



**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO SERTÃO
PERNAMBUCANO
COORDENAÇÃO DO CURSO DE LICENCIATURA EM QUÍMICA
CURSO DE LICENCIATURA PLENA EM QUÍMICA**

MIRELE ALVES CASSIMIRO

**A PRÓPOLIS E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO CONTRA A COVID-19
(SARS-CoV-2): UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

OURICURI

2022

MIRELE ALVES CASSIMIRO

**A PRÓPOLIS E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO CONTRA A COVID-19
(SARS-CoV-2): UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Coordenação do curso de Licenciatura em Química do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sertão Pernambucano, *campus* Ouricuri, como requisito parcial à obtenção do título de Licenciada em Química.

Orientador: Prof. Dr. Igor José Gomes da Silva

OURICURI

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C345 Cassimiro, Mirele Alves.

A própolis e sua utilização no tratamento contra a Covid-19 (Sars-Cov-2) : uma revisão integrativa / Mirele Alves Cassimiro. - Ouricuri, 2022.
53 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Química) -Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Sertão Pernambucano, Campus Ouricuri, 2022.
Orientação: Prof. Dr. Igor José Gomes da Silva.

1. Química. 2. Própolis. 3. Sars-Cov-2. 4. Fitoterapia. 5. Pandemia. I. Título.

CDD 540

MIRELE ALVES CASSIMIRO

A PRÓPOLIS E SUA UTILIZAÇÃO NO TRATAMENTO CONTRA A COVID-19 (SARS-CoV-2): UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à Coordenação do Curso de Licenciatura em Química/*Campus* Ouricuri – Departamento de Ensino do Instituto Federal do Sertão Pernambucano, como parte dos requisitos necessários e obrigatórios à obtenção do grau de Licenciada em Química.

Ouricuri - PE, 15 de Fevereiro de 2022

Aprovada por:

Prof. Dr. Igor José Gomes da Silva
IFSertãoPE/*Campus* Ouricuri
(Orientador/Presidente)

Profa. Dra. Sandra Kelle Souza Macêdo
IFSertãoPE/*Campus* Ouricuri
(Examinadora Interna)

Prof. Dr. Tárσιο Thiago Lopes Alves
IFSertãoPE/*Campus* Ouricuri
(Examinador Interno)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus e a Nossa Senhora das Graças, por permitir que esse sonho fosse possível, por escutarem minhas preces, por me guiar, iluminar e me dar sabedoria para seguir em frente com os meus objetivos e não desanimar diante as dificuldades.

Aos meus pais (Iracilma Alves Cassimiro e José Dimas Cassimiro) e a minha irmã - Jéssica Alves Cassimiro, pela luta diária, pelo apoio, por serem exemplos de vida, sempre estarem ao meu lado, pelo esforço enorme que tiveram ao longo desses anos permitindo chegar aonde cheguei, por estarem comigo nos momentos bons e ruins, a eles devo-lhes um obrigado muito especial.

Ao meu orientador professor Doutor Igor José Gomes da Silva, por ter aceitado orientar-me, pela dedicação, paciência, humildade, por acreditar no meu potencial, pela motivação, e na orientação deste trabalho, estando sempre disponível para a resolução de qualquer situação.

Aos meus professores da graduação, pelo aprendizado diário, pelas conversas, conselhos, amizades, resiliência, dedicação e respeito. Professores: Renato Cesar, Christianne Farias, Renan Sales, Leonardo Gueiros, Águida Nayara, Juliano Varela, Júlio César, Michele Sousa, Aziel Arruda, Mabele Santos, Dinho Feijó, Arthur Francisco, Miguel Almeida, Alcidênio Pessoa, Iran Sousa, Maria do Socorro, Tatyana Keyty, Paulo Avacelly, Joelane Carvalho, Elyara Lima e Elizangela da Silva. Muito obrigada!

As bolsas institucionais PIBIC (Programa Institucional de Bolsa de Iniciação Científica) e PIBID (Programa Institucional de Bolsa Iniciação à Docência) que proporcionaram ampliar conhecimentos e práticas para minha formação, e que, financeiramente mesmo com um valor simbólico, contribuiu para a minha permanência em grande parte no decorrer do curso.

Aos meus colegas e amigos do IFSertãoPE – *campus* Ouricuri, por todos os desafios compartilhados e pelas palavras de incentivo.

Aos professores participantes da banca examinadora, professores Társio Lopes Alves e Sandra Kelle Souza Macêdo pelo tempo e disposição em avaliar este trabalho de conclusão de curso, pelas valiosas colaborações e sugestões.

A todos os profissionais do IFSertãoPE – *campus* Ouricuri que acompanharam e auxiliaram na minha trajetória, e a todos que fizeram parte dessa jornada e que de alguma forma, colaboraram para que eu chegasse até aqui, contribuindo de forma decisiva para essa concretização, muito obrigada!

“Tudo tem o seu tempo determinado, e há tempo
para todo o propósito debaixo do céu”

Eclesiastes 3:1

RESUMO

Própolis é um material resinoso produzido pelas abelhas a partir de exsudatos vegetais, que, há muito tempo é utilizada na fitoterapia como estimulador do sistema imunológico, auxiliando assim na manutenção da saúde. A pandemia COVID-19 renovou o interesse nos produtos da abelha em todo o mundo, felizmente, vários aspectos do mecanismo de infecção do SARS-CoV-2 são alvos potenciais para os compostos de própolis. Considerando o grande número de mortes e outros tipos de danos que a pandemia de COVID-19 está causando, há uma necessidade urgente de encontrar tratamentos que tenham sido aprovados como seguros e potencialmente capazes de inibir o vírus, reduzir seu contágio e/ou aliviar os sintomas de infecção. Nessa linha, a própolis e seus componentes surgem como potenciais candidatos a materiais que podem ajudar a reduzir as consequências fisiopatológicas da infecção por SARS-CoV-2. Dada a atual emergência ocasionada pela pandemia de COVID-19 e as opções terapêuticas limitadas, o estudo objetivou realizar um levantamento bibliográfico sobre o uso da própolis no possível tratamento contra o SARS-CoV-2, destacando seus benefícios, riscos e eficácia por meio de uma revisão integrativa nos últimos dois anos (2020-2021). A busca dos artigos foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: portal de Periódicos da Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), *Scientific Electronic Library Online (SciELO)* e Google Acadêmico. A pesquisa bibliográfica foi descrita pelo método de Revisão Integrativa (RI) de forma estruturada: estabelecimento da questão da pesquisa, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e apresentação da revisão. A amostra final foi composta por oito artigos na revisão, todos foram publicados em inglês (100%), destes, dois fizeram testes clínicos com resultados promissores, no entanto, é necessário que novos ensaios clínicos sejam realizados. Enquanto seis estudos trabalharam com uma abordagem de simulação computacional, permitindo qualificar crescimento e comportamento do SARS-CoV-2. Diante de tudo que foi exposto ao longo da revisão, consideramos que estudos dessa natureza são necessários para servirem de base para pesquisas posteriores sejam elas experimentais, laboratoriais ou de campo, visando uma maior elucidação.

Palavras-chave: Própolis. SARS-CoV-2. Fitoterapia. Pandemia. Revisão Integrativa.

ABSTRACT

Propolis is a resinous material produced by bees from plant exudates, which, has long been used in herbal medicine as a stimulator of the immune system, thus aiding in the maintenance of health. The COVID-19 pandemic has renewed interest in bee products worldwide, fortunately, several aspects of the SARS-CoV-2 infection mechanism are potential targets for propolis compounds. Considering the large number of deaths and other types of damage that the COVID-19 pandemic is causing, there is an urgent need to find treatments that have been approved as safe and potentially able to inhibit the virus, reduce its contagion, and/or alleviate the symptoms of infection. Along these lines, propolis and its components emerge as potential candidates for materials that can help reduce the pathophysiological consequences of SARS-CoV-2 infection. In this line, propolis and its components emerge as potential candidates for materials that can help reduce the pathophysiological consequences of SARS-CoV-2 infection. Given the current emergency caused by the COVID-19 pandemic and the limited therapeutic options, the study aimed to conduct a literature survey on the use of propolis in the possible treatment against SARS-CoV-2, highlighting its benefits, risks and efficacy through an integrative review in the last two years (2020-2021). A busca dos artigos foi realizada utilizando as seguintes bases de dados: portal de Periódicos da Coordenação de aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Google Acadêmico. The search for articles was conducted using the following databases: the Periodicals portal of the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Scientific Eletronic Library Online (SciELO), and Google Scholar. The literature search was described by the Integrative Review (IR) method in a structured way: establishment of the research question, literature search, data evaluation, analysis of the included studies, interpretation of the results, and presentation of the review. The final sample consisted of eight articles in the review, all were published in English (100%), of these, two did clinical trials with promising results, however, further clinical trials are needed. While six studies worked with a computer simulation approach, allowing qualifying growth and behavior of SARS-CoV-2. Given all that has been exposed throughout the review, we believe that studies of this nature are necessary to serve as a basis for further research, whether experimental, laboratory, or field research, aiming at further elucidation.

Keywords: Propolis. SARS-CoV-2. Phytotherapy. Pandemic. Integrative Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Espécie de abelhas <i>Apis melífera</i>	18
Figura 2 -	Produção brasileira de mel.....	19
Figura 3 -	Abelhas coletando a resina vermelha da <i>Dalbergiaecastophyllum</i> (L.).....	22
Figura 4 -	Flavonoides encontrados na própolis.....	26
Figura 5-	Porcentagem de consumo de cada forma dos produtos naturais.....	30
Figura 6 -	Modelo de fluxograma do processo de identificação, seleção e inclusão dos estudos, elaborado a partir da recomendação PRISMA.....	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Caracterização dos oito artigos incluídos na revisão integrativa segundo título, ano e país.....	34
Quadro 2 -	Apresentação do objetivo, síntese do delineamento, resultados e desfechos dos artigos incluídos na revisão integrativa.....	36
Quadro 3 -	Categorização dos artigos selecionados de acordo com a similaridade de conteúdo.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AChE	Acetilcolinesterase
ACE II	Enzima Conversora de Angiotensina II
APL	Arranjos Produtivos Locais
ATER	Assistência Técnica e Extensão Rural
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CNS	Conselho Nacional de Saúde
COVID-19	<i>Coronavirus Disease</i> – 2019
COVID-3CL	3CL protease
EPP-AF®	Extrato de Própolis Padronizado da Apis Flora
ESPII	Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo
FDA	Food and Drug Administration
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MEC	Ministério da Educação e Cultura
MERS-CoV	Síndrome Respiratória do Oriente Médio
MLN-4760	Inibidor de ACEII
M ^(pro)	<i>Main protease</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAK 1	<i>Serine/threonine-protein kinase</i>
PIGs	Práticas Interrogativas e Complementares
RdRP	Polimerase dependente de RNA
RI	Revisão Integrativa
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i>
RT_PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SARS-CoV-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave 2
sciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
VEF1	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
XO	Xantina Oxidase

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1	<i>Objetivo Geral</i>	<i>14</i>
2.2	<i>Objetivos Específicos.....</i>	<i>14</i>
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3.1	<i>Abelhas africanizadas e a apicultura no Brasil</i>	<i>15</i>
3.2	<i>Produtos oriundos da abelha.....</i>	<i>18</i>
3.3	<i>Própolis e seus tipos.....</i>	<i>21</i>
3.4	<i>Propriedades farmacológicas da própolis.....</i>	<i>25</i>
3.5	<i>A pandemia da COVID-19 e os “tratamentos preventivos”</i>	<i>28</i>
4	METODOLOGIA	32
4.1	<i>Método</i>	<i>32</i>
4.2	<i>Amostragem.....</i>	<i>32</i>
4.3	<i>Coleta, análise e apresentação dos dados</i>	<i>33</i>
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	34
5.1	<i>Testes Clínicos</i>	<i>40</i>
5.2	<i>Ensaio in silico</i>	<i>42</i>
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	47
7	REFERÊNCIAS	48
	Anexo A – Protocolo para análise e síntese dos artigos.....	53

1 INTRODUÇÃO

A apicultura é uma atividade econômica que trata da criação e exploração racional das abelhas, geralmente da espécie *Apis mellifera*, popularmente conhecidas como abelhas africanizadas, contribuindo a produção e comercialização de mel, cera, própolis, geleia real, pólen apícola, e apitoxina (veneno), simultaneamente, promove o trabalho de polinização desenvolvido por esta espécie de insetos, que muitas vezes, é utilizado para maximizar a produção de culturas agrícolas (COELHO, 2013, p. 02).

É uma atividade econômica que contribui para a sobrevivência de grupos de apicultores e agricultores, auxiliando na renda familiar por não exigir uma grande propriedade para sua exploração, não polui nem destrói o meio ambiente, além de ser necessária a manutenção da saúde humana devido aos produtos extraídos (FEITOSA, 2020).

Dentre os produtos citados anteriormente, a Própolis é uma denominação genérica utilizada para descrever uma mistura complexa de substâncias resinosas, gomosas e balsâmicas colhidas por abelhas melíferas de brotos, flores e exsudatos de plantas, às quais as abelhas acrescentam secreções salivares, cera e pólen para a elaboração do produto final (MARIANO, 2014). Seu emprego na vida da colônia está relacionado com suas propriedades mecânicas, sendo utilizada na construção e adaptação da colméia, e antimicrobianas, garantindo um ambiente asséptico (PEREIRA, 2015).

É um material lipofílico, duro e quebradiço quando mantido a baixas temperaturas, mas suave, flexível e muito pegajoso quando mantido a temperaturas iguais ou superiores às do ambiente, possui um cheiro forte e sua coloração depende da origem botânica das resinas coletadas (FEITOSA, 2020). “Dos principais componentes da própolis, cerca de 50% do seu peso é constituído por resinas, 30% do peso bruto por ceras, 5% por pólen e os óleos essenciais variam entre 0.5% a 5%”, afirma Coelho (2013, p. 5).

