

Uso de própolis no tratamento e prevenção de mucosite oral em pacientes submetidos à radioterapia e/ou quimioterapia: revisão integrativa

Use of red propolis in the treatment and prevention of oral mucositis in patients undergoing radiotherapy and/or chemotherapy: an integrative literature review

Uso del propóleo rojo en el tratamiento y prevención de la mucositis oral en pacientes sometidos a radioterapia y/o quimioterapia: una revisión integradora de la literatura

Recebido: 04/04/2022 | Revisado: 12/04/2022 | Aceito: 20/04/2022 | Publicado: 24/04/2022

Maria Cícera Albuquerque Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1034-4117>

Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: mariaciceracerqueira2014@hotmail.com

Mariana Emanuely Albuquerque Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4149-3174>

Universidade Federal de Alagoas, Brasil

E-mail: marianaemanuely34@gmail.com

Erinaldo Rocha do Nascimento Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4065-7838>

Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: juniornascymeto@gmail.com

Maria Gabrielle do Carmo Aguiar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4545-2134>

Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: gabi.mgdc28@gmail.com

Daniel Calazans Medeiros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4409-526X>

Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: daniel.c.medeiros@hotmail.com

Camila da Silva Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1789-1623>

Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: millacardoso184@gmail.com

Sonia Maria Soares Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-171X>

Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: sonia.ferreira@cesmac.edu.br

José Marcos dos Santos Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4618-1500>

Centro Universitário CESMAC, Brasil

E-mail: jose_marcos_cbjr@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar o uso da própolis na prevenção e/ou tratamento da mucosite oral (MO) induzida por radioterapia (RT) ou quimioterapia (QT) em pacientes com câncer. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa, utilizando as bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed, no idioma inglês, publicados entre 2011 a 2021. Após a busca na literatura científica, foram selecionados sete estudos para análise sobre os benefícios terapêuticos da própolis na prevenção e/ou tratamento da MO induzido pela quimioterapia e/ou radioterapia. Resultados: Os estudos selecionados variam entre Revisões, Meta-Análises, Ensaios randomizados duplo-cego e estudos clínicos fase dois. A maioria dos artigos relatou efeito positivo da própolis no tratamento e/ou prevenção de úlceras orais aftosas recorrentes e de mucosites orais. Conclusão: O estudo concluiu que a própolis tem sido utilizada como intervenção em ensaios clínicos para a observação da sua eficácia na prevenção e/ou tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos ao tratamento antineoplásico, todavia, por falta de dados clínicos robustos não há protocolos padronizados e reconhecidos pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)*.

Palavras-chave: Mucosite oral; Própolis; Radioterapia; Quimioterapia; Antineoplásico; Ensino.

Abstract

Objective: To evaluate the use of propolis in the prevention and/or treatment of oral mucositis (OM) induced by radiotherapy or chemotherapy in cancer patients. **Methodology:** This is an integrative review, using the databases Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) and PubMed, published in English between 2011 and 2021. After searching the scientific literature, seven studies were selected for analysis of the therapeutic benefits of propolis in the prevention and/or treatment of chemotherapy and/or radiotherapy-induced OM. **Results:** The selected studies vary between Reviews, Meta-Analyses, double-blind randomized trials and phase two clinical studies. Most articles reported a positive effect of propolis in the treatment and/or prevention of recurrent oral aphthous ulcers and oral mucositis. **Conclusion:** The study concluded that propolis has been used as an intervention in clinical trials to observe its effectiveness in the prevention and/or treatment of oral mucositis in patients undergoing antineoplastic treatment, however, due to the lack of robust clinical data, there are no standardized and recognized protocols. by the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).

Keywords: Oral mucositis; Propolis; Radiotherapy; Chemotherapy; Antineoplastic; Teaching.

Resumen

Objetivo: Evaluar el uso del propóleo en la prevención y/o tratamiento de la mucositis oral (MO) inducida por radioterapia o quimioterapia en pacientes con cáncer. **Metodología:** Se trata de una revisión integradora, utilizando las bases de datos Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y PubMed, en inglés, publicados entre 2011 y 2021. Después de buscar en la literatura científica, se seleccionaron siete estudios para el análisis de los beneficios terapéuticos del propóleo en la prevención y/o tratamiento de la OM inducida por quimioterapia y/o radioterapia. **Resultados:** Los estudios seleccionados varían entre Revisiones, Meta-Análisis, ensayos aleatorizados doble ciego y estudios clínicos de fase dos. La mayoría de los artículos reportaron un efecto positivo del propóleo en el tratamiento y/o prevención de úlceras aftosas orales recurrentes y mucositis oral. **Conclusión:** El estudio concluyó que el propóleo ha sido utilizado como intervención en ensayos clínicos para observar su efectividad en la prevención y/o tratamiento de la mucositis oral en pacientes en tratamiento antineoplásico, sin embargo, debido a la falta de datos clínicos robustos, no existen estudios estandarizados y protocolos reconocidos por la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).

Palabras clave: Mucositis oral; Propóleos; Radioterapia; Quimioterapia; Antineoplásico; Enseñanza.

