com as considerações de Silva *et al.* (2020)¹²⁰. Silveira *et al.* (2021)²² ao administrarem própolis oral, concomitante ao tratamento padrão em pacientes internados com COVID-19, observaram redução nos dias de internação quando comparado ao grupo que não utilizou própolis. Considerando esses estudos é possível sugerir a própolis como um composto promissor com potencial terapêutico frente a COVID-19, entretanto, mais pesquisas são imprescindíveis.

Por conseguinte, a maior parte dos estudos analisados de EP demonstram que as própolis analisadas apresentaram eficácia no efeito anti-inflamatório, antioxidante, antineoplásico, antifúngico, antibacteriano e antiviral, no entanto, limitações podem ser atribuídas quando pretende-se generalizar os resultados de própolis, pois há variações desse composto, principalmente frente a origem, tipo de extrato, disponibilidade de uso e metodologias de análises.

Tendo em vista aos resultados das principais propriedades biológicas da própolis e possíveis correlações, sugere-se que alguns tipos de própolis podem ser potenciais terapêuticos, principalmente frente a infecções causadas por fungos, bactérias e vírus.

5. CONCLUSÃO

Conforme a metodologia proposta e de acordo com os resultados baseados nos artigos científicos, observou-se significativas informações referente as propriedades biológicas de diferentes tipos de própolis, principalmente da eficácia *in vitro* dos efeitos anti-inflamatório, antioxidante, antineoplásico, antifúngico, antibacteriano e antiviral.

No entanto, considerando a diversidade das própolis, é possível realizar algumas correlações dos resultados científicos, mas considerou-se que não seja possível generalizar as propriedades das própolis.

A padronização da origem geográfica, tipo de extratos e metodologias, poderiam contribuir para melhores definições de determinados tipos de própolis. Recomenda-se avaliar *in vitro* própolis que ainda não foram bem pesquisadas, e para as que já apresentaram efeitos favoráveis, sugere-se que mais experimentos *in vivo* sejam realizados, principalmente ensaios clínicos randomizados, para que seja atribuído de forma mais precisa o potencial terapêutico desse composto natural frente alterações, infecções microbianas e assim, aplicação clínica mais segura ao organismo humano.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Organização Mundial da Saúde. Estratégia da sobre Medicina Tradicional 2002-2005. Genebra: OMS. 2002.
- [2] Lahlou M. The Success of Natural Products in Drug Discovery. *Pharm Pharmacol* 2013; 4(3):17-31.
- [3] Mendes VA, Stocco P, Lara AC, *et al.* Avaliação do uso de produtos naturais na prática do profissional de saúde. *Rev Saúde (St. Maria)* 2018; 44(1):1-7.
- [4] Koudhi B, Al Qurashi YMA, Chaieb K. Drug resistance of bacterial dental biofilm and the potential use of natural compounds as alternative for prevention and treatment. *Microb Pathog.* 2015; 80:39-49.
- [5] Bryce A, Hay AD, Lane IF, *et al.* Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 352.
- [6] Pontes MLC, Vasconcelos IRA, Diniz MF, *et al.* Chemical characterization and pharmacological action of Brazilian red propolis. *Acta Brasiliensis* 2018; 2(1):34-39.
- [7] Ministério da Saúde. Ministério da Saúde inclui 10 novas práticas integrativas no SUS. MS 2018. [acesso 20 jan. 2021]. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/42737-ministerio-da-saude-inclui-10-novas-praticas-integrativas-no-sus>.
- [8] Ministério da Saúde. Resistência antimicrobiana é ameaça global, diz OMS – Notícias. 2019. [acesso 20 jan. 2021]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/resistencia-antimicrobiana-e-ameaca-global-diz-oms/219201/pop-up?_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_viewMode=print&_101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU_languageId=en_US.
- [9] Park YK, Ikegaki M, Alencar SM. Classificação da própolis brasileira a partir de suas características

- físico-químicas e propriedades biológicas. Mensagem Doce. 2000; 58:3-7.