A própolis se destaca como um item largamente utilizado na Região Nordeste, principalmente na medicina popular cujo uso é justificado pelo seu consumo para o auxílio no tratamento das mais diversas doenças, dentre estas problemas cardiovasculares, diabetes, câncer e processos inflamatórios (PEREIRA, 2015). Isso porque têm como principais características: ação antibiótica, cicatrizante, antiviral, antiinflamatória, antioxidante, bactericida, analgésica, anestésica, entre outras (MARIANO, 2014).

Por apresentar tais propriedades farmacêuticas e por ser um aditivo em produtos alimentares de modo a promover a saúde e a prevenir diversas doenças, a própolis tem despertado o interesse não somente comercial, mas no âmbito da pesquisa acadêmica com

vistas a compreender de forma mais incisivas, seus benefícios e também contra-indicações (PEREIRA, 2015). A própolis possui uma grande atividade antioxidante, uma vez que, contém uma elevada quantidade de compostos fenólicos, no entanto, ainda são poucos os estudos sobre a relação entre a sua atividade antioxidante e os componentes químicos individuais (PEREIRA, 2015).

Em dezembro de 2019, a cidade de Wuhan, localizada na província de Hubei, na China, vivenciou um surto de pneumonia de causa desconhecida. Em janeiro de 2020, pesquisadores chineses identificaram um novo coronavírus o (SARS-CoV-2) como agente etiológico de uma síndrome respiratória aguda grave, denominada doença do coronavírus19, ou simplesmente COVID-19 (*Coronavirus Disease – 2019*) (ARAÚJO et al., 2021).

À medida que a doença se espalhava por outros países da Ásia, Europa e América do Norte, a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 30 de janeiro de 2020 declarou Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional (ESPII) e em um cenário com mais de 110 mil casos distribuídos em 114 países, a OMS decretou a pandemia no dia 11 de março de 2020 (MATOSO 2021).

Historicamente, a humanidade experimentou pandemias com ciclos repetidos por séculos, como a varíola e o sarampo, ou por décadas, como as de cólera (ARAÚJO et al., 2021). Os surtos se repetem com algumas semelhanças tanto na forma de propagação quanto de contenção das doenças, assim a COVID-19 se espalhou sem nenhum tratamento claro à vista e a prevenção se tornou decisiva no controle da doença e suas consequências (ARAÚJO et al., 2021).

Por meio destes aspectos ligados ao posicionamento da população em relação ao consumo de remédios naturais, e focando principalmente neste momento de pandemia pelo coronavírus, buscou-se por meio deste trabalho apresentar a experiência da utilização do extrato de própolis durante a Pandemia de COVID-19, tanto em pacientes que testaram positivos como aqueles que fazem uso do extrato, como forma de potencializar o sistema imunológico.

O presente trabalho analisou artigos científicos relacionados ao extrato de própolis em bases de dados nacionais e internacionais com intuito de apresentar a comunidade científica, aos Governos e sociedade, os benefícios deste produto nutritivo para enfrentamento da COVID-19, demonstrando que o uso da própolis como um tratamento complementar possível em pacientes com SARS-CoV-2.

Ante a este cenário, esse estudo teve como objetivo analisar a produção científica publicada sobre o uso da própolis no possível tratamento contra a COVID-19, tendo em vista

que a própolis e seus constituintes químicos apresentam um arsenal farmacológico com atividades antioxidante, antiinflamatório, antibacteriano, antiviral dentre outros.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Investigar o que vem sendo publicado e discutido entre os anos de 2020 e 2021 sobre o uso da própolis no possível tratamento contra o SARS-CoV-2, destacando seus benefícios, riscos e eficácia por meio de uma revisão integrativa.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar o que vem sendo publicado a própolis no uso contra a COVID-19;
- Analisar o que vem sendo discutida sobre os benefícios, riscos, eficácia do uso da própolis em um possível tratamento contra a COVID-19;
- Categorizar padrões, similaridades ou diferenças encontradas nos artigos incluídos na revisão.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Abelhas africanizadas e a apicultura no Brasil

As abelhas do gênero *Apis mellifera* são insetos sociais (existem abelhas agressivas, como as africanas, inadequadas para a apicultura tradicional), que vivem em grandes famílias, chamadas colônias, constituídas de uma única rainha, centenas de zangões e milhares de operárias, que, geralmente as abelhas cujo manejo para a polinização é comum em boa parte do mundo são as abelhas de mel (*Apis mellifera*) (FEITOSA, 2020).

Seu corpo é dividido em cabeça, tórax e abdome com um esqueleto externo chamado exoesqueleto, constituído de quitina, o qual lhe fornece proteção para os órgãos internos e sustentações para os músculos, além de proteger o inseto contra a perda de água, possuem aparelho bucal do tipo lambedor com mandíbulas adaptadas para moldar cera e cortar vegetais, e um lábio inferior alongado, antenas geniculadas e na tíbia posterior há uma concavidade chamada corbícula que tem como função o transporte do pólen (SOUZA, 2021).

No início, há cerca de cem milhões de anos, o homem promovia uma verdadeira "caçada ao mel", tendo que procurar e localizar os enxames, que muitas vezes edificavam em locais de difícil acesso e de grande risco para os coletores. Naquela época, o alimento ingerido era uma mistura de mel, pólen e cera, pois o homem ainda não sabia como separar os produtos do favo (MARIANO, 2014).

Os enxames, muitas vezes, morriam ou fugiam, obrigando o homem a procurar novos ninhos cada vez que necessitasse retirar o mel para consumo (SOUZA, 2021). A apicultura foi praticada pela primeira vez (ainda que de uma forma muito rudimentar) há aproximadamente 2400 a.C pelos egípcios que criaram uma forma de manejar as abelhas aninhando-as em potes de barro, aos quais deram o nome de colméia.

Entre 1840 e 1850, as abelhas melíferas do gênero *Apis* foram trazidas pelos imigrantes europeus com o objetivo de propiciar um melhoramento genético para aumentar a produção de mel no Brasil, em 1956, ocorreu um enxameação e algumas famílias, devido a problemas na manipulação, o que levou ao início de um processo de cruzamentos naturais com essas abelhas de origem européia (FEITOSA, 2020).

De 1950 a 1956, o Ministério da Agricultura esteve sob constante pressão de apicultores que desejavam uma abelha mais ativa e mais adaptada aos trópicos, chegou aqui os artigos de Virgílio de Portugal Araújo dizendo da enorme produção da abelha africana (*Apis mellifera adansonii*) feita a adaptação às condições tropicais (DA CRUZ et al., 2021).

Com o propósito de desenvolver uma linhagem de abelha que melhor se adaptasse às condições brasileiras do que as abelhas pretas ou alemãs (*Apis mellifera mellifera*) e as italianas (*Apis mellifera lingustica*), em 1956, o Ministério da Agricultura autorizou a importação de rainhas de abelhas africanas (*Apis mellifera scutellata*) (MARIANO, 2014).

Portanto, as abelhas que existem no Brasil e vários países da América do Sul são híbridos entre as abelhas alemãs (*Apis mellifera mellifera*), italianas (*Apis mellifera lingustica*), caucasianas (*Apis mellifera caucasica*) e africanas (*Apis mellifera scutellata*), já que os híbridos apresentam características mais próximas às características da abelha africana, são denominados por essa razão, de abelhas africanizadas (DA CRUZ et al., 2021).

No Brasil, as abelhas *Apis melífera* são excelentes produtoras de própolis (FEITOSA, 2020). Ainda conforme Pegoraro et al. (2017), os cruzamentos naturais com abelhas de origem européia e africana formaram um políhíbrido conhecido como abelha africanizada, representada na figura 1.

Figura 1. Espécie de abelhas *Apis melífera*.



Fonte: Autoria própria.

A atividade apícola teve início no país em 1839, quando o padre Antônio Carneiro trouxe algumas colônias de abelhas da espécie *Apis mellifera* da região do Porto, em Portugal, para o Rio de Janeiro, já as outras raças da mesma espécie foram introduzidas posteriormente, principalmente nas regiões Sul e Sudeste, por imigrantes europeus, como afirma Mariano,

(2014), nessa época, eram cultivadas no sul do Brasil a mandaçaia, mandaguari, tuiúva, jataí, manduri e guarupu, nessa fase inicial era uma espécie de marco tecnológico meliponícola tradicional que capacitava e constrangia as percepções, ações e as interações dos grupos sociais que cultivavam abelhas no Brasil e que, conseqüentemente, somente existiam no país nesse momento os grupos interessados pela prática da meliponicultura (PEGORARO et al., 2017).

Com a introdução da abelha africana (*Apis mellifera Scutellata*) em 1956, a apicultura brasileira tomou um novo rumo, de forma “acidental”: essas abelhas escaparam do apiário experimental e passaram a se acasalar com as abelhas europeias, formando um híbrido natural chamado de abelha africanizada (DA CRUZ et al., 2021).

No Brasil, em 1956 o conseqüente processo de africanização acidental (iniciado por um apicultor que sem intenção acabou deixando que as abelhas rainhas africanas puras escapassem da quarentena à que estavam submetidas) das subespécies europeias do gênero *Apis* já existentes na localidade são considerados como os fatores responsáveis por uma verdadeira revolução na apicultura nacional como afirma (PEGORARO et al., 2017).

Devido à falta de técnicas de manejo adequadas às abelhas africanizadas (que desde o início do processo de hibridização as características morfológicas e comportamentais das abelhas africanas *Apis mellifera scutellata* se mostraram dominantes), entre os anos de 1963 e 1967 os efeitos do processo de africanização foram particularmente drásticos. Animais domésticos e pessoas foram atacados, chegando a ocorrerem casos fatais (PEREIRA, 2015).

Nesse momento muitos apicultores chegaram a abandonar seus apiários em razão da falta de preparo frente à agressividade das abelhas (DA CRUZ et al., 2021). A agressividade dessas abelhas causou, inicialmente, um grande problema no manejo dos apiários e muitos apicultores abandonaram a atividade. Somente após o desenvolvimento de técnicas adequadas, depois de alguns anos, a apicultura passou a crescer e se expandiu para as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (SOUZA, 2021).

A apicultura do Sertão do Araripe Pernambucano é apresentada como APL (Arranjos Produtivos Locais), com vários atores que apoiam e executam ações em prol do seu fomento, mesmo ainda se encontrando em consolidação (PEREIRA, 2015). Em se falando de nível de desenvolvimento, ao que parece, trata-se de um Arranjo Produtivo definido como incipiente e ainda desarticulado, apesar de possuir várias instituições, entre as quais centros de pesquisa, que poderiam contribuir com a profissionalização da atividade, ainda existem a necessidade de ampliar a integração da base produtiva, da iniciativa privada e governamental a fim de

alcançar uma postura de negócio mais voltada ao mercado (SIMONETTI e KAMIMURA, 2015).

No território do Araripe Pernambucano, várias instituições trabalham com ações de fomento à produção e à comercialização dos produtos apícolas de forma sustentável (PEREIRA, 2015). Devido ao potencial natural para a atividade apícola, o governo tem procurado desenvolver novos programas e projetos de transferência de tecnologia, educação rural, Assistência Técnica e Extensão Rural (ATER) buscando o desenvolvimento econômico da Apicultura no território (PEREIRA, 2015).

A apicultura tornou-se uma opção aos agricultores que sofrem com as perdas das lavouras anualmente, passando a retirar parte ou totalmente seu sustento da produção de mel, porém a infraestrutura apícola existente não é suficiente para todo o APL da Apicultura do Sertão do Araripe Pernambucano ou para garantir a correta aplicação de boas práticas de extração e beneficiamento do mel no território (SIMONETTI e KAMIMURA, 2015). Nos próximos tópicos detalhamos melhor sobre os produtos extraídos desse tipo de atividade econômica.

3.2 Produtos oriundos da abelha

Os produtos produzidos pelas abelhas são, principalmente, o mel, a cera, a geléia real, o pólen, a apixotina (veneno) e a própolis. A seguir, serão apresentadas as principais características e usos de cada um desses produtos.

O mel é desde a antiguidade um produto apreciado pelas suas características, tais como: sabor, aroma, cor e mesmo pelos seus atributos medicinais. É um alimento de origem natural composto por uma solução sobressaturada de açúcares, majoritariamente de frutose e glicose. É um produto elaborado pelas abelhas a partir do néctar coletado nas flores (COELHO, 2013). Basicamente o mel é constituído de água, frutose, glicose, sacarose, maltose e outros dissacarídeos, sais minerais, vitaminas, enzimas, hormônios, proteínas, ácidos, aminoácidos e fermento (SOUZA, 2021).

O mel é um dos poucos alimentos de ação antibactericida e de fácil digestão, podendo ser utilizado como alimento tanto na colônia quanto para o ser humano. É um produto proveniente do néctar das flores ou meladas, recolhido pelas abelhas e levado até à colônia onde passa por transformações físicas e químicas até se transformar no que conhecemos de fato como mel (COELHO, 2013).

Conforme a FAO (*Food and Agriculture Organization*) (2021), na produção mundial de mel, destaca-se a China, sendo a principal produtora de mel natural no mundo, considerado também um dos mais baratos no mercado mundial. Segundo Vidal (2021) em 2019, a China foi responsável por 24% de todo o mel produzido mundialmente, porém, em 2020 a produção foi afetada por decorrência do surto SARS-CoV-2, tendo como principal justificativa a carência em manter o manejo, pois, os apicultores ficaram em quarentena e não houve a possibilidade de manejar abelhas por um grande período de tempo.