1. Introdução

A Mucosite Oral (MO) é uma condição debilitante em pacientes que passam procedimentos quimioterápicos e radioterápicos, principalmente naqueles com câncer de cabeça e pescoço. As estatísticas apontam que essa condição ocorre em quase todos os pacientes induzidos à radioterapia e entre 20% e 80% daqueles que passam pela quimioterapia. As principais manifestações clínicas vão desde o eritema à atrofia e/ou formação de úlcera na mucosa oral (Daugêlaité et al., 2019).

As lesões provocadas pela MO conduzem o paciente à dor e dificuldade de deglutir, em casos graves, o paciente é submetido à nutrição parenteral, dessa forma, sua qualidade de vida é altamente prejudicada. Dentre esses problemas que afetam o bem-estar biopsicossocial, pode-se considerar o prejuízo da dieta, da higiene bucal e a falta de interações sociais (Al-Rudayni et al., 2020). Outra consequência que a MO pode provocar é uma infecção local ou sistêmica devido o rompimento da barreira cutânea (Bel; Kasi, 2021).

Como melhores formas de tratamento e prevenção para a MO, alguns estudos apontam procedimentos como terapia a laser, higiene oral profissional e crioterapia (Daugêlaité et al., 2019). Também tem sido eficaz o uso da geleia real, do anti-inflamatório benzidamenina, dos agentes antimicrobianos, das pastilhas de *Lactobacillus brevis*, da suplementação de zinco e da própolis (Kusiak et al., 2020).

A própolis é uma matéria prima natural, produzida por abelhas *Apis mellifera* a partir da coleta de materiais vegetais como exsudatos, pólen e ceras (Reis et al., 2019). Sua composição química é variável, pois depende da biodiversidade local e da sua origem botânica, espécie vegetal preferencialmente visitada pelas abelhas para a coleta de material (Do Nascimento et al., 2019). A origem botânica da própolis vermelha brasileira (PVB) é a *Dalbergia ecastophyllum* (L.) Taub. (Fabaceae), localizada nas regiões de mangue do nordeste brasileiro e conhecida pelo seu exsudato vermelho (Daugusch et al., 2008). A própolis vermelha brasileira é encontrada no litoral dos estados do nordeste brasileiro, sendo Alagoas o principal produtor (Silva et al., 2018; Pontes,

2019) e a única própolis vermelha que possui registro de Indicação Geográfica no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI-Brasil) (Freires et al., 2016).

O potencial biológico da própolis vermelha brasileira tem sido demonstrado na literatura onde lhe são atribuídas as atividades antimicrobiana, cicatrizante, antioxidante, fotoprotetora (Batista et al., 2018), antinociceptiva, anti-inflamatória (Corrêa et al., 2017) e antitumoral. Essas atividades ocorrem em função de metabólitos secundários presentes na composição da própolis mas que são provenientes de sua origem botânica, dentre eles isoflavonoides (formononetina, biochanina A, daidzeína, genisteína), chalconas (isoliquiritigenina), pterocarpanos (medicarpina e 3- hidróxi-8,9dimetoxipterocarpano), dos flavonoides (liquiritigenina, quercetina e crisina), ácido fenólicos (ácido gálico, ferúlico, *p*-cumárico) (Reis et al., 2019) e benzofenonas (E, B) (Do Nascimento et al., 2019). Por conta de seu potencial biológico, a PVB vem sendo aplicada no desenvolvimento tecnológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e odontológicos tais como enxaguatórios bucais (Oliveira et al., 2017), microencapsulados (Almeida et al., 2017), adesivos odontológicos (Porto et al., 2021), resinas odontológicas (Oliveira et al., 2021), gel oral (González-Serrano et al., 2021) e irrigante endodôntico (Parolia et al., 2021). Dessa forma, o objetivo desse trabalho foi avaliar o uso da própolis vermelha na prevenção e/ou tratamento da mucosite oral (MO) induzida por radioterapia ou quimioterapia em pacientes com câncer.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura onde as bases Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed foram utilizadas para o levantamento de trabalhos científicos publicados sobre o tema e no período de 2011 a 2021. Foram utilizados descritores em ciências da saúde (DeCS) e combinados por meio de operadores booleanos OR e/ou AND para a construção de estratégias de buscas adaptadas para cada base de dados selecionada.

