

Apiterapia aplicada ao tratamento de onicomicose: uma revisão crítica da literatura sobre própolis

Apitherapy applied to the treatment of onychomycosis: a critical review of the literature on propolis

Apiterapia aplicada al tratamiento de la onicomicosis: una revisión crítica de la literatura sobre própolis

Recebido: 13/09/2022 | Revisado: 29/09/2022 | Aceitado: 03/10/2022 | Publicado: 10/10/2022

Bruna Lima Perissato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2758-7521>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
E-mail: perissatobruna@gmail.com

Reginaldo dos Santos Pedroso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3010-5754>
Universidade Federal de Uberlândia, Brasil
E-mail: rpedroso@ufu.br

Resumo

Onicomicose é a infecção das unhas causada por fungos, acomete cerca de 5,5% da população mundial, e é mais frequente em indivíduos com mais de 60 anos. Os agentes da infecção são fungos dermatófitos (60% a 70%), fungos filamentosos não dermatófitos e leveduras (que juntos somam de 30% a 40% dos casos). O tratamento inclui drogas antifúngicas de uso tópico ou oral, e o tempo de tratamento varia de três meses a mais de um ano. Terapias alternativas são utilizadas empiricamente com base na cultura popular. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura sobre a utilização e eficácia da própolis e derivados no tratamento de micose de unha. Para isso foram utilizadas as bibliotecas virtuais, sites de busca e bases de dados: Scielo, Pubmed e Portal de Periódicos CAPES, sendo incluídas as publicações até fevereiro de 2022. As palavras de busca (em português e nas suas respectivas versões em inglês foram: (“onicomicose” OR “*tinea unguium*” OR “micose de unha”) AND (“tratamento” OR “terapia”) AND (“propolis”). Oito artigos foram incluídos no estudo, e a maioria (cinco) avaliou a atividade da própolis *in vitro* sobre fungos agentes de micose de unha, dois estudos avaliaram simultaneamente a própolis no tratamento de onicomicose *in vivo*, *in vitro* e *ex vivo*, e um estudo clínico analisou o tratamento *in vivo*. Dessa forma, constatou-se que a própolis possui atividade antifúngica e pode ser considerada como uma terapia complementar ou alternativa para o tratamento da onicomicose.

Palavras-chave: Onicomicose; Antifúngicos; Própolis; Dermatófitos; Apiterapia.

Abstract

Onychomycosis is a nail infection caused by fungi, affects about 5.5% of the world population, and is more frequent in individuals over 60. The agents of infection are dermatophyte fungi (60% to 70%), non-dermatophyte filamentous fungi and yeast (together they add up to 30% to 40%). Treatment includes topical or oral antifungal drugs, and treatment time ranges from three months to more than a year. Alternative therapies are used empirically based on popular culture. The aim of this study was to review the literature on the use and effectiveness of propolis and its derivatives in the treatment of nail mycosis. For this, virtual libraries, search sites and databases were used: Scielo, Pubmed and Portal Periodicals of CAPES, including publications until February 2022. The search words (in Portuguese and in their respective versions in English) were: (“onychomycosis” OR “*tinea unguium*” OR “nail mycosis”) AND (“treatment” OR “therapy”) AND (“propolis”). Eight articles were included in this study, and the majority (five) evaluated the activity of propolis *in vitro* on fungal agents of nail mycosis, two studies simultaneously evaluated propolis in the treatment of onychomycosis *in vivo*, *in vitro* and *ex vivo* and one study analyzed the *in vivo* treatment. Thus, it was found that propolis has antifungal activity and can be considered as a complementary or alternative therapy for the treatment of onychomycosis.

Keywords: Onychomycosis; Antifungal agents; Propolis; Dermatophytes; Apitherapy.

Resumen

La onicomicosis es una infección de las uñas causada por hongos, afecta aproximadamente al 5,5% de la población mundial, y es más frecuente en personas mayores de 60 años. Los agentes de infección son hongos dermatofitos (60% a 70%), hongos filamentosos no dermatofitos y levaduras (juntos suman del 30% al 40%). El tratamiento incluye