No Brasil, segundo Conceição (2019), a quantidade de mel produzida no Brasil aumentou nos últimos cinco anos, tendo um aumento significativo de mais de 50%, estima-se que a produção esteja em torno de 40 a 45 mil toneladas por ano. Em 2019, foram produzidas quase 46 mil toneladas de mel no Brasil, alta de 8,5% em relação ao ano anterior, a região Sul continua respondendo pelo maior volume de mel produzido no País, entretanto, o setor apícola nordestino voltou a crescer, se aproximando do patamar de produção obtido em 2011, ano anterior à seca (VIDAL, 2021).

Em 2019, a produção nordestina de mel foi de 15,76 mil toneladas, quantidade 10% superior ao obtido no ano anterior (VIDAL, 2021). Conforme dados do IBGE (2021), o maior volume de chuvas resultou em boas floradas e, por consequência, em maior volume de produção de mel. Apenas o Piauí não cresceu a produção entre 2018 e 2019 representada abaixo na figura 2.

Figura 2. Produção brasileira de mel (Em mil toneladas).

Região/UF	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Norte	0,95	0,93	0,93	1,05	0,95	0,91	0,80	0,89	1,02
Nordeste	16,91	7,70	7,53	10,56	12,31	10,46	12,81	14,24	15,76
Alagoas	0,21	0,13	0,15	0,19	0,14	0,17	0,22	0,26	0,33
Bahia	2,65	1,60	2,06	2,86	4,60	3,58	3,41	3,21	3,94
Ceará	4,17	2,02	1,83	1,93	1,36	1,15	1,78	2,11	2,68
Maranhão	1,11	1,11	1,14	1,21	1,29	1,71	2,36	2,26	2,34
Paraíba	0,30	0,19	0,16	0,32	0,19	0,16	0,16	0,20	0,20
Pernambuco	2,35	0,64	0,50	0,39	0,39	0,37	0,26	0,62	0,77
Piauí	5,11	1,56	1,27	3,25	3,97	3,05	4,40	5,22	5,02
Rio Grande do Norte	0,90	0,41	0,33	0,31	0,26	0,20	0,17	0,30	0,41
Sergipe	0,11	0,05	0,10	0,10	0,12	0,07	0,06	0,04	0,06
Centro-Oeste	1,42	1,56	1,56	1,68	1,59	1,70	1,97	1,53	1,79
Sudeste	6,34	7,08	7,59	8,73	8,90	9,47	9,63	9,23	9,84
Sul	16,18	16,66	17,74	16,46	14,12	17,15	16,48	16,49	17,57
Brasil	41,79	33,93	35,36	38,48	37,86	39,68	41,70	42,38	45,98

Fonte: IBGE (2021)

A cera é secretada pelas abelhas operárias, entre 14 e 18 dias de vida adulta, por meio de quatro pares de glândulas gordurosas, localizadas na parte inferior

do seu abdômen, sendo que sua principal utilidade na colmeia é a construção dos favos (MARIANO, 2014). Ao contrário de outros produtos apícolas, como o mel, o pólen e a própolis, a cera não é uma substância que as abelhas encontrem na natureza, mas sim uma secreção de glândulas, localizadas na parte ventral do seu abdômen.

A composição química da cera pode variar consoante a idade das abelhas e a espécie. Este produto é constituído fundamentalmente por ésteres, hidrocarbonetos, álcoois e ácidos livres, no entanto, existe ainda uma pequena parte de substâncias que embora presentes não sejam identificados (COELHO, 2013).

De acordo com Mariano (2014), a geleia real é conhecida como o mais nobre produto produzido pelas abelhas, caracterizada como uma substância viscosa, amarelada, que tem importância crucial para a alimentação inicial dos embriões (até o terceiro dia) e para a alimentação da abelha rainha durante todo seu ciclo vital. Segundo Camargo et al., (2021), a geleia real é produzida pelas abelhas operárias mais novas (até 15 dias de idade), sendo usada na colônia como alimento das crias e da rainha. São ricas em proteínas, água, açúcares, gorduras e vitaminas. Possui cor branco-leitosa e sabor ácido forte (COELHO, 2013).

Devido a inúmeras propriedades da geleia real, ela tem sido usada como um tônico energético para retardar os efeitos da idade, amenizar sofrimentos de doenças crônicas degenerativas, no tratamento para ataques epiléticos, hepatites, cirroses, artrites, reumatismo e distúrbios da menopausa. Trata-se de um produto inteiramente de origem animal resultante da secreção glandular das abelhas obreiras e utilizado para alimentar as larvas jovens e a abelha mestra durante toda a sua vida, razão pela qual se atribuiu este nome. A geleia real é aconselhada como reconstituente genérico para sujeitos enfraquecidos, submetidos a cansaço e stress, idosos, convalescentes, crianças, desportistas e estudantes. Este produto da colmeia tem uma ação antibiótica, bacteriostática e antiviral, e os seus os efeitos biológicos são capazes de fortalecer as defesas do organismo contra o ataque de agentes patogênicos (COELHO, 2013 p.4).

O pólen é o plasma do germe masculino das plantas, importante na reprodução das plantas e, para as abelhas, eles são atrativos e comestíveis, na verdade, é um trabalho incondicional e vantajoso para ambos, abelhas e plantas, uma vez que, as abelhas precisam do pólen para seu desenvolvimento e muitas plantas necessitam das abelhas para polinização das suas flores (FEITOSA, 2020).

Segundo Coelho (2013, p. 3), o consumo habitual do pólen pode ser altamente benéfico, pois são conhecidas propriedades que estimulam o organismo, o que contribui para a prevenção das infecções bacterianas, para regularizar as funções fisiológicas e promover a regulação do aparelho intestinal. É também recomendado em estados de anemia e fadiga intelectual, assim como para estados de impotência sexual, além de ajudar no combate ao envelhecimento prematuro (COELHO, 2013).

É de consenso que o veneno de abelha (apitoxina) pode oferecer riscos ao ser humano, mas também pode ser aproveitado pelas suas particularidades terapêuticas (FEITOSA, 2020). O veneno é uma mistura de substâncias produzidas por tecidos glandulares especializados da abelha e introduzidas mediante um aparelho penetrante (ferrão) no corpo da sua presa ou do seu inimigo a fim de paralisá-lo e/ou matá-lo (FEITOSA, 2020). Este veneno apresenta-se como um líquido incolor e na sua composição destacam-se algumas substâncias como: proteínas, peptídeos, amins entre outros compostos (COELHO, 2013).

É um produto controverso, dado que, por um lado é um remédio muito ativo, mas por outro, em certas pessoas a apitoxina pode causar alergias e reações adversas, pelo que se aconselham algumas precauções. Como benefício para a saúde, está indicado essencialmente para os problemas reumáticos, assim como para artrite, edemas, enxaquecas, celulite, varizes, entre outras (COELHO, 2013).

3.3 Própolis e seus tipos

A própolis é uma mistura complexa, formada por material resinoso e balsâmico coletado dos ramos, flores, pólen, brotos e exsudatos de árvores, o qual, nas colmeias, é transformado pelas abelhas por meio de enzimas e de suas secreções salivares (DA CRUZ et al., 2021). É destinada a diferentes propósitos na colônia, tais como: selar fissuras ou vedar espaços e embalsamar insetos invasores, evitando sua decomposição e o crescimento de micro-organismos que possam infectar a colônia (DE QUEIROZ et al., 2021).

É usada pelas abelhas como proteção contra insetos e microrganismos, para recobrir as paredes da colmeia, reforçar os favos, preencher as fissuras, restringir a entrada de estranhos na colmeia e, para embalsamar animais, atuando como um desinfetante e no preparo de locais assépticos para a postura da abelha rainha, funcionando como um antibiótico natural e evita infecções e epidemias entre as abelhas (MARIANO, 2014).

Tratando-se de variedades de própolis é importante ressaltar que a espécie ou mesmo a linhagem de abelha utilizada pode influenciar na qualidade da própolis, além de fatores não-biológicos, como a técnica de extração, metodologia de condução de ensaios e época do ano em que foi produzida a própolis, também podem ter influência sobre o maior ou menor grau de atividade biológica, pois sua composição está diretamente ligada à resina coletada pelas abelhas, podendo variar sua coloração de uma região para outra (DE QUEIROZ et al., 2021).

Os dois principais tipos de própolis brasileira são as vermelha e verde, que possuem composições químicas diferentes, porque são elaboradas usando diferentes espécies de plantas como fonte de resina, porém ambas possuem princípios ativos, que exercem diversas

atividades farmacológicas (FERREIRA, NEGRI, 2018). Portanto, as condições logísticas que não podem ser equiparadas a outras localidades, uma vez que as variedades de própolis são formadas a partir de condições ambientais específicas que dificilmente poderiam ser copiadas em outras regiões (DE QUEIROZ et al., 2021).

A própolis vermelha natural, predominante alagoana, tem características que lhe atribuem propriedades anticancerígenas, anti-inflamatórias e antioxidantes. Produzida a partir de exsudatos resinosos da planta do rabo-de-bugio (*Dalbergia ecastophyllum*), as abelhas coletam o exsudato vermelho da superfície sugerindo ser essa a origem botânica da própolis vermelha, como demonstra a figura 3, chamando a atenção de pesquisadores e empresários por possuir muitas propriedades farmacológicas (FEITOSA, 2020) que contêm compostos como: pterocarpanos, isoflavonoides, chalconas e fenilpropanóides como principais constituintes (FERREIRA; NEGRI, 2018).

A própolis vermelha é reportada como sendo típica de Cuba e da Venezuela, onde as origens botânicas foram identificadas como *Clusia nemorosa* (*Clusiaceae*) e *Clusia scrobiculata*, respectivamente (FIORINI et al., 2021). Foi demonstrado que a própolis da Venezuela contém os mesmos poliprenil benzofenonas como os encontrados nas resinas de *Clusia major* e *Clusia minor* (*Guttiferae*) similaridades com a própolis de Cuba (FERREIRA; NEGRI, 2018).

Figura 3. Abelhas coletando a resina vermelha da *Dalbergia ecastophyllum* (L.)



Fonte: Ássimos (2014, p. 5).

De acordo com Mariano (2014, p.50) atualmente, mais de 90% da própolis vermelha de Alagoas é enviada para o Japão, onde a matéria-prima é utilizada em produtos de

tratamento bucal, balas, chocolates, cápsulas e solução de bochecho, por exemplo. O restante da matéria prima produzida no estado tem sido destinado a pesquisas (FEITOSA, 2020).

A própolis vermelha ocupa um lugar de destaque no mercado nacional e internacional segundo a Federação dos Apicultores do Ceará (Face) 2021, o preço do Kg/própolis vermelha na cotação atual varia entre R\$ 600 e R\$ 950, no Nordeste os arranjos produtivos locais (APL's) ainda não se encontram estruturados de modo que possam consolidar em curto prazo o mercado de própolis nessa região, ainda que gradativamente as pesquisas tenham gerado indicadores que asseguram o potencial de comercialização da própolis dessa região os apicultores buscam produzir três vezes mais do que em 2020, quando foram colhidos 1.200 kg (DE QUEIROZ et al., 2021).

A própolis mais conhecida e estudada é a própolis verde, produzida dos ápices vegetativos de uma planta conhecida popularmente como “alecrim-do-campo”, “alecrim selvagem” e/ou “vassourinha do campo” (*Baccharis dracunculifolia*), que pode ser encontrada em diversas regiões do Brasil, sendo produzida fundamentalmente no sul, leste, centro e zona da mata de Minas Gerais, leste de São Paulo, norte do Paraná e em regiões serranas do Rio de Janeiro e Espírito Santo (SILVA et al., 2018).

A própolis verde é um produto tipicamente brasileiro, conhecida devido ao fato de ser eficaz no combate a uma série de microrganismos e possuir uma atividade antimicrobiana considerável (FERREIRA; NEGRI, 2018), possuindo uma coloração característica que variam de amarelo-esverdeado a verde-escuro consistência rígida e facilmente transforma-se em pó através de moagem mecânica.

Possui odor resinoso agradável é empregada pelos japoneses para sua rápida identificação no processo de comercialização (SILVA et al., 2018), sendo altamente valorizada no mercado internacional, movimentando milhões de dólares ao ano (FERREIRA; NEGRI, 2018). Sabe-se hoje, que a própolis verde é a mais comercializada devido aos mais de 70 compostos químicos diferentes encontrados, conhecida mundialmente e apreciada por suas características físico-químicas, apresenta variações nas concentrações dos princípios ativos, alguns isolados e testados com sucesso no tratamento de câncer (MARIANO, 2014).

Além do reconhecimento atividades biológicas, como antimicrobismo (bactericida e fungicida), anti-inflamatório, cicatrizante, anestésico, foto protetor, antibiótico, antiviral, antioxidante, imunomodulatório (representam um papel fundamental na terapêutica antitumoral, na transplantação de órgãos e medula óssea e nas doenças autoimunes), hipotenso e entre vários outros, (DE QUEIROZ et al., 2021). Isso ocorre segundo

(FERREIRA; NEGRI, 2018), devido ao tipo de planta e à quantidade coletada da resina fonte, misturas com outros tipos de plantas regionais e diferentes épocas do ano.

A própolis verde brasileira, produzida em São Paulo e Minas Gerais constituída principalmente de derivados prenilados do ácido p-cumárico e possui grande quantidade de flavonoides, contendo também, o éster metílico e etílico do ácido benzeno propanóico, copaeno, cariofileno, humuleno, cadineno e 3-prenilcinamato de alila, e segundo (FERREIRA; NEGRI, 2018), exibiu atividade citotóxica (propriedade nociva de uma substância em relação às células). Muitos dos quais não estão presentes em própolis da Europa, América do Norte e Ásia (SOUZA, 2021).

Comercialmente, a própolis tem ocupado lugar de destaque no mercado nacional e internacional de produtos apícolas. O Brasil é um dos principais produtores mundiais de própolis, com uma produção estimada em torno de 50 a 150 toneladas por ano, sendo que cerca de 80% desse total é exportado, especialmente para o Japão (97% das exportações) (SILVA et al., 2018).