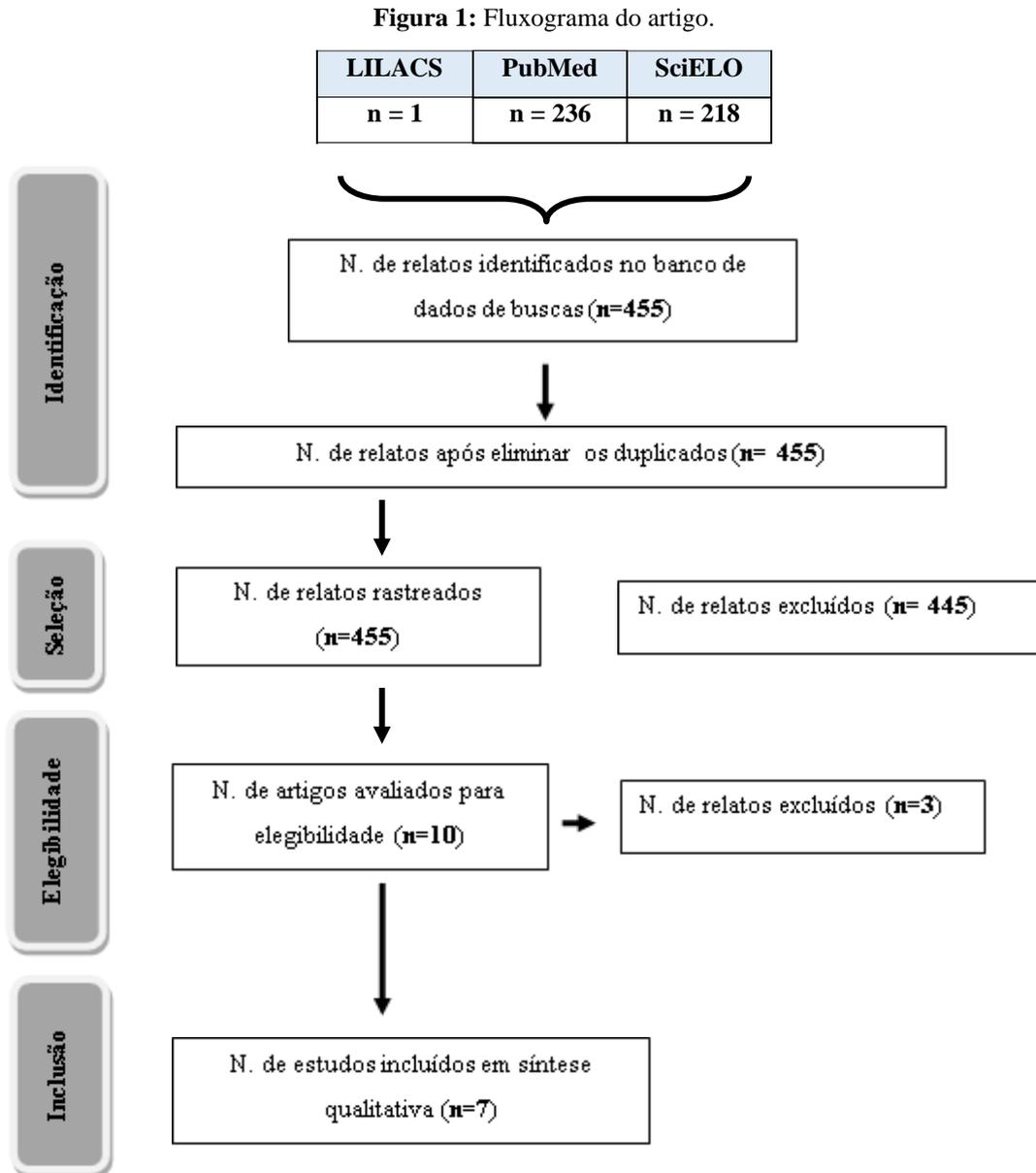
Foi utilizada a seguinte estratégia de busca para a base LILACS: (mh:(Antineoplastic Agents)) OR (Antineoplastic Agents) OR (Chemotherapy) OR (Radiotherapy) OR (mh:(Head and Neck Neoplasms)) OR (Head and Neck Neoplasms) AND (mh:(Propolis)) OR (Propolis) AND (Oral mucositis) OR (Stomatitis) OR (mh:(Stomatitis)). Na SciELO utilizou-se a seguinte estratégia de busca: (Antineoplastic Agents) OR (Chemotherapy) OR (Radiotherapy) OR (Head and Neck Neoplasms) AND (Propolis) OR (Oral mucositis) OR (Stomatitis). E na PubMed foi empregada a estratégia de busca: ((propolis [MeSH Terms]) AND (oral cancer [MeSH Terms])) OR ((propolis [MeSH Terms])) AND (Chemotherapy [MeSH Terms]) OR ((propolis[MeSH Terms]) AND (mouth cancer[MeSH Terms])) OR ((propolis[MeSH Terms]) AND (oral mucositis[MeSH Terms])).

Os critérios de inclusão deste estudo foram: estudos do tipo ensaio clínico ou ensaio clínico randomizado controlado ou revisões sistemáticas, publicados entre 2011 e 2021 no idioma inglês ou português ou espanhol. Para serem incluídos os artigos deveriam abordar sobre o uso da própolis vermelha no tratamento e/ou prevenção da MO em pacientes submetidos à quimioterapia e/ou radioterapia, conforme estratégia *PICO* (*Patient, Intervention, Comparison and Outcome*) delimitada.

As buscas foram realizadas de forma simultânea por dois pesquisadores independentes com a utilização das mesmas bases e das respectivas estratégias de busca previamente delimitadas para evitar vieses na seleção dos artigos. A coleta dos dados ocorreu entre os meses de novembro e dezembro de 2021 com a utilização do Instrumento de Ursi (Ursi & Galvão, 2006), adaptado pelos autores, a partir do qual foram extraídas as seguintes informações: autor, ano, tipo de estudo, nível de evidência (conforme *The Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence*), população estudada, intervenção e resultados.