medicamentos antimicóticos tópicos u orales, y el tiempo de tratamiento varía de tres meses a más de un año. Las terapias alternativas se utilizan empíricamente con base en la cultura popular. El objetivo de este estudio fue revisar la literatura sobre el uso y la eficacia del própolis y sus derivados en el tratamiento de la micosis ungueal. Para ello, se utilizaron bibliotecas virtuales, buscadores y bases de datos: Scielo, Pubmed y Portal Periódicos de la CAPES, incluyendo publicaciones hasta febrero de 2022. Las palabras de búsqueda (en portugués y en sus respectivas versiones en inglés) fueron: (“onicomicosis” O “tinea unguium” O “micosis ungueal”) Y (“tratamiento” O “terapia”) Y própolis. Se incluyeron ocho artículos en el estudio, y la mayoría (cinco) evaluaron la actividad del própolis *in vitro* sobre agentes fúngicos de la micosis, dos estudios evaluaron simultáneamente el tratamiento de la onicomicosis *in vivo*, *in vitro* y *ex vivo* y un estudio analizó el tratamiento *in vivo* antifúngico y puede considerarse como una terapia complementaria o alternativa para el tratamiento de la onicomicosis.

Palabras clave: Onicomicosis; Antifúngicos; Própolis; Dermatofitos; Apiterapia.

1. Introdução

A onicomicose é uma infecção fúngica de gravidade limitada, que acomete as unhas, tanto das mãos quanto dos pés, causada por diferentes grupos de fungos, como dermatófitos, leveduras e outros fungos filamentosos, comumente denominados fungos filamentosos não dermatófitos (FFND) (Lipner & Scher, 2019). A infecção fúngica é a doença ungueal mais frequente dentre as alterações ungueais, e o paciente pode não apresentar nenhum sintoma, no entanto, algumas vezes pode vir acompanhada de dor local, parestesias (sensação de formigamento ou dormência nas mãos), dificuldades na execução das atividades diárias, e às vezes afeta as interações sociais devido ao abalo psicológico que podem ocasionar (Lipner & Scher, 2019).

As unhas são uma barreira natural que previne o desenvolvimento de infecções. Entretanto, essa barreira pode ser afetada pelo envelhecimento, traumas repetidos, doença arterial periférica e pelo curso de várias outras doenças (Tsentemeidou et al., 2017; Zisova et al., 2011), o que constitui um fator predisponente para a invasão por fungos. As principais manifestações clínicas incluem despigmentação, hiperqueratose e onicólise (Gupta et al., 2017).

A prevalência mundial da onicomicose é variável, sendo maior em indivíduos com mais de 60 anos e em pacientes imunodeprimidos que vivem com HIV/aids, transplantados renais e dialíticos (Papini et al., 2015; Gupta et al., 2015). A onicomicose corresponde a 50% de todas as doenças ungueais e 30% das micoses superficiais (Baswan et al., 2017; Velasquez-Agudelo & Cardona-Arias, 2017). Cerca de 60-70% das infecções são causadas por fungos dermatófitos, sendo *Trichophyton rubrum* (>50% dos casos) o principal agente, seguido de *T. mentagrophytes* (cerca de 20%). Os outros agentes, FFND e leveduras, podem ter a frequência variável de 30% a 40% (Lipner & Scher, 2019).

O manejo da onicomicose realizado com medicamentos tradicionais é oneroso e requer tratamento de longa duração, além dos efeitos adversos que podem acarretar. Por isso, opções de terapias alternativas e/ou complementares ao tratamento convencional, de menor custo, com resultados semelhantes ou superiores, podem contribuir com a adesão do paciente e na eficácia do tratamento.

No Brasil, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no Sistema Único de Saúde (SUS) foi aprovada pelo Ministério da Saúde em 2006 (Brasil, 2006). Atualmente, com o incentivo das PICS no SUS, tem se buscado alternativas para o tratamento de diversas doenças, mas também para a promoção da saúde e prevenção de agravamentos. Dentre estas práticas alternativas, a apiterapia foi introduzida em 2018 (Brasil, 2020) e é caracterizada pelo uso de produtos originados das abelhas, aplicados para a promoção da saúde ou em tratamentos, como por exemplo o mel, apitoxinas, geleia real e própolis (Brasil, 2018).

O termo própolis é derivado da palavra grega “*pro-*” que significa “para” ou “em defesa” e “*polis-*” que significa “a cidade”, que no caso das abelhas é a colmeia, ou seja, a própolis é utilizada para a defesa da colmeia (Pasupuleti et al., 2017). Ela é uma substância resinosa, produzida a partir do exsudato de algumas partes de plantas, como cascas e botões florais, que a abelha utiliza para vedar buracos no favo de mel. As propriedades terapêuticas da própolis são descritas em inúmeros estudos,

tais como suas características antibacteriana, anti-inflamatória, antitumoral e antifúngica (Burdock, 1998; Khurshid et al., 2017; Lustosa et al., 2008). Estas propriedades estão relacionadas à composição química que, por sua vez, está diretamente associada com a biodiversidade vegetal disponível para as abelhas. A literatura relata a existência de diferentes tipos de própolis, de acordo, principalmente, com a origem geográfica e fonte vegetal utilizada pelas abelhas (própolis verde, vermelha, marrom e álamo, são exemplos).