- [10] Devequi-Nunes D, Machado BAS, De Abreu Barreto G, *et al.* Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. PLoS One. 2018; 13(12):1-20.
 - [11] Torres AR, Sandjo LP, Friedemann MT, *et al.* Chemical characterization, antioxidant and antimicrobial activity of propolis obtained from *Melipona quadrifasciata quadrifasciata* and *tetragonisca angustula* stingless bees. Brazilian J Med Biol Res. 2018; 51(6):1-10.
 - [12] Przybyłek I, Karpiński T. Antibacterial Properties of Propolis. Molecules 2019; 24(11):2047.
 - [13] Olegário LS, Andrade JKS, Andrade GRS, *et al.* Chemical characterization of four Brazilian brown propolis: An insight in tracking of its geographical location of production and quality control. Food Res Int. 2019; 123(April):481-502
 - [14] Campos JV de, Assis OBG, Bernardes-Filho R. Atomic force microscopy evidences of bacterial cell damage caused by propolis extracts on *E. coli* and *S. aureus*. Food Sci Technol. 2020; 40(1):55-61.
 - [15] Simões C, Araújo DB, Araújo RPC. Estudo *in vitro* e *ex vivo* da ação de diferentes concentrações de extratos de própolis frente aos microrganismos presentes na saliva de humanos. Rev Bras Farmacogn 2008; 18(1):84-89.
 - [16] Machado BAS, Silva RPD, Barreto GDA, *et al.* Chemical composition and biological activity of extracts obtained by supercritical extraction and ethanolic extraction of brown, green and red propolis derived from different geographic regions in Brazil. PLoS One. 2016; 11(1):1-26.
 - [17] Burdock G. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). Food Chem Toxicol 1998; 36(4):347-363.
 - [18] Sforzin JM, Bankova V. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? J Ethnopharmacology 2011; 27:253-260.
 - [19] Araújo KSS, Santos Júnior JF, Sato MO, *et al.* Physicochemical properties and antioxidant capacity of propolis of stingless bees (*Meliponinae*) and *Apis* from two regions of Tocantins, Brazil. Acta Amaz. 2016; 46(1):61-8.
 - [20] Oliveira-Júnior JK, Vieira LEM, Barnabé LEG, *et al.* Análise do efeito antifúngico da própolis sobre espécies de *Candida albicans* e não-*albicans*. Uningá Review. 2017; 21(1):32-39.
 - [21] Sokeng SD, Talla E, Sakava P, *et al.* Anti-Inflammatory and Analgesic Effect of Arachic Acid Ethyl Ester Isolated from Propolis. Biomed Res Int. 2020:1-8.
 - [22] Silveira MAD, De Jong D, Galvão EBS, *et al.* Efficacy of propolis as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients; a randomized, controlled clinical trial. MedRx. 2021.
 - [23] Búfalo MC, Bordon-Graciani AP, Conti BJ, *et al.* The immunomodulatory effect of propolis on receptors expression, cytokine production and fungicidal activity of human monocytes. J Pharm Pharmacol 2014; 66(10):497-504.
 - [24] Conti BJ, Santiago KB, Cardoso EO, *et al.* Propolis modulates miRNAs involved in TLR-4 pathway, NF- κ B activation, cytokine production and in the bactericidal activity of human dendritic cells. J Pharm Pharmacol 2016; 68(12):1604-1612.
 - [25] Tiveron A, Rosalen P, Franchin M, *et al.* Chemical characterization and antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of south Brazilian organic propolis. PLoS One 2016; 11(11):e0165588.
 - [26] Touzani S, Embaslat W, Imtara H, *et al.* In vitro evaluation of the potential use of propolis as a multitarget therapeutic product: physicochemical properties, chemical composition, and immunomodulatory, antibacterial, and anticancer properties. BioMed Res Int 2019; 4836378.