3. Resultados e Discussão

Inicialmente, foram recuperadas 455 publicações indexadas às bases de dados. Após concluídas todas as etapas de seleção, foram incluídos 7 artigos no estudo, conforme detalhado na Figura 1. Dentre os estudos incluídos foram 1 metanálise de ensaios clínicos randomizados (nível 1A) e 6 ensaios clínicos randomizados (nível 1B), conforme apresentado da Tabela 1.



Fonte: Autores (2022).

Tabela 1: Síntese dos artigos incluídos na revisão integrativa destacando as informações sobre autor, ano, tipo de estudo, nível de evidência, população estudada, intervenção e resultados.

Autor (Ano)	Tipo de Estudo / Nível de evidência	Código	População Estudada	Intervenção	Resultados
Kuo et al. (2018)	Metanálise de ensaios clínicos randomizados / 1A	A1	Pacientes oncológicos que receberam quimioterapia e/ou radioterapia	Uso de enxaguatório bucal de própolis no tratamento da MO grave.	Foi observado que em ensaios clínicos randomizados de alta qualidade (escala Jadad 3,6) a incidência de mucosite oral severa após RT ou QT no grupo controle foi duas vezes maior que no grupo experimental. Observou-se que o uso de enxaguatório de própolis, amifostina e laser terapia de baixa intensidade apresentaram eficácia semelhante em relação à atenuação da mucosite oral grave em pacientes que receberam RT ou QT.
Marucci et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado duplo cego / 1B	A2	Pacientes com carcinoma espinocelular da cavidade oral, faringe ou laringe, comprovado por biópsia.	Uso de enxaguatório bucal de base aquosa (Faringel; Cadigroup, Itália) contendo própolis, aloe vera, calêndula e camomila <i>versus</i> placebo na prevenção da MO aguda induzida por QT e/ou RT.	Não houve diferença significativa na prevalência de mucosite oral entre os grupos experimental e controle. O enxaguatório bucal contendo extratos naturais foi considerado ineficaz na prevenção de mucosite grau 3.
Piredda et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado controlado / 1B	A3	Pacientes com câncer de mama estágio 0 a III que fizeram tratamento com doxorubicina e ciclofosfamida.	O grupo experimental recebeu administração de cápsulas com 80 mg de extrato seco de própolis divididos em 2 a 3 vezes/dia entre as refeições (na razão de 8 a 10 mg de própolis/kg/dia) mais bochechos com bicarbonato de sódio três vezes ao dia. O grupo controle submeteu-se a bochechos com bicarbonato de sódio três vezes ao dia.	Nenhum paciente do grupo experimental (0 %) desenvolveu MO de grau superior ao G1 (> G1) durante o primeiro ciclo de quimioterapia. Já no grupo controle, foi observado incidência de MO > G1 durante o primeiro ciclo em 5 pacientes (16,6 %). A incidência de MO > G1 durante os ciclos 2 a 8 não foram significativamente diferentes entre os grupos experimental e controle.
Akhavan-Karbassi et al. (2016)	Ensaio clínico duplo cego randomizado controlado / 1B	A4	Pacientes com câncer de cabeça e pescoço e em quimioterapia com diferentes regimes citotóxicos	O grupo experimental fez uso de Enxaguatório bucal com própolis (30%) enquanto o grupo controle recebeu placebo de Enxaguatório (água estéril com aditivos permitidos).	Os resultados mostraram que os escores das variáveis eritema, ferida, e mucosite melhoraram foram zerados em sete dias do estudo para o grupo experimental, enquanto no grupo controle os escores de ferida e MO foram diminuídos em 7 dias.
Abdulrhman et al. (2012)	Ensaio clínico controlado randomizado / 1B	A5	Pacientes com leucemia linfoblástica aguda e mucosite oral graus 2 e 3	O estudo contou com dois grupos experimentais onde o primeiro recebeu aplicação tópica e mel (0,5 g/kg – máximo de 15 g, aplicado 3 vezes ao dia por 10 dias) e o segundo recebeu aplicação tópica de uma mistura de mel, extrato de própolis e cera de abelha (HOPE - 4:2:1) (0,25 g/kg – máximo de 5 g, aplicado 3 vezes ao dia por 10 dias. O grupo controle recebeu aplicação tópica de gel de benzocaina a 7,5 % 3 vezes ao dia por 10 dias.	O tempo de recuperação na MO de grau 2 foi significativamente mais rápida no grupo de mel (3,6 dias) em comparação com HOPE (4,2 dias) ou controle 4,6 dias). Na mucosite grau 3, o tempo de recuperação não apresentou diferença significativa entre o uso de mel e de HOPE (5,4 – 5,8 dias), porém foi significativamente mais rápida em comparação com o controle (8,6 dias).
Noronha et al. (2014)	Ensaio clínico randomizado controlado fase II / 1B	A6	Pacientes com carcinoma espinocelular com indicação de radioterapia associado ou não à quimioterapia	Uso de 10 g de gel mucoadesivo contendo própolis a 5,0 % (p/v) três vezes ao dia, iniciando a intervenção um dia antes da RT e finalizando 2 semanas após a última sessão de RT.	88,33 % dos pacientes que receberam a intervenção não desenvolveram MO. 8,33 % dos pacientes apresentaram MO grau 1 e 8,33 % dos pacientes desencadearam MO grau 2. Nenhum dos pacientes interrompeu a ingestão de alimentos e nenhuma dor foi relatada durante o estudo.
Tomažević & Jazbec (2013)	Ensaio clínico duplo-cego randomizado e	A7	Pacientes pediátricos em quimioterapia	O Grupo experimental recebeu 380 mg de própolis duas vezes por dia (n = 19) e grupo placebo (n = 21).	MO grave foi observada em 42% e 48% dos pacientes no grupo própolis e placebo, respectivamente. Os autores concluíram que o uso de própolis no