Nos últimos anos têm aumentado o número de estudos que exploram o potencial antifúngico da própolis, porém a maioria *in vitro*. Alguns estudos clínicos têm mostrado o seu potencial para o tratamento da onicomicose. Esta doença, apesar de geralmente não apresentar evolução grave, afeta a qualidade de vida dos indivíduos, e eles são fontes de transmissão da doença para outros. Assim, alternativas terapêuticas podem auxiliar no tratamento e contribuir para uma evolução clínica mais rápida e com menos efeitos adversos, além de menor risco de recidivas. Com estas considerações, o objetivo desta revisão foi avaliar os estudos que investigaram a própolis como uma da terapia alternativa e complementar para o tratamento de onicomicose, além daqueles que relatam a sua atividade antifúngica *in vitro*.

2. Metodologia

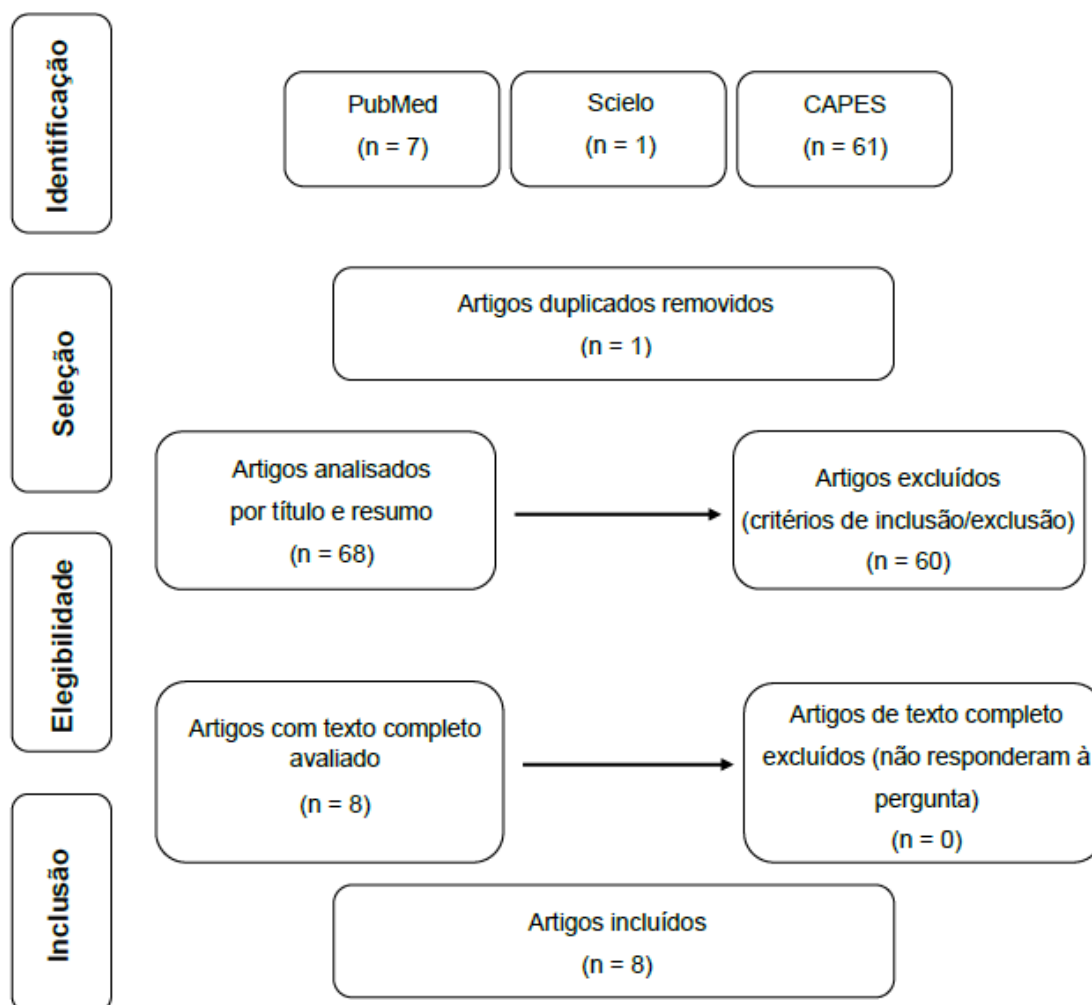
Esta revisão de literatura é um estudo exploratório, de natureza qualitativa, do tipo narrativa (Cordeiro et al., 2007). A pesquisa na literatura científica foi feita entre outubro de 2021 e fevereiro de 2022 nas bases e bibliotecas virtuais: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline/PubMed) e Portal Periódico da CAPES. Foram associados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH) por meio dos operadores booleanos AND e OR, na versão em português e em inglês: (“onicomicose” OR “*tinea unguium*” OR “micose de unha”) AND (“tratamento” OR “terapia”) AND (“propolis”). Os critérios de inclusão foram as publicações relacionadas a própolis e onicomicoses (ou micoses ungueais), artigos disponíveis na íntegra, publicados até fevereiro de 2022. Os critérios de exclusão foram revisões de literatura, dissertações, teses, capítulos de livros, resumos de apresentações em eventos científicos e estudos que não apresentaram associação com o tema.