 - [27] Figueredo F, Ros O, Medina L. Liquefactive pigmentoso inverso producido por fármacos y tratado con crema de propóleos. Presentación de un caso. Cuba Medisur 2015; 11(6):696-700.
 - [28] Valenzuela-Barra G, Castro C, Figueroa C, *et al.* Anti-inflammatory activity and phenolic profile of propolis from two locations in Región Metropolitana de Santiago, Chile. J Ethnopharmacol. 2015; 168:37-44.
 - [29] Núñez-R D, Balboa-P N, Alvear-Z M, *et al.* Evaluación de la actividad anti-inflamatoria de propóleos chileno sobre cortes histológicos de orejas de ratón. Int J Morphol 2018; 36(1):189-193.
 - [30] El-Anwar M, Abdelmonem S, Abdelsameea A, *et al.* The effect of propolis in healing injured nasal mucosa: an experimental study. Int Arch Otorhinolaryngol 2016; 20(3):222-225.
 - [31] Saleh, EM. Antioxidant effect of aqueous extract of propolis on hepatotoxicity induced by octylphenol in male rats. Acta Toxicol. Argent 2012; 20(2):68-81.
 - [32] Silva CCF, Salatino A, Motta LB, *et al.* Chemical Characterization, antioxidant and anti-HIV activities of a Brazilian propolis from Ceará state. Rev Bras Farmacogn 2019; 29(3):309-318.
 - [33] Luján MM, Moreno-Reséndez A, Galván Barrón G, *et al.* Antibacterial activity and phenolic content of propolis extracts obtained by different extraction methods. Nova Scientia 2018; 10(20):397-412.
 - [34] Ramón-Sierra J, Peraza-López E, Rodríguez-Borges R, *et al.* Partial characterization of ethanolic extract of *Melipona beecheii* propolis and in vitro evaluation of its antifungal activity. Rev Bras Farmacogn 2019; 29(3):319-324.
 - [35] Pérez BR, Martínez MMC, Carrillo JGP, *et al.* Composición química, propiedades antioxidantes y actividad antimicrobiana de propóleos mexicanos. Acta Universitaria. 2020; 30:1-30.
 - [36] Cottica, S, Sawaya, A, Eberlin, M, *et al.* Antioxidant activity and composition of propolis obtained by different methods of extraction. J Braz Chem Soc 2011; 22(5):929-935.
 - [37] Frozza COS, Garcia CSC, Gambato G, *et al.* Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. Food Chem Toxicol 2013; 52:137-142.
 - [38] Silva RD, Machado BAS, Barreto GDA, *et al.* Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. Rev Plos One 2017; 12(3):e0172585.
 - [39] Souza ECA, Silva EJG, Cordeiro HKC, *et al.* Chemical compositions and antioxidant and antimicrobial activities of propolis produced by *Friesomelitta longipes* and *Apis mellifera* bees. Quim Nova 2018; 41(5):485-491.
 - [40] Gonçalves S, Santos P, Srebernick M, *et al.* Antioxidant and antimicrobial activities of propolis and acai (*Euterpe oleracea* Mart) extracts. Rev Ciênc

- Farm Basic Apl 2011; 32(3):349-356.
- [41] Veiga RS, Mendonça S, Mendes PB, *et al.* Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *J Appl Microbiol* 2017; 122(4):911-920.
- [42] Augusto-Obara T, Oliveira J, Gloria E, *et al.* Benefits of superfine grinding method on antioxidant and antifungal characteristic of Brazilian green propolis extract. *Sci Agric* 2019; 76(5):398-404.
- [43] Lima V, Almeida K, Alves C, *et al.* Biological properties of volatile oil from Brazilian brown propolis. *Rev Bras Farmacogn* 2019; 29(6):807-810.
- [44] Sá R, Castro F, Eleutherio E, *et al.* Brazilian propolis protects *Saccharomyces cerevisiae* cells against oxidative stress. *Braz J Microbiol* 2013; 44(3):993-1000.