controlado (placebo)/ 1B	Os pacientes foram apresentados a um protocolo unificado de higiene bucal e solicitados a aplicar própolis ou placebo na mucosa vestibular duas vezes ao dia. A mucosa oral foi avaliada com o OAG duas vezes por semana quando os pacientes estavam internados.	tratamento da MO grave não é recomendada.
--------------------------	--	---

MO – Mucosite Oral; G1 – Grau 1 = Sintomas leves; intervenção não indicada; CTCAE – *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; HOPE – honey, olive oil–propolis extract, and beeswax; OAG – *Oral Assessment Guide*. Fonte: Autores (2022).

Dentre os estudos selecionados nesta revisão, cinco deles (A1, A3, A4, A5 e A6) demonstraram que a própolis foi eficaz, oferece uma boa tolerância ao paciente oncológico, promove uma melhora expressiva do eritema, das lesões ulcerativas, da deglutição, alívio da dor, além de propiciar uma redução no tempo de recuperação da MO grau 2 e prevenir o surgimento de MO grau 1. Nesta mesma perspectiva, um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo agrupou 30 participantes e os dividiu paritariamente em dois grupos que receberam a própolis ou o enxaguatório bucal placebo. Os pacientes foram orientados a enxaguar a boca com 15 mL três vezes ao dia durante quatro semanas, a fim de avaliar a gravidade da MO e da disfagia. A disfagia foi relatada como escore leve no grupo própolis apenas na quarta semana, o que é significativo em relação ao grupo placebo ($p = 0,01$). Não houve nenhum efeito adverso grave relacionado à própolis ou placebo durante o estudo, isto sugere que o bochecho de própolis foi eficaz e seguro para o alívio da MO e disfagia em pacientes sob radioterapia de cabeça e pescoço (Dastan et al., 2020).

O estudo *in vivo* pré-clínico de Motallebnejad et al. (2014) também apontou a eficácia da própolis, onde vinte e um ratos albinos foram submetidos a injeções de soro fisiológico ou injeção de própolis durante 3 dias, sendo posteriormente expostos à radiação gama e tiveram suas glândulas parótidas examinadas, histologicamente. Foi evidenciado que a própolis tem efeitos protetores sobre a função das glândulas salivares em modelos animais, enquanto não preveniu alterações histológicas induzidas pela radiação nos tecidos. Mais investigações são necessárias para elucidar os mecanismos de ação da própolis, visto que ela pode ser útil na redução da xerostomia devido à radiação para as glândulas salivares e pode ser indispensável para pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Nesse contexto, estudo de Guler et al. (2022) investigou-se o efeito da aplicação sistêmica de própolis na mucosa oral, em ratos expostos à radiação. Sete ratos estavam no grupo controle e 30 ratos no grupo experimental, sendo formado os seguintes grupos: Grupo 1, a radioterapia (15 Gy) foi aplicada apenas na região da cabeça e pescoço; Grupo 2, a radioterapia (15 Gy) e administração sistêmica de 100 mg/kg/ml de própolis; Grupo 3, radioterapia (15 Gy) e administração sistêmica de 200 mg/kg/ml de própolis. O índice de mucosite oral (IMO) foi pontuado nos grupos controle e experimental. Marcadores pró-inflamatórios [interleucina-6 (IL-6), mieloperoxidase (MPO), fator de necrose tumoral- α (TNF- α)] marcadores de hipóxia [transportador de glicose-1 (GLUT-1), fator 1 α induzível por hipóxia (HIF- 1 α)] foram estudados histomorfologicamente. Verificou-se que o escore IMO foi significativamente diminuído nos grupos experimentais que receberam própolis sistêmica, especialmente no G3. Os marcadores pró-inflamatórios aumentaram significativamente apenas no grupo G1. Concluiu-se que a própolis sistêmica pode reduzir a MO aguda devido ao seu efeito anti-inflamatório (Guler et al., 2022).

