

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/353435013>

PROPOLIS –UM ALIADO IMPORTANTE CONTRA COVID–19

Article · May 2021

CITATIONS

0

READS

212

4 authors, including:



[Marcelo Augusto Duarte Silveira](#)

Hospital São Rafael

22 PUBLICATIONS 105 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[Jose Capcha](#)

University of Miami

21 PUBLICATIONS 200 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



[David De Jong](#)

Ribeirao Preto School of Medicine University of Sao Paulo

100 PUBLICATIONS 3,171 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Synthetic apolipoprotein A-I mimetic peptide 4F protects hearts and kidneys after myocardial infarction [View project](#)



Africanized bee management techniques [View project](#)

PRÓPOLIS - UM ALIADO IMPORTANTE CONTRA COVID-19

Andresa Aparecida Berretta Ph.D.¹, Marcelo Augusto Duarte Silveira MD., Ph.D.², José Manuel Córdor Capcha Ph.D.³, David De Jong Ph.D.⁴

¹Departamento de Pesquisa, Desenvolvimento, e Inovação, Apis Flora Indl. Coml. Ltda, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. andresa.berretta@apisflora.com.br -

²Instituto D'Or para Pesquisa e Educação (IDOR), Hospital São Rafael, Salvador, Brasil. marceloadsilveira@gmail.com - ³Interdisciplinary Stem Cell Institute at Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Florida, United States.

jmcondor@med.miami.edu - ⁴Departamento de Genética, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil. ddjong@fmrp.usp.br

Evidências que própolis pode ser um aliado para reduzir o impacto de COVID-19.

Própolis:

Tem propriedades antivirais.

Pode bloquear a interação do vírus com os receptores de entrada nas células.

Melhora a resposta imune contra infecções.

Reduz a resposta inflamatória excessiva que compromete os pulmões e outros órgãos.

Ajuda aliviar os sintomas de comorbidades associados com alto grau de mortalidade em pacientes com COVID-19.

É seguro e barato, amplamente disponível (sem receita), e pode ser consumido com facilidade como extrato diluído em água, como spray bucal ou em capsulas.

Foi demonstrado como seguro e eficaz em testes clínicos para tratar doença renal (problema comum que aparece em pacientes hospitalizados com COVID-19).

Reduziu os sintomas e o tempo de hospitalização de pacientes com COVID-19 (com nível moderado a severo de danos pulmonares) em um ensaio clínico.

Por que considerar própolis para tratar COVID-19?

Produtos feitos com própolis, especialmente extratos e sprays bucais, estão em quase todas as farmácias no Brasil e são bastante reconhecidos como aliado para a saúde pelo público. A demanda para estes produtos tem aumentado muito por causa da pandemia de COVID-19. Este aumento recente de procura para a própolis afetou também as exportações, especialmente para os países Asiáticos, incluindo China, Coreia do Sul e Japão. A Coreia até mudou a legislação envolvendo alimentos funcionais em março deste ano, para facilitar o registro de novos produtos feitos com própolis. Atualmente, há muitas pesquisas explorando possíveis remédios e entre as muitas alternativas, própolis e os seus componentes têm tido destaque como alternativa promissora. Entretanto, embora saibamos que a própolis tem efeitos importantes para a saúde das pessoas, os mecanismos exatos envolvidos ainda precisam ser esclarecidos no caso dessa nova doença; entretanto,



Figura 1. Abelha no alecrim do campo (*Baccharis dracunculifolia*).

importantes dados "in silico" e "in vitro" já sinalizam para os caminhos envolvidos, e dados clínicos já despontam com resultados impactantes.

O que é própolis e porque tem propriedades medicinais.

As plantas, através de um longo processo de evolução, desenvolveram substâncias bioativas que permitem que as mesmas sobrevivam o ataque de inimigos, incluindo insetos e microrganismos patogênicos. Estas substâncias podem ser parte integral da planta, ou serem produzidas como exsudatos em resposta a ataque de um inseto ou patógeno. Muitos dos medicamentos que usamos atualmente são derivados de plantas e o homem continuamente explora as plantas para novas opções. As abelhas aproveitam estas qualidades, escolhendo e coletando materiais das plantas que tem os melhores teores de substâncias bioativas. Elas manipulam estas resinas e pedaços da planta, adicionando enzimas e outras substâncias próprias, para produzir a própolis. A própolis serve para proteger a colônia das abelhas contra invasores, criando uma barreira física e

quimicamente ativa. As superfícies dentro da colmeia são "pintadas" com própolis para manter um ambiente saudável, e essa substância é usada também como um "cimento" para vedar as frestas das caixas. O homem descobriu as propriedades de própolis há muito tempo, como foi recordado em várias culturas antigas, incluindo no Egito, mais de 3.000 anos atrás, e o seu uso tem continuado até hoje.