- [45] De-Melo A, Matsuda A, Freitas A, *et al.* Capacidade antioxidante da própolis. *Pesq Agropec Trop* 2014; 44(3):341-348.
- [46] Salgueiro FB, Castro RN. Comparação entre a composição química e capacidade antioxidante de diferentes extratos de própolis verde. *Quim Nova* 2016; 39(10):1192-1199.
- [47] Calegari M, Prasiewicz A, Silva C, *et al.* Propolis from Southwest of Parana produced by selected bees: Influence of seasonality and food supplementation on antioxidant activity and phenolic profile. *An Acad Bras Ciênc* 2016; 89(1):45-55.
- [48] Alves E, Kubota EH. Conteúdo de fenólicos, flavonoides totais e atividade antioxidante de amostras de própolis comerciais. *Rev Ciênc Farm Básica Apl* 2013; 34(1):37-41.
- [49] Santos T, Queiroz R, Sawaya A, *et al.* *Melipona mondury* produces a geopropolis with antioxidant, antibacterial and antiproliferative activities. *An Acad Bras Ciênc* 2017; 89(3):2247-2259.
- [50] Ferreira J, Fernandes-Silva C, Salatino A, *et al.* New propolis type from north-east Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin. *J Sci. Food Agric* 2017; 97(11):3552-3558.
- [51] Silva FRG, Matias TMS, Souza LIO, *et al.* Phytochemical screening and in vitro antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activities of the red propolis Alagoas. *Braz J Bio* 2019; 79(3):452-459.
- [52] Campos J, Santos U, Macorini L, *et al.* Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae). *Food Chem Toxicol* 2014; 65:374-380.
- [53] Bonamigo T, Campos J, Oliveira A, *et al.* Antioxidant and cytotoxic activity of propolis of *Plebeia droryana* and *Apis mellifera* (Hymenoptera, Apidae) from the Brazilian Cerrado biome. *PLoS One* 2017; 12(9):e0183983.
- [54] Guo X, Chen B, Luo L, *et al.* Chemical Compositions and Antioxidant Activities of Water Extracts of Chinese Propolis. *J Agric Food Chem* 2011; 59(23):12610-12616.
- [55] Valente MJ, Baltazar AF, Henrique R, *et al.* Biological activities of Portuguese propolis: Protection against free radical-induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell growth in vitro. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(1):86-92.
- [56] Khacha-ananda S, Tragoolpua K, Chantawannakul P, *et al.* Antioxidant and Anti-cancer Cell Proliferation Activity of Propolis Extracts from Two Extraction Methods. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(11):6991-6995.
- [57] Salas A, Alberto M, Zampini I, *et al.* Biological activities of polyphenols-enriched propolis from Argentina arid regions. *Phytomedicine* 2016; 23(1):27-31.
- [58] del Rosal EDR, Arrojo VC, Turpín EMG, *et al.* Estudio de la actividad antioxidante y antitumoral del propóleo. *Ars Pharm* 2017; 58(2):75-81.
- [59] Brihoum H, Maiza M, Sahali H, *et al.* Dual effect of Algerian propolis on lung cancer: antitumor and chemopreventive effects involving antioxidant activity. *Braz J Pharm Sci* 2018; 54(1):e17396.
- [60] Kurek-Górecka A, Rzepecka-Stojko A, Górecki M, *et al.* Structure and Antioxidant Activity of Polyphenols Derived from Propolis. *Molecules* 2013; 19(1):78-101.
- [61] Demir S, Aliyazicioglu Y, Turan I, *et al.* Antiproliferative and proapoptotic activity of Turkish propolis on human lung cancer cell line. *Nutr Cancer* 2016; 68(1):165-172.
- [62] Zabaoui N, Fouache A, Trousson A, *et al.* Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. *Chem Phys Lipids* 2017; 207:214-222.
- [63] Cunha M, Franchin M, Galvão L, *et al.* Antimicrobial and antiproliferative activities of stingless bee *Melipona scutellaris* geopropolis. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13(1).