São mais de 10.000 produtores desse produto apícola, no Brasil, sendo mais de 4.000 produtores da própolis verde, exportando anualmente em torno de US\$ 30.000.000,00 do produto na forma de extrato alcoólico ou aquoso, encapsulado, associado a outros vegetais também antioxidantes ou simplesmente na forma bruta (DE QUEIROZ et al., 2021).

Segundo Silva et al., (2018) a própolis verde é a mais popular e estudada, sua principal fonte vegetal lhe confere cor esverdeada, com componentes típicos da própolis verde são os compostos prenilados e derivados do ácido cinâmico (estando entre eles a artepelina C, ácido p-cumárico e drupanina), flavonoides, ácido benzóico, ácidos alifáticos e ésteres, além de possuir alcanos e terpenoides.

Em relação à própolis marrom, segundo Nunes et al., (2019) os efeitos antimicrobianos, possui ação antimicrobiana, podendo ser utilizada na prevenção de mastite bovina. Estudos na literatura que exploram outros componentes desta espécie vegetal, tais como, o óleo resina extraído do tronco, que pode ser utilizado, in natura como combustível para motores diesel, bem como na medicina popular como anticéptico, cicatrizante, expectorante, diurético, laxativo, estimulante, emoliente e tônico.

Os principais ativos responsáveis pela atividade biológica são segundo Nunes et al., (2019) aos sesquiterpenos (mais de 50% da óleo resina), diterpenos e ácidos terpênicos. Outro constituinte importante é ácido caurenóico, um diterpeno que possui estudos comprovados nas ações anti-inflamatórias, diurética. Silva et al., (2018) afirma que os tons de própolis podem variar desde o amarelo-esverdeado, passando pelo marrom-avermelhado ao negro considerado

um material elástico que pode distender-se em até 200% antes de romper-se, apresentando 1/11 da rigidez da cera.

3.4 Propriedades farmacológicas da própolis

A composição química é bastante complexa e variada, constituída, basicamente, por resinas (50%), ceras (30%), óleos vegetais (10%), pólen (5%) e componentes orgânicos (5%), (FIORINI et al., 2021). Souza (2021) afirma que a própolis “é bastante complexa e variada, estando intimamente relacionada com a ecologia da flora de cada região visitada pelas abelhas”, sendo formada por mais de 150 compostos, destacando-se entre eles, os flavonoides, grupo de substâncias ao qual são atribuídas propriedades antibióticas, apresentando propriedades medicinais como anestésico, analgésico, cicatrizante, anti-inflamatório, antibacteriano, antifúngico, antiviral, bioestimulante, dentre outras (FEITOSA, 2020). Além disso, a variabilidade genética das abelhas rainhas também influencia na composição química (SOUZA, 2021).

O uso da própolis na medicina popular vem dos tempos antigos. Os egípcios, gregos e romanos relataram o uso de própolis com finalidades curativas em geral, e para a cura de algumas lesões da pele há mais de 5.000 anos. Na Europa, desde o século XII, a própolis tem ocupado um lugar importante na mesma. A própolis é constituída por mais de 300 componentes químicos, mas somente nos últimos 20 anos que os cientistas têm conseguido provar suas propriedades terapêuticas (MARIANO, 2014 p.16).

Atividade biológica é uma expressão que descreve os efeitos benéficos ou adversos de uma determinada substância na interação com seres vivos, os estudos sobre a própolis vêm marcando a sua importância devido à presença na sua composição de compostos com capacidade de inibir o crescimento de determinadas bactérias ou promover outras ações terapêuticas em processos inflamatórios, de envelhecimento, entre outros.

A sua aplicação na medicina humana, mas também na veterinária é cada vez mais explorada (COELHO, 2013). Atualmente, é disponível em várias formas farmacêuticas como cápsula, extratos, na forma de pó, como um extrato (hidro alcoólico ou glicólico), entre outras (FIORINI et al., 2021). Também é empregada em cosméticos e na indústria alimentícia na forma de alimentos funcionais (FIORINI et al., 2021).

A maioria dos produtos à base de própolis comercializados no Brasil possui registro no Ministério da Agricultura, que preconiza os limites para fixação de identidade e qualidade da própolis na Instrução Normativa nº 3, de 19 de janeiro de 2001 (PEREIRA, 2015). A palavra flavonoide tem origem no latim *flavus*, que significa amarelo, (SILVA et al., 2018)

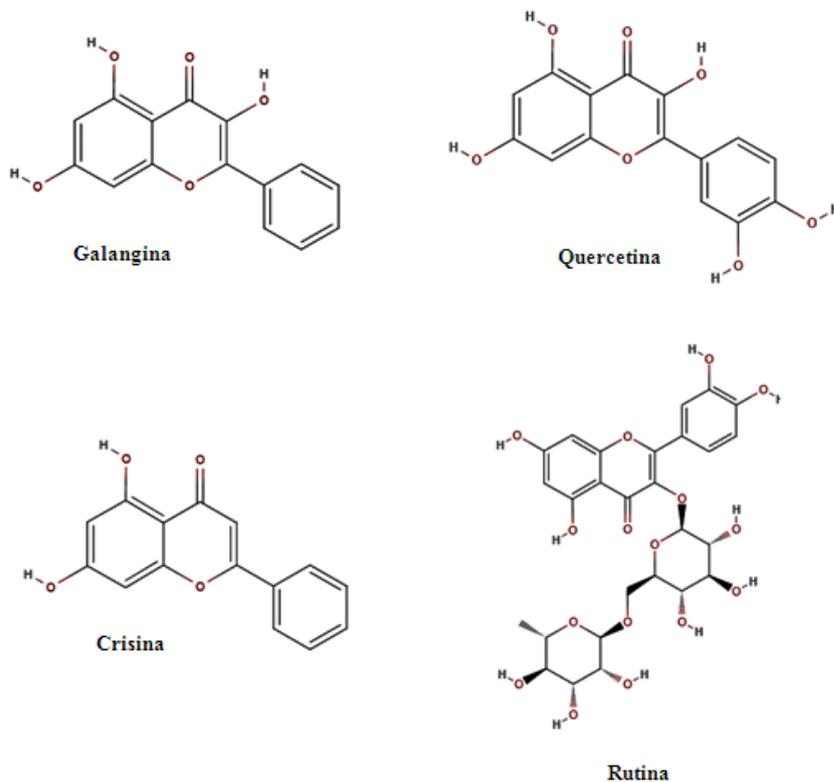
explica que inicialmente o conceito de flavonoide somente incluía grupos de compostos que apresentavam a cor amarela. Mas, atualmente, este termo inclui também compostos menos coloridos e incolores, bem como as antocianinas que apresentam coloração vermelha ou azul.

Segundo Silva et al., (2018), ainda afirma que esses compostos constituem uma grande classe de substâncias de origem natural, cuja síntese não ocorre na espécie humana, mas são encontrados em vegetais, legumes, frutas, chás de ervas, mel, própolis, entre outros produtos de consumo cotidiano.

As amostras tropicais de própolis, especialmente as brasileiras, têm mostrado diferenças significantes nas suas composições químicas em relação à própolis da zona temperada, por essa razão, a própolis brasileira tem se tornado objeto de grande interesse por parte dos cientistas (FIORINI et al., 2021).

Além de ácidos e ésteres alifáticos, ácidos, açúcares, álcoois, aminoácidos, proteínas, vitaminas B1, B2, B6, C, E, bem como, diversos minerais, elementos inorgânicos tais como o cobre, manganês, ferro, cálcio, alumínio, vanádio e silício (FIORINI et al., 2021). É composta por compostos fenólicos na forma de agliconas de flavonoides maiores grupos de substâncias isoladas do produto, como, por exemplo, galangina, crisina, rutina e quercetina, como demonstram a figura 4.

Figura 4. Flavonoides encontrados na própolis.



Fonte: Autoria própria.

Segundo Nunes et al., (2019), afirma que, ao longo de vários anos de pesquisa a atividade sinérgica da própolis associada a diversos antibióticos, inclusive contra cepas resistentes a benzilpenicilina, tetraciclina e eritromicina, esses e outros autores concluem que a própolis possui ação sinérgica relevante, podendo se constituir como alternativa terapêutica para a resistência microbiana, porém dependente de sua composição (SOUZA, 2021).

A própolis tem demonstrado essa ação também por inibir a síntese das prostaglandinas, ativar a glândula timo, auxiliando o sistema imune pela promoção da atividade fagocítica (são leucócitos do sangue que protegem o corpo através da ingestão (fagocitose) de partículas estranhas, bactérias e células mortas ou células a morrer) estimulando a imunidade celular (GONÇALVES, 2019).

Dentre seus principais benefícios, a atividade antioxidante merece um interesse especial, pois a própolis pode ser aplicada topicamente com sucesso para prevenir e tratar a pele danificada, havendo relatado que o extrato aquoso possui uma boa atividade para combater os radicais livres, associada ao alto teor de compostos fenólicos (GONÇALVES, 2019). Os flavonoides desempenham importante papel na atividade antioxidante de extratos de própolis brasileiro atividade anti-inflamatórios observada, aparenta ser devido à presença de flavonoides, especialmente a quercetina.

Este composto apresenta atividade inibitória, além dos polifenóis, a própolis contém uma extensa gama de outros compostos com a propriedade de remover radicais livres em excesso de nosso organismo, pesquisas afirmam que o embargo de radicais livres gerados por neutrófilos poderia ser um mecanismo antioxidante da própolis, que resultaria em uma atividade anti-inflamatória final (GONÇALVES, 2019).

A propriedade cicatrizante da própolis está relacionada às propriedades de regeneração tecidual como cicatrização de úlceras, feridas e hepatoproteção, possivelmente estão relacionadas com a atividade antioxidativa da própolis. Quando os radicais livres são produzidos, eles dificultam ou mesmo impedem que ocorra a regeneração das células no local (GONÇALVES, 2019).

A remoção dos mesmos pelos flavonoides da própolis permitiria que o órgão ou tecido doente pudesse se regenerar normalmente, assim como várias outras propriedades biológicas, está relacionado com flavonoides e ácidos. Em estudo comparado da propriedade cicatrizante de um creme de própolis com um de Sulfadiazina de Prata, foi demonstrado que os ferimentos tratados com própolis apresentaram menos inflamação e mais rápida cicatrização do que aqueles tratados com a medicação (FIORINI et al., 2021).

A própolis é uma poderosa aliada no combate dos vírus do herpes e da gripe, também previne o aparecimento de constipações, pneumonias, resfriados e doenças do aparelho respiratório (GONÇALVES, 2019). Para Sforin (2017) a própolis tem função imuno estimulante, sendo um poderoso agente contra as infecções, pois estimula a produção de células produtoras de anticorpos e globulinas, essencial para pacientes com baixa resistência.

Os flavonoides e aminoácidos, substâncias presentes na própolis, se tornam eficaz no tratamento de dermatites, feridas, úlceras e queimaduras. Estudos com isolamento de compostos da própolis constataram a presença de alguns flavonoides, como flavonas e flavonóis isolados com frações obtidas por benzina e éter etílico (GONÇALVES, 2019).

Estudos com isolamento de compostos da própolis constataram a presença de alguns flavonoides, em outro trabalho, a fração de éter etílico, testada contra os vírus H1N1 e H3N2, reduziram significativamente a infecção *in vitro* protegeu camundongos da infecção por H3N2 quando existe uma sinergia entre flavonas e flavonóis quanto à ação antiviral, o que explica a maior atividade do extrato bruto da própolis quando comparado ao sistema flavona flavonol, uma vez que a própolis é uma mistura complexa de diversos componentes que agem sinergicamente administrado via oral na concentração de 20 mg/Kg (COELHO, 2014).

3.5 A pandemia da COVID-19 e os “tratamentos preventivos”

A síndrome respiratória aguda severa (SARS-CoV-2), responsável pela doença do coronavírus 19 (COVID-19), é o sétimo membro da família do coronavírus que infectou seres humanos, sendo caracterizada pela ligação entre as proteínas do pico viral e a enzima conversora de angiotensina II (ACEII) (MATOSO, 2021, p. 94).

Após a entrada, seguida por endocitose, a infecção por (SARS-CoV-2) causa a regulação positiva de PAK1, uma quinase que medeia à inflamação pulmonar, fibrose pulmonar e outros fatores críticos de mortalidade (VELAVAN e MEYER 2020, pag. 277). Níveis aumentados de PAK1 também suprimem a resposta imune adaptativa, facilitando a replicação viral (MATOSO, 2021, p. 94).

Em comparação com outros vírus, este vírus tem uma alta transmissibilidade e infecciosidade - seu contágio, em sua maioria, por vias respiratórias, sendo transmitido direta ou indiretamente, principalmente através de mucosas, nariz, boca e olho, podendo causar infecção das vias respiratórias inferiores, como pneumonia que é mais comum em pessoas com doenças cardiopulmonares, com sistema imunológico comprometido ou em idosos (VELAVAN e MEYER 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 está associada a níveis aumentados de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias ativadas que levam ao desenvolvimento de pneumonia atípica, com rápido comprometimento respiratório e insuficiência pulmonar (MATOSO, 2021, p. 94). Os fenômenos imunológico-inflamatórios (como a síndrome de liberação de citosinas) demonstraram serem importantes no espectro da infecção por SARS-CoV-2, esses mecanismos estão associados a disfunções orgânicas mais do que a carga viral em si (MATOSO, 2021, p. 94).

O surto atual do SARS-CoV-2 foi identificado em Wuhan (Hubei), China, um número exponencialmente crescente de pacientes na China continental foi diagnosticado com COVID-19, o que levou as autoridades chinesas a introduzir medidas radicais para conter o surto do vírus e apesar dessas medidas, uma pandemia de COVID-19 ocorreu nos meses seguintes (VELAVAN e MEYER 2020, pag. 278).