Sabe-se que a MO é um agravo decorrente da terapia do câncer de cabeça e pescoço, mais especificamente um efeito adverso da quimioterapia e radioterapia o qual traz grandes desconfortos e prejuízos não só para a qualidade de vida do indivíduo, mas também para a continuidade do tratamento. Nessa busca incessante por maneiras de tratar e prevenir a MO durante o tratamento antineoplásico, já há no mercado alguns produtos, como enxaguante bucal não alcoólicos, crioterapia, anestésicos locais e analgésicos, no entanto, alguns desses tratamentos proporcionam apenas um alívio imediato, de modo que ainda há a

necessidade se expandir as opções de tratamento e prevenção de tal condição (Steinmann et al., 2021). Os dados conhecidos na literatura sobre a composição química da própolis vermelha, rica em isoflavonoides, flavonoides, chalconas, ácidos fenólicos, benzofenonas e terpenos, bem como sobre suas atividades biológicas como anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica e antibacteriana (Porto et al., 2021), a tornam uma matéria prima com potencial para o desenvolvimento de um medicamento para a prevenção e/ou tratamento complementar da MO.

Em contrapartida, os estudos (A2 e A7) observaram que a utilização da própolis não teve efeito significativo em relação à prevenção/tratamento da mucosite oral, principalmente, no seu estado mais grave. Ressalta-se, contudo, que o estudo A2 não avaliou o uso da própolis isoladamente, mas em uma solução comercial contendo também aloe vera, calêndula e camomila. Pulito et al. (2020) sinaliza que os achados clínicos não sustentam o uso do agente natural selecionado para prevenir a MO induzida por quimioterapia. Embora a própolis esteja sendo avaliada quanto ao seu uso no tratamento e prevenção da MO induzida por radioterapia e/ou quimioterapia, ainda não há evidências suficientes sobre sua eficácia em todos os estágios da MO. A necessidade de ensaios clínicos robustos que avaliem o uso de própolis na prevenção e/ou tratamento da mucosite oral induzida por RT ou QT e produzam evidências suficientes que possam servir de base para a prática clínica é apontada pelo grupo de estudo sobre mucosite da *Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)* (Yarom et al., 2020). Segundo este grupo de estudos da *MASCC*, não há um protocolo oficial para o uso de própolis na prevenção/tratamento da mucosite devido às evidências ainda insuficientes sobre o benefício desta aplicação (Yarom et al., 2020).

4. Conclusão

Foram identificados estudos científicos com o uso de própolis na prevenção/tratamento da mucosite oral em pacientes submetidos a quimioterapia e/ou radioterapia durante terapia antineoplásica. Apesar dos resultados promissores observados para esta aplicação da própolis, ainda não há um protocolo reconhecido e preconizado pela *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*.

Faz-se necessário a condução de ensaios clínicos mais robustos que possam dar evidências suficientes sobre o uso de formulações farmacêuticas à base de própolis como tratamento complementar para a mucosite oral em pacientes submetidos a tratamento antineoplásico de modo a servir para o estabelecimento de protocolo reconhecido internacionalmente.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Ministério da Saúde do Brasil (MS), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Secretaria de Estado da Saúde de Alagoas (SESAU/AL) e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Alagoas (FAPEAL) pelo fomento concedido ao projeto PPSUS código EFP_00023617, processo E:60030.0000000214/2021.

Referências

- Abbas Javadzadeh, B., Atessa, P., Arghavan, T., Seyed Amir, A., Mohsen Fathi, N., Zahra, D., & Azade, M. (2015). Preventing and therapeutic effect of propolis in radiotherapy induced mucositis of head and neck cancers: a triple-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Iran J Cancer Prev*, 8(5), e4019.
- Abdulrhman, M., Samir Elbarbary, N., Ahmed Amin, D., & Saeid Ebrahim, R. (2012). Honey and a mixture of honey, beeswax, and olive oil–propolis extract in treatment of chemotherapy-induced oral mucositis: a randomized controlled pilot study. *Pediatric hematology and oncology*, 29(3), 285-292.
- AkhavanKarbassi, M. H., Yazdi, M. F., Ahadian, H., & SadrAbad, M. J. (2016). Randomized doubleblind placebocontrolled trial of propolis for oral mucositis in patients receiving chemotherapy for head and neck cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(7), 3611-3614.
- Almeida, E. T. C., Da Silva, M. C. D., Oliveira, J. M. S., Kamiya, R. U., Arruda, R. E. S., Vieira, D. A., Silva, V. C., Escodro, P. B., Basílio-Júnior, I. D., Do Nascimento, T. G. (2017). Chemical and microbiological characterization of tinctures and microcapsules loaded with Brazilian red propolis extract. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 7(5), 280-287.
- Al-Rudayni, A. H. M., Gopinath, D., Maharajan, M. K., & Menon, R. K. (2020). Impact of oral mucositis on quality of life in patients undergoing oncological treatment: a systematic review. *Translational Cancer Research*, 9(4), 3126-3134.