- [64] Frión-Herrera Y, Díaz-García A, Ruiz-Fuentes J, *et al.* Brazilian green propolis induced apoptosis in human lung cancer A549 cells through mitochondrial-mediated pathway. *J Pharm Pharmacol* 2015; 67(10):1448-1456.
- [65] Watanabe, M, Amarante, M, Conti B, *et al.* Cytotoxic constituents of propolis inducing anticancer effects: a review. *J Pharm Pharmacol* 2011; 63(11):1378-1386.
- [66] Vatansever HS, Sorkun K, Gurhan SID, *et al.* Propolis from Turkey induces apoptosis through activating caspases in human breast carcinoma cell lines. *Acta Histochem.* 2010; 112(6):546-556.
- [67] Koudhi, B, Zmantar, T, Bakhruf, A. Anti-cariogenic and anti-biofilms activity of Tunisian propolis extract and its potential protective effect against cancer cells proliferation. *Anaerobe* 2010; 16(6):566-571.
- [68] Valente MJ, Baltazar AF, Henrique R, *et al.* Biological activities of Portuguese propolis: Protection against free radical-induced erythrocyte damage and inhibition of human renal cancer cell growth in vitro. *Food Chem Toxicol.* 2011; 49(1):86-92.
- [69] Markiewicz-Żukowska R, Borawska M, Fiedorowicz A, *et al.* Propolis changes the anticancer activity of temozolomide in U87MG human glioblastoma cell line. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13(50):1-9.
- [70] Fırat F, Özgül M, Türköz Uluer E, *et al.* Effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on angiogenesis, apoptosis and oxidative stress in various cancer cell lines. *Biotech. & histochem* 2019; 94(7):491-497.
- [71] Cavalcante D, Oliveira P, Góis S, *et al.* Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats. *Braz J Otorrinolaryngol* 2011; 77(3):278-284.
- [72] Pereira-Filho R, Batista F, Ribeiro D, *et al.* Chemopreventive Effect of Brazilian Green Propolis on Experimental Dermal Carcinogenesis in Murine Model. *Int J Morphol* 2014; 32(2):522-530.
- [73] Pinheiro K, Ribeiro D, Alves A, *et al.* Modulatory activity of brazilian red propolis on chemically induced dermal carcinogenesis. *Acta Cir Bras* 2014;

- 29(2):111-117.
- [74] Lemos Júnior, H. Lemos, A. Propólis. *Nutrologia*. 2013; 18(1):24-6.
- [75] Neves MVM, Silva TMS, Lima EO, *et al.* Isoflavone formononetin from red propolis acts as a fungicide against *Candida* sp. *Braz J Microbiol* 2016; 47(1):159-166.
- [76] Balboa N, Núñez D, Alvear M, *et al.* Evaluación in vitro de la actividad antimicrobiana de un propóleo chileno sobre muestras clínicas de exudados bucofaríngeos y cepas ATCC. *Bol Latinoam Caribe Plantas Med Aromát* 2018; 17(6):541-554.
- [77] Dalben-Dota KF, Faria MGI, Bruschi ML, *et al.* Antifungal Activity of Propolis Extract Against Yeasts Isolated from Vaginal Exudates. *J Altern Complement Med* 2010; 16(3):285-290.
- [78] Castro PA, Bom VLP, Brown NA, *et al.* Identification of the cell targets important for propolis-induced cell death in *Candida albicans*. *Fungal Genet Biol* 2013; 60:74-86.
- [79] Freires IA, Queiroz VCPP, Furletti VF, *et al.* Chemical composition and antifungal potential of Brazilian propolis against *Candida* spp. *J Mycol Méd* 2016; 26(2):122-132.
- [80] Almeida LFD, Cavalcanti BYW, Lira Júnior BR, *et al.* Efecto antimicótico de las tinturas a partir de propóleo y pomegranate contra las especies de *Candida*. *Rev Cuba Estomatol* 2012; 26(2):99-106.