Para o direcionamento das informações disponíveis nos artigos, foi utilizado como instrumento de coleta de dados uma ficha as seguintes informações: 1) ano de publicação, 2) autores, 3) país onde ocorreu o estudo, 4) objetivo do estudo, 5) tipo do estudo, 6) preparação de própolis utilizada e concentração, 7) constituição química da própolis avaliada; 8) número de pacientes envolvidos no estudo, 9) resultados obtidos, 10) destaques, observações e conclusões dos autores. Os resultados foram analisados de modo descritivo e os dados dispostos em Quadros.

3. Resultados

No presente estudo foram encontrados oito artigos, sendo cinco que relataram estudos *in vitro*, que avaliaram a atividade da própolis sobre fungos agentes de micose de unha (Quadro 2) e três relacionados à própolis no tratamento de onicomicose (Vasconcellos-Pontello et al., 2021; Veiga et al., 2018a; Veiga et al., 2018b).

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

3.1 Tipos de própolis

A cor da própolis varia do marrom-avermelhado, amarelo-esverdeado ao preto, e sua denominação comumente está relacionada a esta coloração, sendo descritas principalmente a própolis verde, vermelha, marrom, álamo e outras. Esta classificação é feita de acordo com métodos específicos da análise físico-química e do perfil das características da amostra (Park et al., 2000). A composição aproximada é de 50% de resina (flavonóides e ácidos fenólicos), 30% de cera, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de outros compostos orgânicos (Park et al., 2002; Burdock, 1998, Longhini et al., 2007).

A composição química da própolis está relacionada diretamente com três fatores: as substâncias que são secretadas pelas abelhas, o exsudato vegetal coletado por elas, e outros materiais adicionados durante o processo de sua produção. O exsudato é o principal, de modo que a localização geográfica e a fonte botânica das resinas determinam a constituição final, e consequentemente, as propriedades terapêuticas da própolis (Groot, 2013; Hausen et al, 1992).

No Brasil, os três principais tipos de própolis são: verde, vermelho e marrom. A verde tem como fonte vegetal *Baccharis dracunculifolia*, conhecida como alecrim do campo, que ocorre principalmente nas regiões de São Paulo e Minas Gerais (Park et al., 2002; Santos et al., 2020). A própolis vermelha, cuja planta de origem é *Dalbergia ecastophyllum* (rabo-de-bugio), ocorre na região nordeste, mas também pode ser encontrada em Cuba (cuja origem vegetal é *Clusia rosea* e *Dalbergia ecastophyllum*) e Venezuela (cuja fonte é *Clusia* spp.) (Santos et al., 2020; Machado et al., 2016). A própolis marrom é a mais

comum no Brasil, podendo ser encontrada em diferentes regiões devido a sua fonte vegetal variada, como *Luehea* sp e *Piptadenia falcata* Benth (Santos et al., 2020).

3.2 Estudos sobre própolis e fungos envolvidos na etiologia das onicomicoses

O número de estudos que envolve própolis e onicomicose é relativamente pequeno. O Quadro 1 relaciona os estudos clínicos encontrados, enquanto o Quadro 2 mostra a relação de gêneros e espécies de fungos estudados *in vitro* quanto à inibição de crescimento frente à própolis.