O relatório da Organização Mundial da Saúde de 5 de abril de 2020 relatou 1.133.758 no total de casos e 62.784 mortes em todo o mundo (VELAVAN e MEYER 2020, pag. 278) no final de dezembro de 2019 e posteriormente se espalhou rapidamente por todas as províncias da China e depois pelo mundo inteiro, teve um efeito devastador sobre a saúde pública global.

A pandemia COVID-19 é motivo de grande preocupação devido ao seu impacto na saúde humana e na economia, é muito mais mortal do que a gripe e outros tipos de doenças que recentemente tiveram impacto mundial (MATOSO, 2021, p. 94), forçando os países a tomar medidas incomuns, como limitar viagens, fechar escolas, empresas e outros locais onde muitas pessoas.

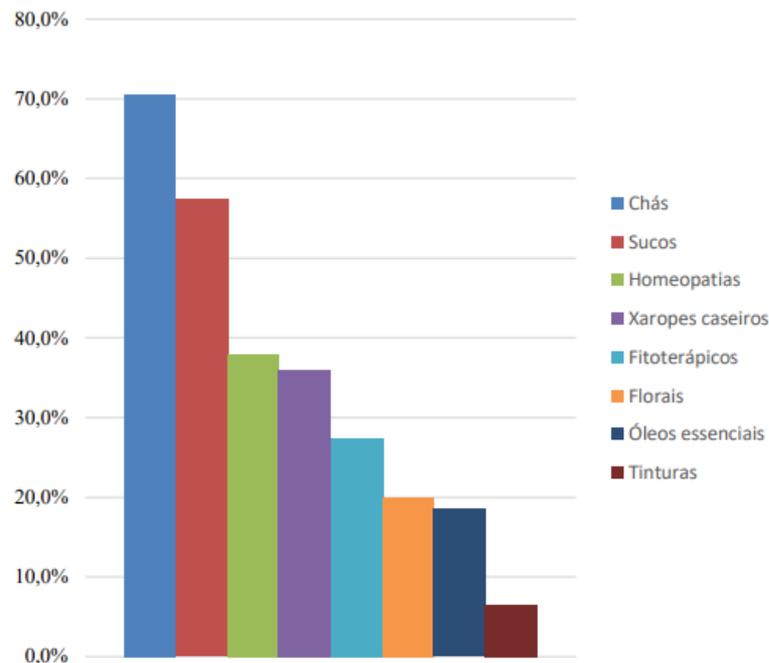
Várias estratégias de saúde pública têm sido adotadas na tentativa de reduzir o impacto da doença, mas com eficácia limitada, uma vez que o vírus continua a se espalhar, muitas vezes através de pacientes assintomáticos (MATOSO, 2021, p. 94). Com isso, o isolamento e medidas de permanência em casa não protegem efetivamente os trabalhadores essenciais, especialmente os profissionais de saúde, que foram infectados. Considerando o modo de transmissão e patogênese, a higiene oral eficaz pode ser benéfica para diminuir o risco de transmissão (BACHEVSKI et al., 2020).

Embora o tratamento específico para pacientes com COVID-19 atualmente não é disponível, tem havido uma alteração consistente no plano de tratamento clínico (BACHEVSKI et al., 2020). Numerosas terapias alternativas à medicina convencional vêm sendo avaliadas no tratamento dos sintomas da COVID-19 tais como intervenção de apoio e a utilização de Práticas Interrogativas e Complementares (PIGs) como o uso de chás, sucos,

homeopátias, xaropes caseiros, óleos essenciais, fitoterápicos, dentre outros conforme demonstra a Figura 5 (FIORINI et al., 2021).

As terapias com produtos naturais, medicamentos de espécies vegetais e homeopátias são relatadas em sistemas de medicinas em todo o mundo (Abreu et al., 2021). No Brasil, várias espécies de plantas medicinais e produtos fitoterápicos são utilizados pela população no tratamento de doenças, não somente pelo menor custo, mas pela grande biodiversidade e como resultado da influência de diversas etnias, dado que muitas espécies foram trazidas e aclimatadas durante o período da colonização (Abreu et al., 2021). Grande parte do conhecimento fitoterápico brasileiro deve-se ao legado das tribos indígenas, da colonização europeia e das populações africanas (CHIN et al., 2019).

Figura 5. Porcentagem de consumo de cada forma dos produtos naturais.



Fonte: Abreu et al., (2021)

Dentre os fitoterápicos utilizados no tratamento e prevenções do COVID durante a pandemia destacam-se gengibre (*Zingiberofficinale*), camomila (*Matricariachamomilla*), erva-doce (*Pimpinellaanisum L.*), limão (*Citrus limon*), erva-cidreira (*Melissa officinalis*), mel, própolis, boldo (*Peumusboldus*), hortelã (*Mentha*), entre outros. De acordo com De Gois et al., (2020), diversas formas são eficazes dependendo do tipo de planta que esteja sendo utilizada, dentre elas estão: extratos líquidos ou secos; tinturas; cápsulas/comprimidos; óleos; pomadas; cremes; gel; e infusões (chás) africanas (CHIN et al., 2019).

A Homeopatia baseia-se no princípio similar, o que provoca a doença também provoca a cura, na teoria de que o semelhante cura o semelhante (CHIN et al., 2019). Em um tratamento homeopático, o clínico observa cuidadosamente e considera cada paciente como único. Para ela, as doenças são geradas pelo desequilíbrio das forças do organismo (DE GOIS et al., 2020).

Portanto, o homeopata não investiga somente sintomas isolados, mas considera o paciente como um todo, corpo e mente, tratando o doente e não a doença (CHIN et al., 2019). Foi observado que fora o aumento da imunidade buscados através de produtos como: alho e alecrim-pimenta, devido à quarentena e ao isolamento social, aumentou-se o uso de produtos relacionados ao tratamento de estados de ansiedade e depressão como: Erva-de-são-jão (*Hypericum perforatum*), camomila (*Matricaria chamomilla*), maracujá (*Passiflora edulis*) e valeriana (*Valeriana officinalis*) (Abreu et al., 2021).

Durante a pandemia da COVID-19, houve um aumento expressivo na disseminação de falsas informações em relação aos tratamentos eficazes contra o novo vírus, aumentando assim o risco de contaminação e intoxicação pelo uso exacerbado destes e diversos outros produtos (Abreu et al., 2021).

Em paralelo, vários estudos translacionais têm sido conduzidos para o desenvolvimento de vacinas em todo o mundo para combater a infecção pelo SARs-CoV-2, que até o momento é o método mais eficaz para tratamento em massa. Além disso, o Conselho Nacional de Saúde (CNS) é contra o uso de hidroxicloroquina no qual é rejeitado por falta de evidências científicas (FIORINI et al., 2021).

4 METODOLOGIA

4.1 Método

A pesquisa bibliográfica foi descrita pelo método de Revisão Integrativa (RI) de forma estruturada que segue um padrão (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). De acordo com TORRACO (2005), a revisão integrativa trata-se de um estudo da literatura, que tem como função reunir e sintetizar resultados de pesquisas sobre um delimitado tema ou questão, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado.

As etapas adotadas na elaboração desta revisão foram arterializadas por: estabelecimento da questão da pesquisa, busca na literatura, avaliação dos dados, análise dos estudos incluídos, interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

4.2 Amostragem

A busca pelos periódicos foi realizada em junho de 2021, nas bases de dados e/ou bibliotecas eletrônicas: *Scielo (Scientific Electronic Library Online)* - biblioteca digital de livre acesso e modelo cooperativo de publicação digital de periódicos científicos brasileiros, resultado de um projeto de pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo - FAPESP, em parceria com a Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde – Bireme), Portal Periódicos CAPES (criado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação do Ministério da Educação e Cultura (MEC): inclui as maiores bases de dados do mundo, como *Scopus*, *Web of Science* e *Elsevier*) e Google Acadêmico: um mecanismo de busca que agrega materiais científicos como artigos, ensaios, livros, teses e dissertações surgiu em 2004 como *Google Scholar* e, em 2006, recebeu uma versão brasileira que segue com o mesmo nome que conhecemos atualmente com bancos de dados acadêmicos de acesso público, como o *Wiley* e o *Altametric* dentre outros.

As estratégias de busca foram montadas de acordo com as bases pesquisadas, utilizando as palavras-chave “*própolis AND Covid AND chemical OR chemistry*”. Para todas as palavras-chave, foram contemplados os idiomas inglês, português e espanhol. Sendo estabelecido um recorte temporal dos últimos dois anos para inclusão dos artigos (2019-2021).

A seleção dos artigos conduziu-se por dois pesquisadores, de forma independente. Sendo que os critérios de inclusão seguidos por: artigos publicados na íntegra que abordou a relação entre o uso da própolis no tratamento do COVID-19. Sendo excluídos estudos-piloto, trabalhos ainda não finalizados, resumos, cartas, editoriais e publicações em que o método não foi claramente descrito.

Considerando os critérios de inclusão, os autores foram responsáveis pela leitura do título e resumo dos trabalhos para definição de quais seriam lidos na íntegra. Essa etapa foi realizada de forma independente para que os autores pudessem comparar ao final quais artigos e encaminhar os incluídos na revisão. O processo de seleção dos estudos está apresentado na Figura 6, conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (MOHER et al., 2015).

4.3 Coleta, análise e apresentação dos dados

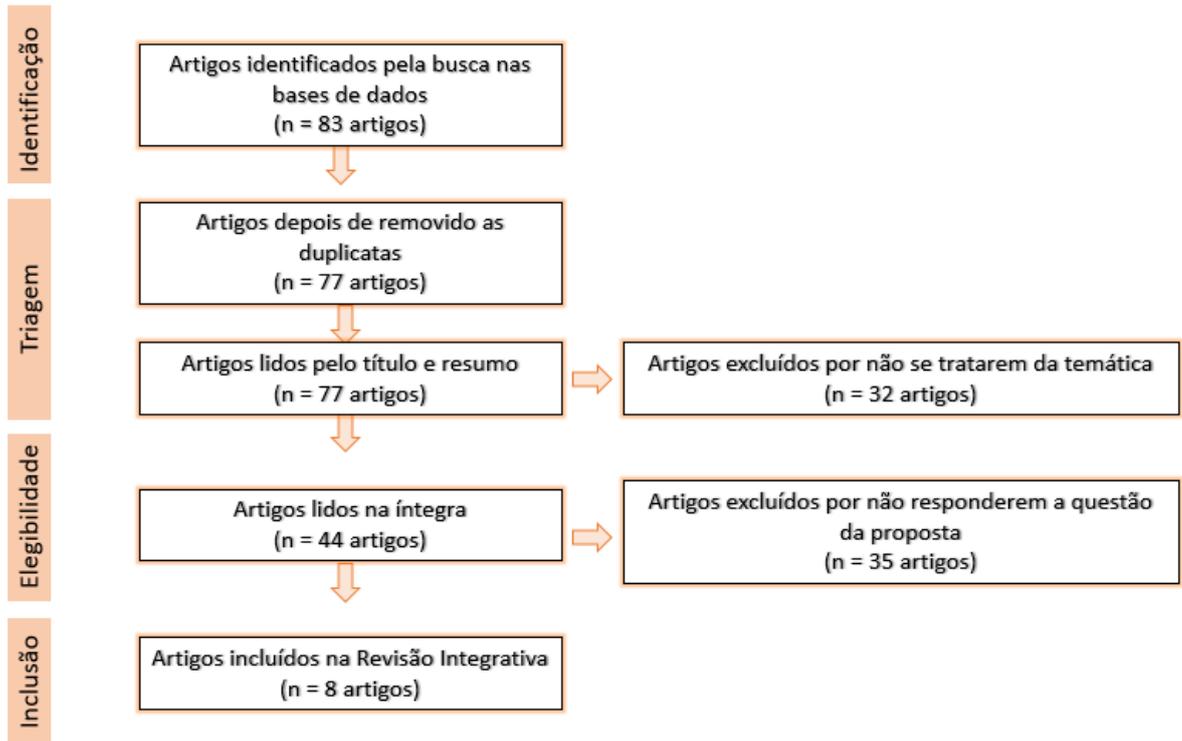
Para a coleta dos dados, foi elaborado um formulário contemplando os seguintes itens: referência bibliográfica completa, idioma, país de origem do estudo, base de dados em que foi localizado o artigo, objetivo, desenho do estudo, tamanho amostral, resultados e conclusão (Anexo A).

Os resultados foram analisados e apresentados de forma descritiva. Os estudos analisados foram referenciados nos resultados e discussão conforme o número atribuído a eles no quadro de descrição dos estudos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após as etapas de identificação, triagem e elegibilidade, a amostra final foi composta por um total de 08 trabalhos (Figura 6) os quais todos foram publicados em inglês (100%).

Figura 6. Modelo de fluxograma do processo de identificação, seleção e inclusão dos estudos, elaborado a partir da recomendação PRISMA.



Fonte: Adaptado de Moher et al., 2015.

O Quadro 1 descreve a caracterização dos oito artigos incluídos na revisão segundo título, ano e país. Pode-se perceber que um dos trabalhos foi desenvolvido por pesquisadores brasileiros e a maioria dos outros estudos foi desenvolvida em países asiáticos. O Quadro 2 apresenta o objetivo, a síntese do delineamento, resultados e desfechos dos artigos incluídos.

Quadro 1. Caracterização dos oito artigos incluídos na revisão integrativa, segundo título, ano e país. Ouricuri, Pernambuco, Brasil, 2021.