- [81] Bispo Júnior W, Miranda EO, Alvino V, *et al.* Atividade antimicrobiana de frações da própolis vermelha de Alagoas, Brasil. *Semina Cienc biol Saude* 2012; 33(1):03-10.
- [82] Siqueira ABS, Rodriguez LRNA, Santos RKB, *et al.* Antifungal activity of propolis against *Candida* species isolated from cases of chronic periodontitis. *Braz Oral Res* 2015; 29(1):1-6.
- [83] Dudoit A, Mertz C, Chillet M, *et al.* Antifungal activity of Brazilian red propolis extract and isolation of bioactive fractions by thin-layer chromatography-bioautography. *Food Chem* 2020; 327:127060.
- [84] Lorini A, Wobeto C, Bonaldo SM, *et al.* Chemical composition and antifungal activity of propolis on *Aspergillus flavus*. *Biosci J* 2018; 34(5):1298-1307.
- [85] Possamai MM, França ACH, Reinaque APB, *et al.* Brazilian propolis: A natural product that improved the fungicidal activity by blood phagocytes. *Biomed Res Int*. 2013.
- [86] Suleman T, van Vuuren S, Sandasi M, *et al.* Antimicrobial activity and chemometric modelling of South African propolis. *J Appl Microbiol*. 2015; 119(4):981-990.
- [87] Monzote L, Cuesta-Rubio O, Fernandez MC, *et al.* In vitro antimicrobial assessment of Cuban propolis extracts. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107(8):978-984.
- [88] Tiveron AP, Rosalen PL, Franchin M, *et al.* Chemical characterization and antioxidant, antimicrobial, and anti-inflammatory activities of South Brazilian organic propolis. *PLoS One*. 2016; 11(11):1-18.
- [89] López JS, Lezcano MR, Mandri MN, *et al.* Acción anticariogénica del propóleo. *Rev Ateneo Argent Odontol* 2018; 58(1):49-53.
- [90] Netto CA, Marcucci MC, Paulino N, *et al.* Effects of Typified Propolis on Mutans Streptococci and Lactobacilli: a Randomized Clinical Trial. *Braz Dent Sci* 2013; 16(2):31-36.
- [91] Regueira Neto MS, Tintino SR, Silva ARP, *et al.* Seasonal variation of Brazilian red propolis: Antibacterial activity, synergistic effect and phytochemical screening. *Food Chem Toxicol* 2017; 107:572-580.
- [92] Rufatto LC, Luchtenberg P, Garcia C, *et al.* Brazilian red propolis: Chemical composition and antibacterial activity determined using bioguided fractionation. *Microbiol Res* 2018; 214:74-82.
- [93] Oliveira AP, França HS, Kuster RM, *et al.* Chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis essential oil. *J Venom Anim Toxins incl Trop Di* 2010; 16(1):121-130.
- [94] Martins ML, Monteiro ASN, Ferreira-Filho JCC, *et al.* Antibacterial and Cytotoxic Potential of a Brazilian Red Propolis. *Pesq Bras Odontopediatria Clin Integr* 2019; 19(1):1-9.
- [95] Scatolini A, Pugine S, Vercik LCO, *et al.* Evaluation of the antimicrobial activity and cytotoxic effect of hydroxyapatite containing Brazilian propolis. *Biomed Mater* 2018; 13(2):025010.
- [96] Yoshimasu Y, Ikeda T, Sakai N, *et al.* Rapid Bactericidal Action of Propolis against *Porphyromonas gingivalis*. *J Dent Res* 2018; 97(8):928-936.
- [97] Conti BJ, Santiago KB, Cardoso EO, *et al.* Propolis modulates miRNAs involved in TLR-4 pathway, NF- κ B activation, cytokine production and in the bactericidal activity of human dendritic cells. *J Pharm Pharmacol*. 2016; 68(12):1604-1612.