O primeiro estudo clínico, realizado por Veiga et al. (2018a), utilizou o extrato de própolis para tratar quatro unhas de três idosos, sendo três unhas dos pés e uma da mão. Os autores relataram cura completa em duas das unhas dos pés, e nas outras duas (da mão e do pé) houve redução de mais de 50% da lesão, revelando uma melhora visual significativa do aspecto das unhas em um ano de tratamento. De outro estudo, realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores (Veiga et al., 2018b), participaram 16 pacientes, que utilizaram duas gotas do extrato de própolis verde nas unhas, duas vezes ao dia. Os pacientes apresentavam de uma a oito unhas com lesões, e após o tratamento de seis meses houve melhora clínica significativa (Quadro 1).

Vasconcellos-Pontello et al. (2021) realizaram um estudo *ex vivo*, *in vitro* e clínico em que avaliaram o tratamento tópico com própolis em dois pacientes com onicomicose nas unhas dos pés. Os pacientes utilizaram duas gotas de extrato de própolis duas vezes ao dia, após a higienização (limpeza e polimento) das unhas afetadas, durante quatro meses. Os pacientes apresentaram resultados similares às taxas obtidas com o tratamento com medicamentos sintéticos tópicos (Quadro 1).

Koc et al. (2005) analisou *in vitro* a atividade antifúngica da própolis e de cetaconazol, fluconazol, itraconazol e terbinafina contra diferentes cepas de *T. rubrum* e *T. mentagrophytes*. A média geométrica da CIM de terbinafina (0,008 µg/mL para *T. rubrum* e 0,007 µg/mL para *T. mentagrophytes*) foi a menor, enquanto a de própolis (0,076 µg/mL para *T. rubrum* e 1,0 µg/mL para *T. mentagrophytes*) mostrou-se menor que a de fluconazol (8,694 µg/mL para *T. rubrum* e 32 µg/mL para *T. mentagrophytes*).

Oliveira et al. (2006) avaliaram o extrato de própolis em testes *in vitro* contra amostras de leveduras isoladas de unhas de indivíduos com onicomicose (oito *Candida albicans*, 23 *C. parapsilosis*, 15 *C. tropicalis*, duas *C. kefyr*, duas *C. guilliermondii*, cinco *C. lusitaniae*, duas *C. glabrata*, uma *C. stellatoidea*, cinco isolados de *Trichosporon* (*T. asahii*, *T. ovoides* e *T. cutaneum*), um *Geotrichum candidum* e três *Saccharomyces cerevisiae*). E mostrou suscetibilidade diferente de acordo com a espécie. Assim, para *C. tropicalis* foi necessária a concentração de $2,50 \times 10^{-2}$ mg/mL a $5,00 \times 10^{-2}$ mg/mL (equivalente a 25 µg/mL e 50 µg/mL) para que o crescimento do fungo fosse inibido e para *Trichosporon* sp a concentração de $0,32 \times 10^{-2}$ mg/mL a $1,25 \times 10^{-2}$ mg/mL (equivalente a -3,2 µg/mL e 12,5 µg/mL).

Longhini et al. (2007) avaliou *in vitro* diferentes extratos em diferentes diluições de própolis, e utilizando etanol e propilenoglicol como extratores. Os extratos foram testados em 67 leveduras de quatro gêneros (*Candida* spp., *Geotrichum candidum*, *Trichosporon* spp., *Saccharomyces cerevisiae*), isoladas de indivíduos com onicomicose. A CIM foi determinada para quatro extratos (hidroglicólicos e hidroetanólicos, em variadas concentrações do álcool), em diluições seriadas (1:2 até 1:256). Observaram que as diluições de 1:4 até 1:16 inibiram 100% dos agentes de onicomicose. De acordo com os resultados, eles evidenciaram que os extratos etanólicos apresentaram menor CIM que os glicólicos.

Quadro 1 – Estudos clínicos que avaliaram a própolis no tratamento de onicomicose.