	Título	Ano	País
A1	<i>Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial</i>	2021	Brasil
A2	<i>The effect of propolis plus Hyoscyamus niger L. methanolic extract on clinical symptoms in patients with acute respiratory syndrome suspected to COVID-19: A clinical trial</i>	2021	Irã
A3	<i>In silico screening of potent bioactive compounds from honeybee products against COVID-19 target enzymes</i>	2021	Alemanha
A4	<i>Molecular interaction analysis of Sulawesi propolis compounds with SARS-CoV-2 main protease as preliminary study for COVID-19 drug Discovery</i>	2021	Indonésia
A5	<i>An investigation of ethanolic propolis extracts: Their potential inhibitor properties against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by Molecular Docking Study</i>	2020	Turquia
A6	<i>Evaluating the potency of Sulawesi propolis compounds as ACE-2 inhibitors through molecular docking for COVID-19 drug Discovery preliminary study</i>	2021	Indonésia
A7	<i>Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19</i>	2021	Egito
A8	<i>Potential anti-COVID-19 activity of Egyptian propolis using computational modeling</i>	2021	Egito

Quadro 2. Apresentação do objetivo, síntese do delineamento, resultados e desfechos dos artigos incluídos na revisão integrativa. Ouricuri, Pernambuco, Brasil, 2021.

	Objetivos	Delineamento	Resultados	Conclusão
A1	Nesse trabalho, objetivou-se avaliar o tratamento randomizado, controlado, aberto, de centro único, os pacientes adultos hospitalizados da COVID-19 eram tratados com um extrato de própolis verde padronizado (EPP-AF®) como terapia adjunta.	Os pacientes foram alocados para receber cuidados padrão mais uma dose oral de 400 mg ou 800 mg/dia de própolis verde por sete dias. O atendimento padrão incluiu todas as intervenções necessárias, conforme determinado pelo médico assistente. O principal ponto, foi o tempo de melhora clínica, definido como o tempo de internação hospitalar ou oxigênio terapia na duração da dependência. Os pacientes foram acompanhados durante 28 dias após a admissão.	Descritos 124 pacientes; 40 foram designados para EPP-AF® 400 mg/dia, 42 para EPP-AF® 800 mg/dia, e 42 para o grupo de controle. O tempo de hospitalização pós-intervenção foi menor nos dois grupos de própolis do que no grupo de controle. O grupo de controle; dose menor, mediana 7 dias versus 12 dias (intervalo de confiança 95% [CI] 6,23 a 0,07; p =0,049) e dose maior, mediana 6 dias versus 12 dias (95% CI 7,00 a 1,09; p = 0,009). A própolis não afeta significativamente a necessidade de suplementação de oxigênio. No grupo de alta dose de própolis, houve uma taxa menor de lesão renal aguda do que nos controles (4,8 vs 23,8%), (odds ratio [OR] 0,18; 95% CI 0,03-0,84; p = 0,048). Nenhum paciente teve o tratamento de própolis interrompido devido a eventos adversos.	A adição da própolis aos procedimentos de tratamento padrão resultou em benefícios clínicos para os pacientes hospitalizados. Pacientes da COVID-19, especialmente evidenciado por uma redução no tempo de internação hospitalar. Consequentemente, concluímos que a própolis pode reduzir o impacto da COVID-19.
A2	O presente estudo foi concebido para avaliar os efeitos da própolis do extrato de <i>Hyoscyamus niger L.</i> em pacientes com COVID-19. Esta clínica randomizada foi realizada um julgamento em 50 casos encaminhados às Clínicas Akhavan e Sepehri, Universidade de Kashandas ciências médicas no Irã.	Foi feito um xarope (contendo 1,6 mg de extrato metanólico junto com 450 mg de própolis por 10 mL) foi administrado três vezes ao dia a cada paciente durante 6 dias.	Os sintomas clínicos da COVID-19 tais como: tosse seca, falta de ar, dor de estômago garganta, dor no peito, febre, tonturas, dor de cabeça, dor abdominal e diarreia foram reduzidos com própolis mais extrato de <i>Hyoscyamus niger L.</i> do que o grupo placebo. No entanto, a administração de xarope não foi eficaz no controle das náuseas e vômitos	Em conclusão, xarope contendo própolis e extrato de <i>Hyoscyamus niger L.</i> teve efeitos benéficos em melhorar os sinais e sintomas da doença COVID-19, em comparação com os grupos de placebo.

A3	Através da utilização do <i>Software AutoDockVina</i> para fazer <i>docking</i> molecular ou ancoragem molecular afim possíveis ligantes na proteína para caracterizar o comportamento com estruturas químicas presentes na própolis.	No estudo, foi realizada uma triagem virtual via molecular. Atracção para testar a afinidade de ligação de vários selecionados compostos bioativos, como terpenos e flavonóides de mel e própolis como inibidores contra a COVID-19. Enzimas: RNA polimerase dependente de RNA e as principais Protease.	Através do acoplamento molecular a profunda ligação. Afinidade de 14 fenólicos e terpenos selecionados presentes em mel e própolis contra a protease principal (Mpro) e RNA polimerase dependente de RNA (RdRp) enzimas do novo vírus SARS-CoV-2 (o agente causador da COVID-19) usando Software <i>AutoDock Vina</i> .	Destes compostos, ácido p-cumárico, ácido elágico, kaempferol e quercetina têm as mais fortes interações com as enzimas alvo do SARS-CoV-2, e pode ser considerado um inibidor eficaz do COVID-19.
A4	Este estudo teve como objetivo examinar se os compostos de <i>Sulawesi</i> própolis produzidos pela <i>Tetragonula sapien</i> avaliando a atividade enzimática da protease principal do SARS-CoV-2.	Neste estudo, foi realizada a acoplagem molecular para analisar os perfis de interação dos compostos de própolis com a protease principal do SARS-CoV-2.	Os resultados ilustraram que dois compostos, a glasperina A e o broussoflavonol, são candidatos potenciais a drogas para COVID-19 com base em sua afinidade de 7,8 kcal/mol e sua capacidade de interagir com His41 e Cys145 como locais catalíticos.	A dado que ambos os compostos interagem com a protease principal catalítico e têm a capacidade de se ligar com protease principal com semelhança de ligação de 75% e 63%, respectivamente, em comparação com o potente inibidor. Outras pesquisas devem ser conduzidas para verificar a potência e segurança do broussoflavonol F e da glasperina A para o tratamento da COVID-19.

A5	Neste estudo, objetivou-se analisar o potencial de alguns flavonóides presentes na própolis para se ligarem a enzima conversora da angiotensina (ACE II), que tem sido implicada na regulação da função cardíaca e também como um receptor funcional para o coronavírus que causa a grave síndrome respiratória aguda (SARS). Calculando seus receptores <i>in silico</i> .	Neste estudo, o potencial de alguns flavonóides presentes na própolis para se ligarem ao ACE II Receptores foi calculado <i>in silico</i> . Constantes ligantes de dez flavonóides, ácido caféico, éster feniletil do ácido caféico, crisina, galangina, miricetina, rutina, hesperetina, pinocembrina, luteolina e quercetina foram medidas usando o programa de acoplamento molecular <i>AutoDock 4.2</i> . E também, estas constantes de ligação foram em comparação com o ligante de referência da MLN-4760.	Os resultados mostram que a rutina tem o maior potencial de inibição entre os estudados, moléculas com alta energia de ligação -8,97 kcal/mol e Ki 0,261 M, e é seguido por miricetina, éster feniletil do ácido caféico, hesperetina e pinocembrina. No entanto, a referência tem energia de ligação de -7,28 kcal/mol e 4,65 M.	Em conclusão, o alto potencial de flavonóides em extratos de própolis etanólica para se ligar aos receptores ACE II indica que este produto natural de abelhas tem alto potencial para tratamento com COVID-19, mas isso precisa ser apoiado por estudos experimentais.
A6	Este estudo objetivou-se examinar a potência de um produto medicinal natural, compostos de própolis <i>Sulawesi</i> Produzido por <i>Tetragonula sapien</i> inibindo a enzima de atividade de conversão de angiotensina-2 (ACE-2), um receptor do SARS-CoV-2 no corpo humano.	Neste estudo, o acoplamento molecular foi feito para analisar as pontuações da doca como representação da afinidade de ligação e os perfis de interação dos compostos de própolis em direção à ACE-2.	Os resultados ilustraram que, considerando a pontuação de atração e a presença de interação com locais alvos, cinco compostos, a saber: glasperina A, brousoflavonol F, sulabiroinas A, (2S)-5,7-dihidroxi-40 metoxi-8-prenilflavanona e isorhamnetina são potenciais para inibir a ligação de ACE-2 e SARS-CoV-2, com pontuação de doca de 10,8, 9,9, 9,5, 9,3 e 9,2 kcal/mol, respectivamente.	Em conclusão observou-se que a pontuação da doca é considerada mais favorável em comparação com a MLN-4760 como um potente inibidor.

A7	<p>O objetivo desenvolver uma formulação lipossômica potenciada para melhorar a atividade antiviral da própolis foram realizados estudos de acoplamento para certos componentes da Própolis egípcia usando Avigan, Hydroxychloroquina e Remdesivir como antivirais padrões contra a COVID-19 através de 3CL-protease e S1 proteína de espigão.</p>	<p>A metodologia de superfície de resposta e o método de injeção modificado foram adicionados para maximizar a eficiência de aprisionamento e liberação da formulação lipossomal. Os parâmetros otimizados da formulação foram os seguintes sigam: LMC de 60 mM, CH% de 20% e DL de 5 mg/ml. Nesses valores, o E.E% e a % liberada foram 70,112% e 81,801%, respectivamente com nanopartículas (117 ± 11 nm).</p>	<p>Os resultados mostraram um inibitório significativo efeito da fórmula lipossômica otimizada de Própolis contra COVID-3CL protease ($IC_{50} = 1,183 \pm 0,06$) em comparação com o extrato de própolis egípcia ($IC_{50} = 2,452 \pm 0,11$), $P < 0,001$. Os estudos de acoplamento revelaram que Rutina e o éster feniltil do ácido caféico mostraram a maior afinidade com ambos os alvos.</p>	<p>A replicação viral da COVID-19 determinada por RT_PCR foi significativamente melhorada através do encapsulamento de extrato de própolis dentro da formulação lipossomal ($P < 0,0001$) e era comparável ao efeito inibitório viral do potente antiviral (remdesivir). Estas descobertas identificaram o potencial dos lipossomos de própolis como uma promissora abordagem de tratamento contra a COVID-19.</p>
A8	<p>Esse trabalho objetivou-se investigar a possível atividade “anti” COVID-19 da Própolis egípcia através de microscópio eletrônico de varredura e cromatografia de gás/espectrometria de massa juntamente com a modelagem computacional.</p>	<p>As amostras de própolis foram coletadas de diferentes áreas geográficas egípcias e caracterizadas usando métodos padronizados, microscópio eletrônico de varredura e cromatografia de gás/espectrometria de massa juntamente com a modelagem computacional para prever a atividade anti-COVID-19.</p>	<p>A análise cromatográfica/espectrometria de massa da <i>Menoufia propolis</i> provou a presença do Octatriacontyl pentafluoropropionato (4,2%). As análises de acoplamento declararam que o pentafluoropropionato de Octatriacontyl é bem orientado dentro das bolsas de enzimas, além de excelente maneira de encadernação com o site ativo de as macromoléculas alvo (RNA polimerase dependente de RNA, proteína Spike S1 e protease principal) em relação a alguns agentes antivirais de amplo espectro.</p>	<p>Em conclusão comprovou-se que, a <i>Menoufia propolis</i> poderia ser um candidato promissor no combate contra a pandemia COVID-19.</p>

A síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2) promove fenômenos imunes e inflamatórios desafiadores. Embora várias possibilidades terapêuticas tenham sido testadas contra a COVID-19, as vacinas produzidas no mundo conseguiram dar uma resposta satisfatória frente à transmissibilidade da doença. Diversas pesquisas científicas têm tido resultados promissores sobre as propriedades e benefícios medicinais dos produtos apícolas. Com o impacto da pandemia, pesquisadores do mundo todo têm intensificado estudos que visam soluções para a humanidade e a própolis, é um produto natural com considerável evidência de atividade imunorreguladora e anti-inflamatória, e os dados experimentais apontam para potencial contra alvos virais. Neste sentido, diante das pesquisas levantadas, ascenderam duas categorias de discussão, uma relacionada a trabalhos que fizeram testes clínicos (A1 e A2) e outra ensaios *in silico* (A3a A8) (Quadro 3).

Quadro 3. Categorização dos artigos selecionados de acordo com a similaridade de conteúdo. Ouricuri, Pernambuco, Brasil, 2021.

Categoria	Artigos						
	A1	A2	A3	A5	A6	A7	A8
Testes Clínicos	X	X					
Estudo <i>in silico</i>			X	X	X	X	X

5.1 Testes Clínicos

Dentre os estudos selecionados, dois (A1 e A2), realizaram testes clínicos preliminares, sendo que um deles foi feito por pesquisadores brasileiros. No estudo A1, Silveira et al., (2021) avaliou o efeito da substância em 124 pacientes com o novo coronavírus, entre junho e agosto de 2020. Os voluntários tinham em torno de 50 anos, com morbidades, estavam com sintomas há mais de oito dias e com o mesmo grau de problemas pulmonares aproximadamente, em torno de 50% de comprometimento. Os participantes foram divididos em três grupos, o primeiro foi submetido ao tratamento hospitalar convencional e os outros receberam doses diferentes de extrato de própolis, aliando ao tratamento padrão.

Como resultados preliminares, os autores, mostraram que os pacientes que usaram extrato de própolis de 400 mg e 800 mg por dia, aliando ao tratamento convencional, se recuperaram mais rápido em todos os aspectos, com redução do período de internação de até 50% menor do que aqueles submetidos apenas ao tratamento padrão. Isso devido aos benefícios medicinais como antiviral anti-inflamatório e imunorreguladora. No entanto, a pesquisa apresenta uma limitação considerável, uma vez que não havia placebo para comparar, e os pacientes e os médicos sabiam quem recebia o adicional de própolis, o que

aumenta o risco de vieses. Apesar disso, a pesquisa demonstrou que a adição da própolis aos cuidados padrão resultou em benefícios clínicos para os pacientes com COVID-19 hospitalizados, evidenciados principalmente pela redução do tempo de internação hospitalar.