- [98] Pamplona-Zomenhan LC, Pamplona BC, Silva CBD, *et al.* Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of an ethanol extract of Brazilian classified propolis on strains of *Staphylococcus aureus*. *Braz J Microbiol* 2011; 42(4):1259-1264.
- [99] Barbosa V, Scheiffer GFC, Cardozo AGL, *et al.* Avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L. e tintura de própolis frente à bactéria causadora da acne *Propionibacterium acnes*. *Rev Bras Pl Med* 2014; 16(2):169-173.
- [100] Bastos EMAF, Galbiati C, Loureiro EM, *et al.* Indicadores físico-químicos e atividade antibacteriana de própolis marrom frente à *Escherichia coli*. *Arq Bras Med Vet Zootec* 2011; 63(5):1255-1259.
- [101] Pimenta HC, Violante IMP, de Musis CR, *et al.* In vitro effectiveness of Brazilian brown propolis against *Enterococcus faecalis*. *Braz Oral Res* 2015; 29(1):1-6.
- [102] Inui S, Hatano A, Yoshino M, *et al.* Identification of the phenolic compounds contributing to antibacterial activity in ethanol extracts of Brazilian red propolis. *Nat Prod Res* 2014; 28(16):1293-1296.
- [103] Gil M, Perelli A, Alvarado R, *et al.* Actividad bacteriostática y bactericida de la tintura de propóleos sobre bacterias enteropatógena. *Salus* 2012; 16(3):21-25.
- [104] Barrientos L, Herrera C, Montenegro G, *et al.* Chemical and botanical characterization of Chilean propolis and biological activity on cariogenic bacteria *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. *Braz J Microbiol* 2013; 44(2):577-585.
- [105] Villanueva M, González M, Fernández H, *et al.* Actividad antibacteriana in vitro de propóleos chilenos sobre *H. pylori*. *Rev chilena de infectol*. 2015; 32(5):530-535.
- [106] Romero M, Freire J, Pastene E, *et al.* Propolis polyphenolic compounds affect the viability and structure of *Helicobacter pylori* in vitro. *Rev Bras*

- Farmacogn. 2019; 29(3):325-332.
- [107] Nina N, Lima B, Feresin G, *et al.* Antibacterial and leishmanicidal activity of Bolivian propolis. *Lett Appl Microbiol.* 2016; 62(3):290-296.
- [108] Oscar RR, Analía LL, Pablo JR. In vitro antibacterial effect of Argentine própolis extracts on *Streptococcus mutans* and *Actinomyces viscosus*. *Arq Odontol* 2017; 53:e19.
- [109] Oliveira AV, Ferreira AL, Nunes S, *et al.* Antibacterial activity of propolis extracts from the south of Portugal. *Pak J Pharm Sci.* 2017; 30(1):1-9.
- [110] Luján MDRM, Reséndez AM, Barrón GSG, *et al.* Antibacterial activity and phenolic content of propolis extracts obtained by different extraction methods. *Nov Sci.* 2018; 10(20):397-412.
- [111] Schnitzler P, Neuner A, Nolkemper S, *et al.* Antiviral Activity and Mode of Action of Propolis Extracts and Selected Compounds. *Phyther Res.* 2010; 24(4):20-28.
- [112] Coelho GR, Mendonça RZ, De SennaVilar K, *et al.* Antiviral action of hydromethanolic extract of geopropolis from *scaptotrigona postica* against antiherpes simplex virus (HSV-1). *Evidence-based Complement Altern Med.* 2015; 2015.
- [113] Hochheim S, Guedes A, Faccin-Galhardi L, *et al.* Determination of phenolic profile by HPLC-ESI-MS/MS, antioxidant activity, in vitro cytotoxicity and anti-herpetic activity of propolis from the Brazilian native bee *Melipona quadrifasciata*. *Rev Bras Farmacogn.* 2019; 29(3):339-350.