- Batista, C. M., Alves, A. V. F., Queiroz, L. A., Lima, B. S., Araújo, A. A. S., de Albuquerque Júnior, R. L. C., & Cardoso, J. C. (2018). A atividade fotoprotetora e anti-inflamatória do extrato de própolis vermelha em ratos. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 180, 198-207.
- Bell, A., & Kasi, A. (2021). Oral Mucositis. *StatPearls [Internet]*.
- Corrêa, F. R. S., Schanuel, F. S., Moura-Nunes, N., Monte-Alto-Costa, A., & Daleprane, J. B. (2017). Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 86, 162-171.
- Crossetti, M. D. G. O. (2012). Revisão integrativa de pesquisa na enfermagem o rigor científico que lhe é exigido. *Revista gaúcha de enfermagem*, 33(2), 8-9.
- Da Cruz Campos, M. I., Campos, C. N., Corrêa, J. O. A., Aarestrup, F. M., & Aarestrup, B. J. V. (2021). Induced oral mucositis in Wistar rats treated with different drugs: Preventive potential in cytokine production. *Molecular and Clinical Oncology*, 14(6), 1-10.
- Dastan, F., Ameri, A., Dodge, S., Shishvan, H. H., Pirsalehi, A., & Abbasiazari, M. (2020). Efficacy and safety of propolis mouthwash in management of radiotherapy induced oral mucositis; A randomized, double blind clinical trial. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, 25(6), 969-973.
- Daugėlaitė, G., Užkuraitytė, K., Jagelavičienė, E., & Filipauskas, A. (2019). Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis. *Medicina*, 55(2), 25.
- Daugusch, A., Moraes, C. S., Fort, P., and Park, Y. K. (2008). Brazilian Red Propolis Chemical Composition and Botanical Origin. *Evid. Based Complement. Alternat Med.* 5, 435–441. doi:10.1093/ecam/nem057
- Do Nascimento, T. G., dos Santos Arruda, R. E., da Cruz Almeida, E. T., dos Santos Oliveira, J. M., Basílio-Júnior, I. D., Celerino de Moraes Porto, I. C., ... & Watson, D. G. (2019). Comprehensive multivariate correlations between climatic effect, metabolite-profile, antioxidant capacity and antibacterial activity of Brazilian red propolis metabolites during seasonal study. *Scientific reports*, 9(1), 1-16.
- Freires, I. A., de Alencar, S. M., and Rosalen, P. L. (2016). A Pharmacological Perspective on the Use of Brazilian Red Propolis and its Isolated Compounds against Human Diseases. *Eur. J. Med. Chem.* 110, 267–279. doi:10.1016/j.ejmech.2016.01.033.
- González-Serrano, J., López-Pintor, R. M., Serrano, J., Torres, J., Hernández, G., and Sanz, M. (2021). Short-term Efficacy of a Gel Containing Propolis Extract, Nanovitamin C and Nanovitamin E on Peri-Implant Mucositis: A DoubleBlind, Randomized, Clinical Trial. *J. Periodont Res.* 56, 897–906.
- Guler Avci, G., Erdim, I., Ozmen, Z. C., Gevrek, F., Colak, S., Demirsoy, M. S., & Bozkurt, H. (2022). The effect of systemic application of propolis on tongue damage and oral mucositis in rats exposed to radiation. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 279(2), 1043-1052.
- Hong, B. Y., Sobue, T., Choquette, L., Dupuy, A. K., Thompson, A., Burleson, J. A., ... & Diaz, P. I. (2019). Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis. *Microbiome*, 7(1), 1-18.
- Khurshid, Z., Naseem, M., Zafar, M. S., Najeeb, S., & Zohaib, S. (2017). Propolis: A natural biomaterial for dental and oral healthcare. *Journal of dental research, dental clinics, dental prospects*, 11(4), 265.
- Kuo, C. C., Wang, R. H., Wang, H. H., & Li, C. H. (2018). Meta-analysis of randomized controlled trials of the efficacy of propolis mouthwash in cancer therapy-induced oral mucositis. *Supportive Care in Cancer*, 26(12), 4001-4009.
- Kusiak, A., Jereczek-Fossa, B. A., Cichońska, D., & Alterio, D. (2020). Oncological-therapy related oral mucositis as an interdisciplinary problem—literature review. *International journal of environmental research and public health*, 17(7), 2464.
- Marucci, L., Farneti, A., Di Ridolfi, P., Pinnaro, P., Pellini, R., Giannarelli, D., ... & Sanguineti, G. (2017). Double-blind randomized phase III study comparing a mixture of natural agents versus placebo in the prevention of acute mucositis during chemoradiotherapy for head and neck cancer. *Head & Neck*, 39(9), 1761-1769.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine* 6(7): e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
- Motallebnejad, M., Abedi, S. M., Seyedmajidi, M., Moghadamnia, A. A., Ashrafpour, M., Salehi, M., ... & Ghorbani, A. (2014). Evaluation of protective effect of propolis on parotid salivary glands in gamma-irradiated rats. *The Journal of Contemporary Dental Practice*, 15(1), 8.
- Noronha, V., S Araujo, G., T Gomes, R., H Iwanaga, S., C Barbosa, M., N Abdo, E., ... & R Santos, V. Mucoadhesive propolis gel for prevention of radiation-induced oral mucositis. (2014). *Curr Clin Pharmacol*, 9(4), 359-364.
- Oliveira, J. M. S., Silveira Cavalcanti, T. F., de Souza, L. C., Celerino de Moraes Porto, I. C., Gomes do Nascimento, T., De Paiva e Silva Zanta, C. L., et al. (2017). Uso De Própolis No Desenvolvimento De Resinas Dentárias: Um Estudo Prospectivo. *Cp* 10, 285–299. doi:10.9771/cp.v10i2.20531.
- Oliveira, J. M. S., Cavalcanti, T. F. S., Leite, I. F., Dos Santos, D. M. R. C., Porto, I. C. C. M., De Aquino, F. L. T., Sonsin, A.F., Lins, R. M. L., Vitti, R. P., De Freitas, J. D., Barreto, E. O., Souza, S. T., Kamiya, R. U., Do Nascimento, T. G., Tonholo, J. Propolis in Oral Healthcare: Antibacterial Activity of a Composite Resin Enriched With Brazilian Red Propolis (2021). *Front. Pharmacol.* 12:787633.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372.
- Parolia, A., Kumar, H., Ramamurthy, S., Madheswaran, T., Davamani, F., Pichika, M. R., et al. (2021). Effect of Propolis Nanoparticles against Enterococcus faecalis Biofilm in the Root Canal. *Molecules* 26, 715.
- Pereira, I. M., Nascimento, J. D. S. G., Regino, D. D. S. G., Pires, F. C., do Nascimento, K. G., Siqueira, T. V., & Dalri, M. C. B. (2021). Modalidades e classificações da simulação como estratégia pedagógica em enfermagem: revisão integrativa. *Revista Eletrônica Acervo Enfermagem*, 14, e8829-e8829.