No trabalho A2, Kosari et al., (2021) avaliaram os efeitos da própolis com extrato metanólico de *Hyoscyamus niger. L* em pacientes com COVID-19. Este ensaio clínico randomizado foi realizado em 50 casos encaminhados às Clínicas de Akhavan e Sepehri, na Universidade de Ciências Médicas de Kashan, Irã. Os pacientes foram divididos em dois grupos (intervenção e placebo). O xarope (contendo 1,6 mg de extrato metanólico junto com 450 mg de própolis por 10 mL) foi administrado três vezes ao dia a cada paciente durante 6 dias e os sintomas clínicos de COVID-19, tais como: tosse seca, falta de ar, dor de garganta, dor no peito, febre, tontura, dor de cabeça, dor abdominal e diarreia foram reduzidos com própolis mais o extrato de *Hyoscyamus niger L*. do que com o grupo placebo. Porém, a administração de xarope não foi eficaz no controle de náuseas e vômitos. Assim, os autores, concluíram que o xarope contendo própolis e extrato de *Hyoscyamus niger L*, teve efeitos benéficos na melhoria dos sinais e sintomas da doença COVID-19, em comparação com os grupos de placebo.

Cabe ressaltar que, considerando os resultados preliminares que obtiveram demonstrando a eficácia deste produto natural no tratamento do COVID-19, os próprios autores sugerem que novos ensaios clínicos sejam realizados. O xarope melhorou significativamente quase todos os sintomas, especialmente dor de cabeça, tontura, tosse, falta de ar, febre e fadiga nos pacientes ambulatoriais incluídos no estudo e não apresentou interações medicamentosas e um efeito colateral foi observado em apenas um paciente com ondas de calor. As limitações deste estudo incluem o período até o início dos sintomas da doença não ser controlado, e a velocidade de sua progressão podem ser variáveis. Portanto, os dados contidos neste estudo preliminar não são suficientes para chegar a quaisquer conclusões apropriadas, e maiores estudos controlados devem ser conduzidos para confirmar a eficácia e a ausência de efeitos colaterais em pacientes com COVID-19.

Em relação a administração de alternativas fitoterápicas, um ensaio clínico randomizado foi conduzido na China para avaliar a eficácia e os efeitos colaterais dos medicamentos fitoterápicos para o tratamento de COVID-19 em 855 indivíduos. Neste estudo, o tratamento combinado de diferentes medicamentos fitoterápicos foi comparado com medicamentos ocidentais. Os resultados mostraram que a terapia combinada melhorou significativamente os sintomas gerais, como: tosse seca, dor de garganta, febre e fadiga (ANG, SONG, LEE, & LEE, 2020). Outros estudos também relataram as propriedades

antivirais de extratos de ervas contra bronquite e mostraram que plantas como: *Justicia adhatoda*, *Hyoscyamus niger L.* e *Verbascum thapsus* reduziram as infecções causadas pelos vírus da gripe. O mecanismo molecular pelo qual essas plantas têm como alvo o vírus influenza deve ser mais estudado para entender se eles interferem com quaisquer vias de sobreposição entre os vírus influenza e o SARS-CoV-2 (GILANI et al., 2008).

A administração de extrato aquoso de própolis por 2 meses a pacientes asmáticos mostrou que a própolis pode ser usada no tratamento de pacientes com doença pulmonar leve a moderada. A própolis aumenta a taxa de circulação expiratória e está associada a uma maior capacidade vital e reduz os fatores inflamatórios, como fator de necrose tumoral alfa, interleucina 6, 8 e 10 em humanos (KHAYYAL et al., 2003). Forte et al. (2018), mostraram que a própolis pode atuar como um antioxidante natural em adultos obesos com asma, além de aumentar significativamente o VEF1 (Volume expiratório forçado no primeiro segundo) e melhorar o estado respiratório e o volume de oxigênio no sangue. Ophori e Wemabu (2010) mostraram que o extrato de própolis demonstrou uma atividade antimicrobiana *in vitro* contra *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* e *Moraxella catarrhalis*. Os estudos sugeriram que a própolis é um agente antimicrobiano muito eficaz para o manejo e tratamento de infecções do trato respiratório superiores causadas por espécies bacterianas.

5.2 Ensaio *in silico*

Após o advento da COVID-19, um grande número de drogas aprovadas pelo FDA (*Food and Drug Administration*) foram massivamente reaproveitadas para o tratamento de COVID-19 com base na ancoragem molecular contra alvos proteicos selecionados que desempenham papéis fundamentais no ciclo de replicação do novo coronavírus. Os produtos da abelha melífera são bem conhecidos por seus valores nutricionais e efeitos medicinais e eles contêm compostos bioativos na forma de uma coleção de ácidos fenólicos, flavonoides e terpenos de origem natural que apresentam efeitos antivirais de amplo espectro.

Nesse sentido, no trabalho A3, Shaldam et al., (2021) revelaram por *docking* molecular a afinidade de ligação de 14 grupos fenólicos e terpenos selecionados presentes no mel e na própolis contra a protease principal (M^{pro}) e enzimas RNA polimerase dependente de RNA (RdRP) do novo vírus SARS-CoV-2 usando o *software AutoDock Vina*. Destes compostos, o ácido p-cumárico, o ácido elágico, o kaempferol e a quercetina têm a interação

mais forte com as enzimas alvo da SARS-CoV-2 e pode ser considerado um inibidor eficaz de COVID-19.

A protease chave/principal (M^{pro}) e a RNA polimerase dependente de RNA (RdRP), que são responsáveis pelo processo proteolítico da poliproteína viral, bem como pela replicação e transcrição do genoma viral, são dois alvos promissores de drogas para doenças relacionadas ao SARS-CoV (GAO, 2020) e a protease principal (M^{pro}) responsável pela maturação do vírus, além de papéis cruciais na mediação da replicação e transcrição viral.

Em consonância com esse resultado, alguns compostos, com o ácido *p*-cumárico, ácido elágico, kaempferol e quercetina, demonstraram ter potencial atividade antiviral contra o rinovírus humano do resfriado comum, que é o vírus RNA como o SARS-CoV-2; além disso, os compostos bioativos mencionados foram sugeridos no mesmo estudo para bloquear ou reduzir a entrada viral nas células para proteger dos efeitos citopáticos do vírus e diminuir sua replicação (KWON et al., 2019), corroborando com o *docking* molecular. A quercetina e seus derivados foram previamente confirmados para inibir as proteases SARS-CoV de outros coronavírus, incluindo proteases SARS-CoV ($3CL^{pro}$ e PL^{pro}) que compartilham 97% de homologia com a protease principal COVID-19 (Bafna et al., 2020), bem como a síndrome respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) (NGUYEN et al., 2012).

Outro trabalho, A4, Sahlan et al., (2021) verificaram se os compostos de própolis de Sulawesi, Ilha da Indonésia, produzidos pela *Tetragonula sapiens* inibia a atividade enzimática da protease principal (M^{pro}) da SARS-CoV-2. Neste estudo, os autores realizaram *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, glicasperina A e o brousoflavonol F, são potenciais candidatos a fármacos para COVID-19 com base na sua afinidade de ligação de -7,8 kcal / mol e na sua capacidade de interagir com His 41 e Cys 145 como locais catalíticos. Ambos os compostos também exibiram perfis de interação favoráveis com a protease principal da SARS-CoV-2 com semelhanças de ligação em comparação com o inibidor 13b como controle positivo de 63% e 75%, respectivamente. Os autores baseados nos resultados dos estudos sugerem que a simulação de dinâmica molecular deve ser conduzida para o brousoflavonol F e a glicasperina A.

A carboxipeptidase relacionada à enzima conversora de angiotensina (ACE) tem sido indicada na regulação da função cardíaca e também como um receptor funcional para o coronavírus que causa a síndrome respiratória aguda grave (SARS). Seguindo a mesma linha, no trabalho A5, Güler et al., (2020) avaliaram o potencial de alguns flavonóides presentes na própolis para se ligarem aos receptores ACE-II em um estudo *in silico*. As constantes de

ligação de dez flavonóides, ácido caféico, éster fenetílico do ácido cafeico, crisina, galangina, miricetina, rutina, hesperetina, pinocembrina, luteolina e quercetina foram medidas usando o programa de *docking* molecular *AutoDock 4.2*. E também, essas constantes de ligação foram comparadas ao ligante de referência MLN-4760.

Os resultados mostraram que a rutina apresentou os melhores potenciais de inibição entre as moléculas estudadas com alta energia de ligação - 8,04 kcal / mol, sendo seguida pela miricetina, quercetina, éster fenetílico do ácido caféico e hesperetina, porém, a molécula de referência tem energia de ligação de - 7,24 kcal / mol. Os autores concluíram que os flavonoides nos extratos etanoicos de própolis apresentam alto potencial para se ligarem aos receptores ACE-II o que indica que este produto natural da apicultura tem relevância para o tratamento com COVID-19, mas isso precisa ser apoiado por estudos experimentais.

Estudos mostram que os extratos de própolis têm alto efeito imunomodulador e potencial de inibição para algumas enzimas clinicamente importantes, como urease, xantina oxidase (XO), acetilcolinesterase (AChE), α -amilase, α -glucosidase (BALTAS et al., 2016; CATCHPOLE et al., 2018). Além disso, estudos *in vivo* e *in vitro* mostram que os flavonoides, um dos ingredientes ativos da própolis, apresentam alto potencial para inibição da enzima conversora de angiotensina (ACE) (HUSSAIN et al., 2018; WANG et al., 2018).

Nos últimos anos, os flavonoides têm ganhado grande interesse no que diz respeito ao seu potencial de proteção cardiovascular. Muitos estudos epidemiológicos associam um aumento do consumo de alimentos e bebidas ricos em flavonoides com um risco reduzido de morte por doenças cardiovasculares (LIO et al., 2000; JOSHIPURA et al., 2001; KRIS-ETHERTON et al., 2002). Além disso, vários desses flavonoides ou seus derivados (ou seja, diosmina, rutina e quercetina) são amplamente usados como agentes farmacêuticos por suas propriedades vasoprotetoras (MUHAMMAD et al., 2015). Portanto, a rutina e outros flavonoides usados neste estudo podem ser aplicados para fins profiláticos como inibidores e competidores da ACE-II (MISHIMA et al., 2005; MARUYAMA et al., 2009).

Corroborando com essa temática, no trabalho A6, Khayrani et al., (2021) examinaram a eficácia de um medicamento natural, a partir dos compostos de própolis de Sulawesi, na Indonésia, produzidos pela abelha *Tetragonula sapiens*, inibindo a atividade conversora da angiotensina-2 (ACE-2), um receptor da SARS-CoV-2 no corpo humano. Neste estudo, os autores fizeram *docking* molecular para analisar os escores de *docking* como a representação da afinidade de ligação e os perfis de interação dos compostos de própolis com a ACE-2.

Os resultados ilustraram que, considerando a pontuação de *docking* e a presença de interação com locais-alvo, cinco compostos, glicasperina A, brousoflavonol F, sulabiroinas

A, (2S) -5,7-dihidroxi-4'-metoxi-8-prenilflavanona e isorhamnetinas são compostos potenciais para inibir a ligação de ACE-2 e SARS-CoV-2, com a energia de ancoragem de $-10,8$, $-9,9$, $-9,5$, $-9,3$ e $-9,2$ kcal / mol, respectivamente. As pontuações de *docking* são consideradas mais favoráveis em comparação com MLN-4760 (referência) como um inibidor potente. No entanto, levando em consideração o valor da similaridade de ligação, dois compostos são considerados os de maior potencial. Esses compostos são isorhamnetina e glicasperina A, com os valores de semelhança de ligação de 85% e 77%.

Refaast et al. (2021) (A7), desenvolveram uma formulação lipossomal otimizada para potencializar a atividade antiviral da própolis contra COVID-19. Os estudos de *docking* foram realizados para certos componentes da Própolis egípcia usando Avigan, Hidroxicloroquina e Remdesivir como antiviral padrão contra a protease 3CL COVID-19 e a proteína *spike S1*.

Os estudos revelaram que a Rutina e o éster fenetílico do ácido caféico mostraram a maior afinidade para ambos os alvos e os resultados mostraram também um efeito inibitório significativo da fórmula lipossomal otimizada de Própolis contra a protease COVID-3CL em comparação com o extrato de própolis egípcia. Curiosamente, a inibição da replicação viral de COVID-19 determinada por RT_PCR (*Reverse transcription polymerase chain reaction*) foi significativamente aumentada através da encapsulação do extrato de própolis na formulação lipossomal ($P < 0,0001$) e foi comparável ao efeito inibidor viral do antiviral (remdesivir). Esses resultados mostraram uma nova abordagem de tratamento promissora contra COVID-19, considerando uma forma farmacêutica nanocarreadora para fazer o melhor uso da própolis.

Ainda estudando a própolis egípcia, Heelwakil et al., (2021) (A8), caracterizaram amostras de própolis de diferentes áreas geográficas de Menoufia, Egito, e realizaram *docking* molecular para prever a afinidade de ligação dos compostos de teste com as enzimas alvo RNA polimerase dependente de RNA (RdRp), proteína *Spike S1* e protease principal (3CLpro ou protease semelhante a 3-quimi tripsina). Este estudo descreveu o modo de ligação de compostos selecionados ao sítio ativo de macromoléculas alvo e o tipo de interação de diferentes conformações. A modelagem computacional das frações da própolis foi avaliada em relação a alguns antivirais conhecidos, a saber: remdesivir, lopinavir e umifenovir.