Estratégias para confrontar a pandemia de COVID-19 – Prevenção, Resistência e Tolerância

Prevenção seria tudo que podemos fazer para evitar o contágio, incluindo quarentenas, distanciamento social, máscaras, limpeza, testagem para infecção e o rastreamento de contatos. Medidas de prevenção tem sido a principal ferramenta usada mundialmente para controlar a pandemia de COVID-19. Infelizmente, apesar das medidas drásticas para tentar conter esta pandemia, as taxas de infecção e a mortalidade continuam altas. Além disso, no caso de uma pandemia, o risco alto continua até uma grande porcentagem da população já ter sido infectada ou vacinada.



Figura 2. Abelhas forrageando no alecrim do campo para coletar resinas e pedaços da planta para produzir própolis verde (um dos 12 tipos de própolis reconhecidos no Brasil).

Resistência envolve fatores que interferem com o processo de infecção e multiplicação do vírus, incluindo se manter saudável com o sistema imunológico funcionando plenamente. Outras medidas incluem tratamentos que possam bloquear ou de algum modo interferir com a replicação do vírus depois da pessoa ser infectada.

Tolerância a uma doença seria conseguir conviver com a infecção com o mínimo de impacto sobre o corpo, eventualmente superando a doença. No caso de COVID-19, em uma fração grande das pessoas infectadas, a tolerância tem sido insuficiente para evitar sérios danos, sequelas e muitas mortes.

Própolis pode ajudar com resistência e tolerância?

Própolis tem muitas características com potencial para ajudar a aumentar a resistência contra o vírus SARS-CoV-2 e a tolerância contra a doença COVID-19. Entretanto, para determinar se vale a pena explorar própolis como um aliado contra esta pandemia, avaliamos as evidências.

Própolis pode aumentar a resistência contra infecção com SARS-CoV-2

Para invadir uma célula do corpo, o vírus SARS-CoV-2 se liga a um receptor chamado ACE2 (enzima conversora da angiotensina 2). Pesquisas in silico tem mostrado que vários componentes de própolis teriam uma forte ligação com o ACE2, que pode interferir com a ligação de uma proteína de superfície do vírus, chamado "Spike Protein", com a ACE2 humano, ou seja, se o vírus precisa se ligar a essa proteína para invadir as células humanas, uma vez que compostos da própolis "ocupam" esse lugar, reduz-se a chance do vírus se "ancorar" nessa proteína e invadir as células. Esta evidência in silico já foi reforçada com pesquisas in vitro realizadas em laboratório. Uma outra proteína importante para a ligação do vírus à superfície da célula hospedeira é a protease transmembranar serina 2, uma enzima que é codificada pelo gene TMPRSS2, conhecida pela importância em vários tipos de câncer. A própolis também tem a propriedade de reduzir a expressão de TMPRSS2, que por sua vez consegue diminuir a capacidade do



Figura 3. Espaço entre as caixas, onde as abelhas constroem fitas de própolis.

vírus de invadir a célula. Em resumo, o vírus se ancora na ACE2 e interage com a enzima expressa pelo TMPRSS2 para poder infectar as células humanas e causar a doença. Alguns compostos presentes na própolis interagem com a ACE2, reduzindo potencialmente a interação do vírus com esse receptor, e inibindo a expressão da enzima codificada por TMPRSS2, ou seja, atua nas duas "chaves" principais de entrada nas células, reduzindo assim as chances da invasão do vírus nas células.

Um outro fator envolvendo uma possível atividade de resistência contra o vírus SARS-CoV-2 é que vários componentes de própolis têm demonstrado propriedades antivirais em diversas doenças em modelos animais, incluindo gripe, herpes, HIV, pólio, adenovírus, rotavírus e vários tipos de coronavírus. No caso de herpes, estudos clínicos em humanos têm demonstrado eficácia, reduzindo a infecção.