- Piredda, M., Facchinetti, G., Biagioli, V., Giannarelli, D., Armento, G., Tonini, G., & De Marinis, M. G. (2017). Propolis in the prevention of oral mucositis in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: A pilot randomised controlled trial. *European journal of cancer care*, 26(6), e12757.
- Pontes, M. L. (2019). Própolis vermelha no combate à infecções na cavidade bucal: uma realidade. *Journal of Infection Control*, 8(1).
- Porto, I. C. C. d. M., Rocha, A. B. d. B., Ferreira, I. I. S., de Barros, B. M., Ávila, E. C., da Silva, M. C., et al. (2021). Polyphenols and Brazilian Red Propolis Incorporated into a Total-Etching Adhesive System Help in Maintaining Bonding Durability. *Heliyon* 7, e06237.
- Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C. L., Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., & Strano, S. (2020). Oral mucositis: the hidden side of cancer therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 39(1), 1-15.
- Reis, J. H. D. O., Barreto, G. D. A., Cerqueira, J. C., Anjos, J. P. D., Andrade, L. N., Padilha, F. F., ... & Machado, B. A. S. (2019). Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound-assisted extraction. *PLoS one*, 14(7), e0219063.
- Severo, M. L. B., Thieme, S., Silveira, F. M., Tavares, R. P. M., Gonzaga, A. K. G., Zucolotto, S. M., ... & da Silveira, É. J. D. (2022). Comparative study of royal jelly, propolis, and photobiomodulation therapies in 5-fluorouracil-related oral mucositis in rats. *Supportive Care in Cancer*, 30(3), 2723-2734.
- Silva, F. R. G., Matias, T. M. S., Souza, L. I. O., Matos-Rocha, T. J., Fonseca, S. A., Mousinho, K. C., & Santos, A. F. (2018). Triagem fitoquímica e atividade antibacteriana, antifúngica, antioxidante e antitumoral in vitro da propólis vermelha de Alagoas. *Brazilian Journal of Biology*, 79, 452-459.
- Sonis, S. T. (2013). Oral mucositis in head and neck cancer: risk, biology, and management. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, 33(1), e236-e240.
- Steinmann, D., Babadağ Savaş, B., Felber, S., Joy, S., Mertens, I., Cramer, H., ... & Voiss, P. (2021). Nursing procedures for the prevention and treatment of mucositis induced by cancer therapies: clinical practice guideline based on an interdisciplinary consensus process and a systematic literature search. *Integrative cancer therapies*, 20, 1534735420940412.
- Tomažević, T., & Jazbec, J. (2013). A double blind randomised placebo controlled study of propolis (bee glue) effectiveness in the treatment of severe oral mucositis in chemotherapy treated children. *Complementary therapies in medicine*, 21(4), 306-312.
- Ursi, E. S., & Galvão, C. M. (2006). Perioperative prevention of skin injury: an integrative literature review. *Revista latino-americana de enfermagem*, 14(1), 124-131. doi:10.1590/S0104-11692006000100017.
- Yarom, N. et al. (2020). Systematic review of natural and miscellaneous agents, for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines — part 2: honey, herbal compounds, saliva stimulants, probiotics, and miscellaneous agents. *Supportive Care in Cancer*, 28, 2457–2472.