A maioria dos compostos testados mostrou uma pontuação de ligação promissora e as análises de *docking* declararam que o octatriacontil pentafluoropropionato está bem orientado e mostrou interação de ligação de hidrogênio com Lys798, além de excelente forma de ligação com o sítio ativo das macromoléculas alvo (RNA polimerase dependente de RNA,

proteína *Spike S1* e protease principal) em relação a alguns agentes antivirais de amplo espectro.

Com isso, entende-se que a aplicação da simulação computacional permite qualificar o processo de tomada de decisão, incluindo uma análise mais acurada sobre a dinâmica da pandemia, pois aplicação do conhecimento computacional relacionada à pandemia se dá por meio do estudo de cenários de crescimento e comportamento do SARS-CoV-2 o que possibilita orientar a formulação e implementação de políticas públicas mais aderentes às necessidades de saúde da população para o enfrentamento desse grave problema de saúde pública (BACHEVSKI et al., 2020).. Vários medicamentos, como a hidroxicloroquina e a cloroquina, têm sido sugeridos como tratamentos. No entanto, nenhum estudo teve resultados satisfatórios para provar sua eficácia (PASTICK et al., 2020). Além disso, vários relatos de arritmia grave foram descritos em pacientes com COVID-19 que receberam esses compostos (*United States Food and Drug Administration, 2020*).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando a escassez em comprovações científicas para a prevenção da SARS-CoV-2 ou no seu tratamento, é profícuo o debate sobre a possível viabilidade da própolis nesta situação, com isso, algumas considerações interessantes devem ser apresentadas, demonstrando como uma terapia adicional, não absoluta. Desta forma, o uso da própolis como um tratamento complementar possível em pacientes com SARS-CoV-2, deve desempenhar um papel importante neste cenário. Embora a natureza tenha servido como uma fonte de cura desde a evolução da humanidade, esse meio também está inspirando a próxima geração de biomédicos, pesquisa e tecnologia em geral, devido à recente pandemia de SARS-CoV-2, estudos com própolis podem ser considerados promissores. Apesar dos resultados animadores e de toda plausibilidade biológica, podemos concluir que ao avaliar os desfechos dos artigos incluídos nesta revisão, ainda não se pode orientar o uso de própolis em protocolos antes que novos estudos clínicos sejam realizados. A segurança, os efeitos à saúde, o baixo custo e a facilidade de uso fazem da própolis um método de tratamento alternativo interessante para o fortalecimento do organismo humano, no entanto, a imunização através da vacinação populacional continua sendo o método mais eficaz no momento atual para combater a COVID-19.

7 REFERÊNCIAS

ABREU, Luciana de Paiva Santos; MARTINAZZO, Ana Paula. A busca pelo uso de produtos naturais na prevenção de infecção por Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 41613-41650, 2021.

ANG, Lin *et al.* Fitoterápico para o tratamento da doença coronavírus 2019 (COVID-19): revisão sistemática e meta-análise de ensaios controlados randomizados. **Journal of clinical medicine**, v. 9, n. 5, p. 1583, 2020.

ARAÚJO, Marcio Luis Valença *et al.* SOLUÇÃO COMPUTACIONAL DE APOIO À VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA NO ENFRENTAMENTO À PANDEMIA DA COVID-19 NA BAHIA. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 45, n. Especial 1, p. 204-217, 2021.

BACHEVSKI, Dimitri *et al.* Back to the basics: Propolis and COVID-19. **Dermatologic Therapy**, v. 33, n. 4, p. e13780, 2020.

BAFNA, Khushboo; KRUG, Robert M.; MONTELLIONE, Gaetano T. Structural similarity of SARS-CoV2 Mpro and HCV NS3/4A proteases suggests new approaches for identifying existing drugs useful as COVID-19 therapeutics. **ChemRxiv**, 2020.

BALTAS, Nimet; YILDIZ, Oktay; KOLAYLI, Sevgi. Inhibition properties of propolis extracts to some clinically important enzymes. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 31, n. sup1, p. 52-55, 2016.

CAMARGO, João Victor Morais *et al.* Potencial da melissopalinoologia no estudo da interação inseto-flor de *Tetragonisca angustula* no Cerrado antropizado de Uruaçu, estado de Goiás. 2021.

CATCHPOLE, Owen *et al.* Anti-gastrointestinal cancer activity of cyclodextrin-encapsulated propolis. **Journal of Functional Foods**, v. 41, p. 1-8, 2018.

COELHO, Guilherme Rabelo *et al.* Caracterização química e avaliação da atividade antiviral da fase aquosa do extrato da própolis de *Scaptotrigona postica*. 2014.

COELHO, Joana Patrícia Mendes. **Identificação e quantificação de compostos fenólicos em própolis da região sul do Brasil. Avaliação da atividade antioxidante por técnicas espectroscópicas e eletroquímicas.** 2013.

Chin AL, Vicente AF, Lourenço O. Consumo de «produtos naturais e suplementos alimentares numa Unidade de Saúde Familiar: estudo exploratório. *Rev Port Med Geral Fam.* 2019.

DA CRUZ, Fernanda Baldomir *et al.* Avaliação da atividade anti-inflamatória de própolis de abelha *Apis mellifera*: uma revisão. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e250101421817-e250101421817, 2021.

DE GOIS, Bárbara Paixão *et al.* Suplementação e alimentação adequada no contexto atual da pandemia causada pela Covid-19. **DESAFIOS-Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 7, n. Especial-3, p. 89-96, 2020.

DE QUEIROZ, Ana Paula Marques *et al.* ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS: UMA REVISÃO. **Revista Ciência (In) Cena**, v. 1, n. 13, 2021.

FAO - ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA ALIMENTAÇÃO E AGRICULTURA. Faostat. 2019.

FEITOSA, Ankilma do Nascimento Andrade *et al.* PRODUTOS APÍCOLAS E SAÚDE HUMANA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA: BEE PRODUCTS AND HUMAN HEALTH: AN INTEGRATIVE REVIEW. **Brazilian Journal of Production Engineering-BJPE**, p. 34-44, 2020.

FERREIRA, Joselena Mendonça; NEGRI, Giuseppina. Composição química e atividade biológica das própolis brasileiras: verde e vermelha. **ACTA Apicola Brasilica**, v. 6, n. 1, p. 06-15, 2018.

FIORINI, Ana C. *et al.* Antiviral activity of Brazilian green propolis extract against SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-Coronavirus 2) infection: case report and review. **Clinics**, v. 76, 2021.

FORTE, Gabriele Carra; HENNEMANN, Maria Luiza; DALCIN, Paulo de Tarso Roth. Controle da asma, função pulmonar, estado nutricional e qualidade de vida relacionada à saúde: diferenças entre homens e mulheres adultos com asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, p. 273-278, 2018.

GONÇALVES, Juliane. As propriedades farmacológicas da própolis e seus benefícios para a saúde humana. 2019.

GÜLER, H. I. *et al.* An investigation of ethanolic propolis extracts: Their potential inhibitor properties against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by Molecular Docking Study. **ScienceOpen Preprints**, v. 10, 2020.

GILANI, Anwarul Hassan *et al.* Estudos etnofarmacológicos sobre atividades antiespasmódicas e antiplaquetárias da *Ficus carica*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 119, n. 1, p. 1-5, 2008.

H ELWAKIL, Bassma *et al.* Potential anti-COVID-19 activity of Egyptian propolis using computational modeling. **Future Virology**, v. 16, n. 2, p. 107-116, 2021.

HUSSAIN, Fariha *et al.* Identification of hypotensive biofunctional compounds of *Coriandrum sativum* and evaluation of their angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition potential. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2018, 2018.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Pesquisa pecuária municipal. IBGE (2021).

JOSHIPURA, Kaumudi J. *et al.* The effect of fruit and vegetable intake on risk for coronary heart disease. **Annals of internal medicine**, v. 134, n. 12, p. 1106-1114, 2001.

KHAYRANI, Apriliana Cahya et al. Evaluating the potency of Sulawesi propolis compounds as ACE-2 inhibitors through molecular docking for COVID-19 drug discovery preliminary study. **Journal of King Saud University-Science**, v. 33, n. 2, p. 101297, 2021.

KHAYYAL, M. T. *et al.* A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. **Fundamental & clinical pharmacology**, v. 17, n. 1, p. 93-102, 2003.

KOSARI, Morteza et al. The effect of propolis plus Hyoscyamus niger L. methanolic extract on clinical symptoms in patients with acute respiratory syndrome suspected to COVID-19: A clinical trial. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 7, p. 4000-4006, 2021.

KRIS-ETHERTON, Penny M.; KEEN, Carl L. Evidence that the antioxidant flavonoids in tea and cocoa are beneficial for cardiovascular health. **Current opinion in lipidology**, v. 13, n. 1, p. 41-49, 2002.

KWON, Min Jung *et al.* Antiviral effects and possible mechanisms of action of constituents from Brazilian propolis and related compounds. **Journal of Apicultural Research**, v. 59, n. 4, p. 413-425, 2020.

MARIANO, Juliano Souza. Extração e caracterização de dois tipos de própolis: verde (mineira) e vermelha (alagoana). 2014.

MARUYAMA, Hiroe *et al.* Antihypertensive effects of flavonoids isolated from brazilian green propolis in spontaneously hypertensive rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 7, p. 1244-1250, 2009.

MATOSO, Leonardo Magela Lopes; MATOSO, Mônica Betânia Lopes. Extrato de Própolis no Combate ao COVID-19: um Relato de Experiência em Nível da Atenção Básica em Saúde. **Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 25, n. 1, p. 85-94, 2021.

MISHIMA, Satoshi *et al.* Antihypertensive effects of Brazilian propolis: identification of caffeoylquinic acids as constituents involved in the hypotension in spontaneously hypertensive rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, n. 10, p. 1909-1914, 2005.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2015.

MUHAMMAD, Michael *et al.* Reflections on researcher identity and power: The impact of positionality on community based participatory research (CBPR) processes and outcomes. **Critical sociology**, v. 41, n. 7-8, p. 1045-1063, 2015.

NGUYEN, Thi Thanh Hanh *et al.* Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. **Biotechnology letters**, v. 34, n. 5, p. 831-838, 2012.

NUNES, Danielle Devequi Gomes *et al.* **Composição química e atividade biológica antimicrobiana e leishmanicida de extratos de própolis obtidos pelo método convencional ou por extração supercrítica.** 2019.

- OPHORI, E. A.; ERIAGBONYE, B. N.; UGBODAGA, P. Antimicrobial activity of propolis against *Streptococcus mutans*. **African Journal of Biotechnology**, v. 9, n. 31, p. 4966-4969, 2010.
- PASTICK, Katelyn A. *et al.* Hydroxychloroquine and chloroquine for treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). In: **Open forum infectious diseases**. US: Oxford University Press, 2020.
- PEGORARO, Adhemar *et al.* Aspectos práticos e técnicos da apicultura no Sul do Brasil. 2017.
- PEREIRA, Daniel Santiago *et al.* Histórico e principais usos da própolis apícola. **Embrapa Amazônia Oriental-Artigo em periódico indexado (ALICE)**, 2015.
- REFAAT, Hesham *et al.* Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. **International journal of pharmaceutics**, v. 592, p. 120028, 2021.
- SHALDAM, Moataz A. *et al.* In silico screening of potent bioactive compounds from honeybee products against COVID-19 target enzymes. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, n. 30, p. 40507-40514, 2021.
- SAHLAN, Muhamad *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**, v. 33, n. 1, p. 101234, 2021.
- SILVA, Marília Lordêlo Cardoso *et al.* Compostos fenólicos, carotenóides e atividade antioxidante em produtos vegetais. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 31, n. 3, p. 669-681, 2010.
- SILVA, Karla Camyla Morais da *et al.* Os diferentes tipos de própolis e suas indicações: uma revisão da literatura. 2018.
- SILVEIRA, Marcelo Augusto Duarte *et al.* Efficacy of Brazilian green propolis (EPP-AF®) as an adjunct treatment for hospitalized COVID-19 patients: A randomized, controlled clinical trial. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 138, p. 111526, 2021.
- SIMONETTI, Erica Ribeiro de Sousa; KAMIMURA, Quésia Postigo. As políticas públicas direcionadas ao desenvolvimento de arranjos produtivos locais. 2017.
- SOUZA, Marcela Tavares de; SILVA, Michelly Dias da; CARVALHO, Rachel de. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.
- SOUZA, Luan Santos. Influência da composição da paisagem na estruturação da assembléia de abelhas e na polinização do maracujá. 2021.
- TORRACO, Richard J. Redação de resenhas integrativas de literatura: Diretrizes e exemplos. **Revisão do desenvolvimento de recursos humanos**, v. 4, n. 3, p. 356-367, 2005.

VELAVAN, Thirumalaisamy P.; MEYER, Christian G. A epidemia COVID-19. **Medicina tropical & saúde internacional**, v. 25, n. 3, p. 278, 2020.

VIDAL, Maria de Fátima. Mel natural: cenário mundial e situação da produção na área de atuação do BNB. 2021.

WANG, Qian *et al.* Extrato flavonoide da própolis inibe a fibrose cardíaca desencadeada pelo infarto do miocárdio através da regulação do SIRT1. **Medicina Complementar e Alternativa Baseada em Evidências**, v. 2018, 2018.

Anexo A – Protocolo para análise e síntese dos artigos.

1. Identificação

- a) Base de dados encontrada
- a) Título do trabalho
- b) Local
- c) Ano de publicação

2. Características metodológicas do estudo

- a) Tipo de estudo
- b) Objetivo ou questão norteadora
- c) Amostra estudada
- d) Tratamento dos dados

3. Resultados

- a) Análise
- b) Implicações: as conclusões são justificadas com base nos resultados? Quais as recomendações dos autores

Quadro resumo – Análise e Síntese dos Artigos

Título da pesquisa	Autores	Tipo de publicação/Ano	Metodologia
Objetivos		Resultados	Conclusão/Recomendações