| Referência | Título do artigo | Tipo de estudo | Participantes do estudo | Espécies de fungos | Extrato de própolis | Intervenção | Resultados relevantes | Conclusão |
|-----------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------|---|---|---|---|---|
| Veiga et al. 2018a | Propolis for the treatment of onychomycosis | <i>In vivo</i> | 3 | <i>Candida tropicalis</i> ; <i>Candida parapsilosis</i> ; <i>Fusarium solani</i> | Extrato de própolis comercialmente disponível de abelhas <i>Apis mellifera</i> L. | Duas vezes ao dia nas unhas infectadas, após a limpeza habitual das áreas afetadas, durante 1 ano. | Houve cura completa em duas das unhas dos pés, e nas outras duas unhas (pé e mão) redução de mais de 50% da lesão, com melhora visual significativa do aspecto das unhas. | A própolis possui potencial antifúngico e é uma opção terapêutica promissora em casos de onicomicose. |
| Veiga et al. 2018b | Propolis extract for onychomycosis topical treatment: from bench to clinic | <i>Ex vivo, in vitro e in vivo</i> | 16 | <i>Trichophyton rubrum</i> , <i>Trichophyton mentagrophytes</i> , <i>Trichophyton verrucosum</i> , <i>Trichophyton interdigitale</i> | Extrato etanólico de própolis verde [própolis/etanol: 30/70 (p/p)]. | Duas gotas de extrato de própolis na área afetada duas vezes ao dia, durante 6 meses. | Melhora clínica em 9 (56,25%) pacientes. | O extrato de própolis é um potencial agente terapêutico para o tratamento tópico de onicomicose causada por <i>Trichophyton</i> spp. |
| Vasconcellos-Pontello et al. 2021 | The success of topical treatment of onychomycosis seems to be influenced by fungal features | <i>Ex vivo, in vitro e in vivo</i> | 2 | <i>Trichophyton rubrum</i> | Extrato hidroetanólico de própolis (10%). | Duas gotas, duas vezes ao dia de extrato de própolis, após a limpeza das unhas com água, sabão e polimento das áreas afetadas, por 4 meses. | A cura micológica e a cura clínica parcial da onicomicose moderada foram observadas após quatro meses. | A eficiência da própolis foi confirmada para o tratamento tópico de onicomicoses, sem a necessidade de veículos facilitadores. A atuação diferenciada do extrato de própolis parece estar relacionada a fatores do hospedeiro como tempo de lesão e comorbidades. |

Fonte: Autores.

Quadro 2 – Atividade antifúngica *in vitro* de extratos de própolis sobre fungos causadores de onicomiose.

| Fungo agente de onicomiose | Extrato da própolis | Faixa de CIM* ou CIM | Referência |
|------------------------------------|---|--|----------------------|
| <i>Candida albicans</i> | 30% (p/p) em etanol 96°GL | 1,25 × 10 ⁻² a 5 × 10 ⁻² mg/mL (12,5 a 50 µg/mL) | Oliveira et al. 2006 |
| | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 4 a 20 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 30% (p/p) em etanol 96°GL | 0,63 a 5 × 10 ⁻² mg/mL (6,3 a 50 µg/mL) | Oliveira et al. 2006 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 30% (p/p) em etanol 96°GL | 2,5 a 5 × 10 ⁻² mg/mL (25 a 50 µg/mL) | Oliveira et al. 2006 |
| | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 2 a 12 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| <i>Candida krusei</i> | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 8 a 12 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| <i>Candida kefyr</i> | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 2 a 4 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| <i>Candida lusitanae</i> | 30% (p/p) em etanol 96°GL | 0,63 a 5 × 10 ⁻² mg/mL (6,3 a 50 µg/mL) | Oliveira et al. 2006 |
| <i>Candida</i> spp. | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 2 a 8 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| <i>Fusarium</i> spp. | Proporção própolis/etanol de 30/70 (p/p) | 1093,75 µg/mL de conteúdo fenólico total expressos em ácido gálico | Galletti et al. 2017 |
| <i>Trichosporon</i> sp | 30% (p/p) em etanol 96°GL | 0,32 a 1,25 × 10 ⁻² mg/mL (3,2 a 12,5 µg/mL) | Oliveira et al. 2006 |
| <i>Trichosporon beigeli</i> | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 2 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| <i>Trichophyton mentagrophytes</i> | 7g de própolis bruto em etanol a 80% na concentração final de 100 mg/mL | 0,1 a 0,8 µg/mL | Koc et al. 2005 |
| <i>Trichophyton rubrum</i> | 7g de própolis bruto em etanol a 80% na concentração final de 100 mg/mL | 0,025 a 0,4 µg/mL | Koc et al. 2005 |
| <i>Malassezia globosa</i> | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 2 a 6 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| <i>Malassezia pachydermatis</i> | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 6 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| <i>Malassezia slooffiae</i> | 25% (p/v) em álcool etílico absoluto | 2 a 6 µg/mL | Khosravi et al. 2013 |
| Diferentes leveduras** | Extratos hidroetanólicos: três extratos (A, B e C) contendo de 5%, 15% e 30% (p/p) de própolis, expressos em teor de flavonóides (A = 1,34%; B = 1,81%; C = 0,92%) Extrato hidroglicólico: teor de flavonóides (extrato D) = 0,38% | Extrato A: diluição 1:8 Extrato B: diluição 1:16 Extrato C: diluição 1:16 Extrato D: diluição 1:8 | Longhini et al. 2007 |

*CIM = Concentração inibitória mínima; todos os estudos, exceto o de Longhini et al. (2007) utilizaram a metodologia de microdiluição em caldo. **Os autores não especificaram a CIM por espécie/isolado (67 leveduras de quatro gêneros: *Candida* spp., *Geotrichum candidum*, *Trichosporon* spp., *Saccharomyces cerevisiae*). Fonte: Autores.