A própolis pode aumentar a tolerância a COVID-19

Diferente da gripe, resfriado e todas as outras doenças viróticas que têm infligido a humanidade em

tempos modernos, a doença COVID-19 tem causada grandes taxas de mortalidade em quase todo o mundo. Isto acontece porque a tolerância que temos a infecção pelo vírus é insuficiente para evitar maiores danos. Um dos fatores mais relevantes é que a infecção pelo vírus SARS-CoV-2 provoca um processo inflamatório exagerado, afetando principalmente o pulmão. Esta falta de tolerância é maior em várias comorbidades associadas com maior mortalidade em pacientes com COVID-19. Muitas destas condições consideradas de alto risco nesta pandemia também envolvem processos inflamatórios, incluindo diabetes, hipertensão, vários tipos de câncer, obesidade e doença renal crônica. Idosos, além de terem mais problemas com estas comorbidades, também tendem a ter um sistema imunológico comprometido, com baixa tolerância a doenças em geral.

Este processo inflamatório que lota as unidades de cuidados intensivos com pacientes é chamado de tempestade de citocinas. Citocinas são substâncias sinalizadores entre células. Embora essencial para a vida, o seu descontrole provoca



Figura 4. Coletando própolis no apiário.

complicações em várias doenças. Uma enzima quinase chamada PAK1 acaba sendo um importante mediador deste processo inflamatório exagerado provocado pelo COVID-19, resultando na superprodução de citocinas pro-inflamatórias, incluindo interleucina 6, interleucina 1 e fator de necrose de tumoral-alfa (IL-6, IL-1 e TNF- α), além de também estar envolvida na fibrose pulmonar e na desregulação da resposta imune. Vários estudos têm demonstrado que a própolis é um bloqueador natural de PAK1, reduzindo ou até evitando a expressão exagerada destas citocinas pro-inflamatórias. Uma pesquisa publicada recentemente sobre bloqueadores naturais de PAK1 como potenciais remédios para reduzir o impacto de COVID-19 apontou a própolis como uma das opções mais promissoras. Uma vez que a própolis bloqueia a PAK1, é capaz então de inibir o processo inflamatório exagerado, restabelecer as atividades imunológicas e impedir a continuidade dos danos pulmonares.

SARS-CoV-2 inibe a resposta imune do hospedeiro durante as fases iniciais de infecção, facilitando a

replicação do vírus. Entretanto, em fases avançadas da doença, o mesmo vírus provoca uma resposta imune exagerada que prejudica os pulmões e outros órgãos vitais. Diferente da maioria dos medicamentos imunossuppressores modernos que tem efeitos poderosos e bem específicos, a própolis tem propriedades que regulam imunossupressão nas fases iniciais da doença e em fases posteriores, evita uma resposta inflamatória exagerada pelo hospedeiro, protegendo contra danos que podem ser fatais. Isto é chamado de imunomodulação.

Entre os danos observados em casos graves de COVID-19, há trombozes e microtrombozes em muitos órgãos, especialmente no pulmão, que podem matar ou comprometer o paciente, as vezes com consequências graves afetando a capacidade respiratória mesmo depois de curado da virose. A própolis tem demonstrado propriedades anticoagulantes que poderiam proteger contra estes efeitos, sem o risco de propriedades anticoagulantes potentes, cujo uso tem sido evitado em pacientes com COVID-19 por causa de risco de efeitos colaterais.



Figura 5. Fitas de própolis verde que vem do campo.

Um remédio natural menos potente pode ser útil onde o equivalente moderno com mais potência pode não ser aconselhável.

O que limita o uso de própolis como medicamento?

Uma das críticas que limita o uso de própolis como remédio tem sido a variabilidade do produto. As propriedades podem variar de acordo com os tipos de plantas produzindo resinas em cada região. A própolis em diferentes países e em diferentes regiões de um país varia de acordo com a flora disponível. Somente considerando o Brasil, há pelo menos 12 diferentes tipos de própolis conhecidas. A mais famosa é a própolis verde, produzido pelas abelhas em regiões onde há a planta alecrim do campo (*Baccharis dracunculifolia*), principalmente no estado de Minas Gerais. Cada lote de própolis coletada para produzir extratos e outros produtos pode variar no conteúdo de substâncias bioativas, como compostos fenólicos e flavanóides e consequentemente nas propriedades biológicas. Embora quase todo tipo de própolis tem efeitos medicinais relevantes, a falta

de uniformidade tem inibido a aceitação e um uso mais difundido, especialmente no Brasil e Europa.

O investimento necessário para registrar um produto natural como medicamento é muito alto e não há garantia de exclusividade para poder recuperar o investimento realizado, limitando bastante as empresas que se interessam nesse desafio. Um exemplo é a própolis verde Brasileira, bastante valorizada no exterior para vários fins, incluindo o tratamento de câncer. Empresas na Ásia tem investigado os componentes mais ativos da própolis verde, sintetizando os componentes e registrando patentes para estes componentes. Entretanto, a mistura natural de componentes existentes na própolis, sem ser fracionado, tem numerosos efeitos importantes, frequentemente com efeitos sinérgicos que podem ser mais apropriados para combater os múltiplos efeitos nocivos de uma doença.