- [114] Mazia RS, Pereira RRA, Francisco LMB, *et al.* Formulation and Evaluation of a Mucoadhesive Thermoresponsive System Containing Brazilian Green Propolis for the Treatment of Lesions Caused by Herpes Simplex Type i. *J Pharm Sci.* 2016; 105(1):113-121.
- [115] Jautová J, Zelenková H, Drotarová K, *et al.* Lip creams with propolis special extract GH 2002 0.5% versus aciclovir 5.0% for herpes labialis (vesicular stage): Randomized, controlled double-blind study. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* 2019; 169(7-8):193-201.
- [116] Yildirim A, Duran GG, Duran N, *et al.* Antiviral activity of hatay propolis against replication of herpes simplex virus type 1 and type 2. *Med Sci Monit.* 2016; 22:422-430.
- [117] Berretta AA, Silveira MAD, Capcha JMC, *et al.* Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease: Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131(August).
- [118] Bachevski D, Damevska K, Simeonovski V, *et al.* Back to the basics: Propolis and COVID-19. *Dermatol Ther.* 2020; 33(4):3-5.
- [119] Lima WG, Brito JCM, Nizer WSC. Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2). *Phyther Res.* 2020; 35(2):743-750.
- [120] Silva FGC, Borges ALTF, Oliveira JVL, *et al.* Alimentos , Nutracêuticos E Plantas Medicinais Utilizados Como Prática Complementar No Enfrentamento Dos Sintomas Do Coronavírus (Covid-19): Uma Revisão. *Foods , Nutraceuticals and Medicinal Plants Used As Complementary Practice in Facing Up the Coronavi.* 2020.
- [121] Nolkemper S, Reichling J, Sensch KH, *et al.* Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. *Phytomedicine.* 2010; 17(2):132-138.
- [122] Labská K, Plodková H, Pumánová M, *et al.* Antiviral activity of propolis special extract GH 2002 against Varicella zoster virus *in vitro*. *Pharmazie.* 2018; 73(12):733-736.
- [123] Hayakari R, Matsumiya T, Xing F, *et al.* Effects of Brazilian green propolis on double-stranded RNA-mediated induction of interferon-inducible gene and inhibition of recruitment of polymorphonuclear cells. *J Sci Food Agric* 2012; 93(3):646-651.
- [124] Bankova V, Galabov AS, Antonova D, *et al.* Chemical composition of Propolis Extract ACF® and activity against herpes simplex virus. *Phytomedicine.* 2014; 21(11):1432-1438.
- [125] Governa P, Cusi MG, Borgonetti V, *et al.* Beyond the biological effect of a chemically characterized poplar propolis: Antibacterial and antiviral activity and comparison with flurbiprofen in cytokines release by LPS-stimulated human mononuclear cells. *Biomedicines.* 2019; 7(4):1-10
- [126] Sartori G, Pesarico AP, Pinton S, *et al.* Protective effect of brown Brazilian propolis against acute vaginal lesions caused by herpes simplex virus type 2 in mice: Involvement of antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *Cell Biochem Funct.* 2012; 30(1):1-10.
- [127] Seçilmiş Y, Silici S. Bee product efficacy in children with upper respiratory tract infections. *Turk J Pediatr.* 2020; 62(4):634-640.
- [128] Erdemli H, Akyol S, Armutcu F, *et al.* Antiviral Properties of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Its Potential Application. *J Intercult Ethnopharmacol.* 2015; 4(4):344.
- [129] Münstedt K. Bee products and the treatment of blister-like lesions around the mouth, skin and genitalia caused by herpes viruses- A systematic review. *Complement Ther Med.* 2019; 43(January):81-84.
- [130] Kurek-Górecka A, Górecki M, Rzepecka-Stojko A, *et al.* Bee products in dermatology and skin care. *Molecules.* 2020; 25(3).
- [131] Lupion GCA, Camacho DP, Negri M. Avaliação on vitro do extrato de própolis como possível fonte de tratamento para candidíase vulvovaginal. *Braz. J. Surg. Clín. Res* 2013; 4(2):11-16.