Khosravi et al. (2013) analisaram *in vitro* amostras de unhas de 226 voluntários suspeitos de onicomicose, confirmando a prevalência da doença em 128 (56,63%) pacientes. Compararam a inibição *in vitro* do fluconazol e da própolis nos fungos isolados das unhas, dentre eles *Candida* spp., *Malassezia* spp., *Trichosporon* spp. E outras leveduras. As espécies de *Candida* foram as que apresentaram maior frequência de inibição pelo extrato de própolis do que pelo fluconazol (Quadro 2).

Outro estudo *in vitro* realizado por Galletti et al. (2017) analisou a atividade do extrato de propólis (EP) sobre o biofilme formado por espécies *Fusarium solani*, *F. oxysporum* e *F. subglutinans* isoladas de onicomicose. O EP apresentou resultados tanto na inibição do crescimento quanto antibiofilme para os isolados das três espécies, com ambas, concentração mínima inibitória (CIM) e concentração mínima fungicida (CFM) de 1093,75 µg/mL (Quadro 2).

4. Discussão

A apiterapia tem sido empregada há muito tempo devido aos seus benefícios para a saúde, e é uma prática institucionalizada no Brasil pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS. O presente estudo revisou a literatura buscando publicações que relataram a utilização de própolis para tratar micoses de unha, e outros que avaliaram a atividade *in vitro* da própolis sobre fungos causadores de onicomicoses.

Os três estudos que avaliaram a capacidade de remissão de lesões das unhas (Veiga et al., 2018a; Veiga et al., 2018b; Vasconcellos-Pontello et al., 2021) mostraram que houve melhora e cura, com o uso de própolis, com posologia e duração do tratamento similares àquelas utilizadas por medicamentos antifúngicos convencionais. No entanto, estes estudos utilizaram poucos pacientes, de modo que estudos mais robustos serão necessários. A padronização das formas de utilização, assim como a instrução dos pacientes para o uso são pontos importantes para obtenção de resultados, pois é necessário a adesão ao tratamento.

No tratamento de onicomicose, alguns fatores devem ser levados em consideração para a avaliação da eficiência e da eficácia, como as particularidades do paciente, do agente e o tempo de infecção. Vasconcellos-Pontello et al. (2021) consideram que a adaptação do fungo à unha, relacionada ao tempo de infecção e a sensibilidade do fungo à droga, podem exigir maior concentração do agente antifúngico e maior tempo de tratamento, além de que alguns fungos podem formar biofilmes, o que torna o tratamento mais difícil. A capacidade do fungo em formar biofilme possibilita a proteção das células viáveis imersas no biofilme, e pode ser um fator que dificulta o tratamento, por impedir que a droga atinja a célula do fungo (Veiga et al., 2018b). Os estudos clínicos incluídos aqui analisaram o uso tópico da própolis no tratamento da doença, no entanto, uma das drogas antifúngicas clássicas, o itraconazol, é de uso oral. Desse modo, a escolha do esquema terapêutico, ou da associação das vias de tratamentos, influencia diretamente na duração e resultados obtidos.

A utilização clínica da própolis para tratar micoses de unha, ou como auxiliar tópico para o tratamento apresenta algumas características importantes. As preparações utilizadas mostram a capacidade de penetração do produto na unha, e evidências de melhora clínica (Veiga et al., 2018b). Além disso, a própolis demonstrou ausência de citotoxicidade, nas concentrações que geralmente têm apresentado atividade antifúngica, assim como a ausência de efeitos colaterais (Veiga et al., 2018b).