Própolis Padronizado

Em função da grande variabilidade de própolis, no Brasil foi desenvolvido um Extrato de Própolis Padronizado, denominado EPP-AF®, que possui padronização



Fig 6. Uma fita de própolis, mostrando os buracos que as abelhas deixam para passagem.

quanto aos compostos fenólicos e flavonoides totais, além de um “fingerprint” característico e reproduzível lote-a-lote que contempla os compostos ácido cafeico, ácido p-cumárico, cinâmico, aromadendrina, isosakuranetina e artepelin C, além da padronização quanto à atividade biológica. Na Europa, houve uma iniciativa semelhante para caracterizar uma própolis padronizada composta principalmente de uma própolis popular no Hemisfério Norte produzida pelas abelhas das substâncias que elas coletam dos brotos do arvore álamo (*Populus spp.*).

O Extrato de Própolis Padronizado produzido no Brasil passou por vários ensaios de atividade biológica, tendo demonstrado sua efi-

cácia e dosagens eficazes em modelos para atividade antimicrobiana frente a cepas de microrganismos gram positivos e gram negativos, atividade antiinflamatória, imunomoduladora e atividade anti-Candida. De maior relevância para a COVID-19 foram os resultados obtidos em modelo animal de atividade imunoreguladora e anti-inflamatória, mostrando o efeito da própolis na redução da produção das citocinas inflamatórias IL-6 e TNF- α , e aumento da citocina reguladora IL-1. Resultados obtidos em culturas de macrófagos também demonstraram que a própolis pode inibir o inflamassoma, uma via importante em doenças como artrite reumatoide, lúpus, outras doenças autoimunes,



Figura 7. Tanques de processamento de própolis da empresa Apis Flora, pioneiro entre centenas de empresas no Brasil que produzem produtos feitos com própolis para o mercado interno e externo.

e também para COVID-19.

Estudo de segurança clínico com o Extrato de Própolis Padronizado na dose diária de 375 a 500 mg/dia foi realizado com voluntários, sem evento adverso observado (dosagens equivalentes à 30 gotas 3 ou 4 vezes ao dia do extrato de própolis da Apis Flora(R), respectivamente, ou 4 ou 5 cápsulas de Propomax(R) cápsulas). Além disso, estudo para avaliação de interação medicamentosa foi realizado através do uso de “cocktail” para análise das principais enzimas metabolizadoras hepáticas (CYPs) e para a enzima de transporte PgP. Os resultados mostraram que o uso do Extrato de Própolis Padronizado é seguro e sem risco de interação medicamentosa conforme

os critérios estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. Finalmente, todos esses dados apresentados nos ajudam a validar nossa hipótese de que o uso da própolis nos pacientes acometidos pela COVID-19 pode minimizar efeitos patogênicos da doença.

Agradecimentos

Várias das pesquisas mencionadas neste texto e na revisão sobre própolis e COVID-19 (referência 2 a seguir) envolvendo os autores deste trabalho foram financiados pelo FAPESP, CAPES, FINEP, CNPq e Apis Flora. O desenvolvimento e testes feitos com o extrato de própolis padronizado (EPP-AF®) foram financiados pelo



TRADIÇÃO APÍCOLA DESDE 1920

ZOVARO COMERCIAL AGRO APIS LTDA.

- Cera bruta e alveolada
- Cera branqueada e colorida
- Materiais apícolas
- Velas de cera
- Produtos da abelha: Mel, Própolis, Geleia real, Pólen



R. Eugênio Berthi, 169 – Centro – Caieiras – SP – Caixa Postal 58
 CEP: 07700-970 – Tel: (11) 4605-2078 – 4445-1910 – Fax: (11) 4605-2067
 www.zovaro.com.br – E-mail: zovaro@zovaro.com.br – Facebook.com/zovaromel



Figura 8. Própolis em capsulas. Este produto foi usado em ensaios clínicos para doença renal crônica e para COVID-19, com benefícios para os pacientes.

FAPESP, FINEP, CNPq e Apis Flora. O ensaio clínico para COVID-19 no Hospital São Rafael em Salvador, Bahia, foi financiado pelo Apis Flora e pelo Instituto D'Or de Pesquisa e Ensino.

REFERENCIAS

Berretta AA, Nascimento AP, Bueno PC, Vaz MM, Marchetti JM. (2012). Propolis standardized extract (EPP-AF®), an innovative chemically and biologically reproducible pharmaceutical compound for treating wounds. *International Journal of Biological Sciences* 8: 512–521. <https://doi.org/10.7150/ijbs.3641> (Publicação explicando como é feito o extrato de própolis estandarizado que foi usado nos ensaios clínicos com COVID-19 e doença renal crônica).

Berretta AA, Silveira MAD, Córdor Capcha JM, De Jong D. (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease: Running title: Propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 131: 110622. <http://doi:10.1016/j.biopha.2020.110622>. (Uma revisão com 256 referências, demonstrando que a própolis promete como aliado contra COVID-19 – o artigo mais acessado no site da revista)

Silveira M, Teles F, Berretta AA, Sanches TR, Rodrigues CE, Seguro AC, Andrade L. (2019). Effects of Brazilian green propolis on proteinuria and renal function in patients with chronic kidney disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Nephrology* 20: 140. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1337-7> (Resultados de um ensaio clínico utilizando própolis para tratar doença renal crônica – reduziu proteinúria e melhorou a função renal).

O ensaio clínico - Bee-Covid: 124 pacientes hospitalizados com COVID – Própolis reduziu tempo no hospital e danos agudos no rim. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.08.20248932v1>

ne & Pharmacotherapy 131: 110622. <http://doi:10.1016/j.biopha.2020.110622>. (Uma revisão com 256 referências, demonstrando que a própolis promete como aliado contra COVID-19 – o artigo mais acessado no site da revista)



Figura 9. Parte do laboratório de análise e controle para produtos das abelhas em uma das fabricas do Apis Flora em Ribeirão Preto.

Outras publicações recentes sobre própolis e COVID-19:

Bachevski, D., Damevska, K., Simeonovski, V., & Dimova, M. (2020). Back to the basics: Propolis and COVID-19. *Dermatologic therapy*, 33(4): e13780. <https://doi.org/10.1111/dth.13780> (Revisão sobre o própolis, um remédio antigo com propriedades antivirais, e a possibilidade de agir como um inibidor do vírus SARS-CoV-2 no nicho orofaríngeo, para profilaxia ou terapia adjuvante).

Fiorini, A. C., Scorza, C. A., de Almeida, A., Fonseca, M., Finsterer, J., Fonseca, F., Scorza, F. A. (2021). Antiviral activity of Brazilian Green Propolis extract against SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus 2) infection: case report and review. *Clinics (Sao Paulo)* 76: e2357. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e2357>. (Caso clínico e revisão sobre própolis verde Brasileiro para COVID-19).

Lima, W. G., Brito, J., & da Cruz Nizer, W. S. (2020). Bee products as a source of promising therapeutic and chemoprophylaxis strategies against COVID-19 (SARS-CoV-2). *Phytotherapy Research: PTR*: 10.1002/ptr.6872. <https://doi.org/10.1002/ptr.6872> (Produtos das abelhas como um fonte promissor de terapias e quimioprofilaxia contra COVID-19).

Miryani, M., Soleimani, D., Dehghani, L. et al. (2020). The effect of propolis supplementation on clinical symptoms in patients with coronavirus (COVID-19): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 21: 996 <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04934-7> (Resumo sobre protocolo para um ensaio clínico que pretende determinar se o própolis como suplemento pode reduzir sintomas do COVID-19).

Sahlan, M., Irdiani, R., Flamandita, D., Aditama, R., Alfarraj, S., Ansari, M. J., Khayrani, A. C., Pratami, D. K., & Lischer, K. (2021). 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* 33(1): 101234. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2020.101234> (Análise molecular de componentes de própolis com a protease principal de SARS-CoV-2 em um estudo para descobrir drogas para COVID-19).

Scorza, C. A., Gonçalves, V. C., Scorza, F. A., Fiorini, A. C., de Almeida, A. G., Fonseca, M., & Finsterer, J. (2020). Propolis and coronavirus disease 2019 (COVID-19): Lessons from nature. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 41: 101227. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101227> (Potencial de própolis para COVID-19). ●



MENSAGEM DOCE

ASSOCIAÇÃO PAULISTA DE APICULTORES CRIADORES DE ABELHAS MELÍFICAS EUROPEIAS

NÚMERO 161

MAIO 2021

Própolis - Um Aliado Importante
Contra Covid-19

Tecnologia 4.0 para
Promoção da Polinização
Assistida e Inteligente



Abelhas
a serviço da agricultura