Apesar dos resultados que têm sido demonstrados, deve ser observada a possibilidade de o uso de própolis, ou de produtos que contém própolis, de causar alergias, pois ela também é um agente sensibilizante, como demonstraram alguns estudos (Callejo et al., 2001; Hausen et al., 1987; Hausen et al., 1992). O processo de hipersensibilidade parece ser raro, mas alguns indivíduos relataram alergia ou dermatites de contato (Callejo et al., 2001; Hausen et al., 1987), dentre eles, trabalhadores de apiários (Hausen et al., 1992). Indivíduos com histórico de alergias devem ter contraindicação ao uso de própolis, principalmente aqueles que relatam alergia prévia ao pólen ou a picada de abelhas, de modo que possa evitar o

possível risco dessas reações (Menniti-Ippolito et al, 2008). Segundo Hausen et al. (1992), o 3-metil-2-butenil cafeato e o feniletil cafeato foram identificados como fortes sensibilizantes relacionados a própolis, enquanto flavonoides, presentes na própolis do tipo álamo, foram sensibilizadores fracos. As alergias mais comuns são as de contato em apicultores, sendo, portanto, uma doença ocupacional. Já em consumidores, parece estar relacionada ao uso de fármacos e cosméticos que contém própolis (Hausen et al., 1992).

Assim, torna-se evidente que ainda são necessários mais estudos, principalmente, clínicos com maior padronização e quantidade amostral. Outro fator importante, é que a própolis não é um composto padronizado e único, por isso diferentes origens, assim como diferentes técnicas laboratoriais, formam um composto com constituição e propriedades variadas, o que influencia nos resultados entre as pesquisas (Quadro 2). Apesar disso, por meio das evidências expostas, concluímos que a própolis possui atividade antifúngica comprovada e pode ser considerada como uma terapia complementar ou alternativa para o tratamento da onicomicose.

A atividade antifúngica da própolis tem sido demonstrada para os fungos que são agentes clássicos de micoses de unhas, como os dermatófitos (*Trichophyton* spp.) e leveduras (*Candida* spp.), com resultados promissores, podendo ser uma alternativa para o tratamento das micoses causadas por estes agentes (Veiga et al., 2018b; Khosravi et al., 2013; Oliveira et al., 2006).

5. Considerações Finais

Este estudo explorou a literatura disponível relacionando a própolis para o tratamento de onicomicose e sua atividade antifúngica *in vitro* sobre fungos causadores dessa doença. As evidências mostram que a própolis tem eficácia no tratamento tópico de unhas afetadas por fungos, com resultados equiparáveis a antifúngicos clássicos, e atividade antifúngica contra vários agentes deste tipo de micose. Somado à necessidade de mais estudos, especialmente clínicos, incluem-se necessidade de padronização da concentração do produto, formulação farmacêutica ou modo de aplicação, e posologia a ser utilizada clinicamente, a fim de ser alcançada uma maior efetividade do tratamento. Desse modo, a própolis parece ser um bom aliado ao tratamento de micoses de unhas, seja como terapia individual ou associada a outros antifúngicos clássicos, reduzindo não só o tempo de tratamento como também as chances de recidivas e aumentando as chances de cura.

Agradecimentos

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. À Universidade Federal de Uberlândia (UFU), pela Bolsa de Iniciação Científica de B.L.P., conforme Edital DIRPE 3/2021, referente à Convocação de Projetos de Pesquisa para Bolsas de Iniciação Científica PIBIC/CNPQ/UFU.

Referências

- Baswan, S., Kasting, G. B., Li, S. K., Wickett, R., Adams, B., Eurich, S., & Schamper, R. (2017). Understanding the formidable nail barrier: A review of the nail microstructure, composition and diseases. *Mycoses*, 60(5), 284–295. <https://doi.org/10.1111/myc.12592>
- Brasil. (2006) Ministério da Saúde. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS - PNPIC-SUS. Brasília.
- Brasil. (2018) Ministério da Saúde. Glossário temático: práticas integrativas e complementares em saúde. Brasília.
- Brasil. (2020) Ministério da Saúde. Práticas integrativas e complementares. Brasília. <https://saude.gov.br/saude-de-a-z/praticas-integrativas-e-complementares>, 19 de setembro de 2020.
- Burdock, G. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, 36(4), 347–363.
- Callejo, A., Armentia, A., Lombardero, M., & Asensio, T. (2001) Propolis, a new bee-related allergen. *Allergy* 56:579.

- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. D., Rentería, J. M., & Guimarães, C. A. (2007). Systematic review: a narrative review. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, 34(6), 428-431.
- Galletti, J., Tobaldini-Valerio, F. K., Silva, S., Kioshima, É. S., Trierveiler-Pereira, L., Bruschi, M., Negri, M., & Estivalet Svidzinski, T. I. (2017). Antibiofilm activity of propolis extract on *Fusarium* species from onychomycosis. *Future microbiology*, 12, 1311–1321. <https://doi.org/10.2217/fmb-2017-0052>
- Groot A. C. (2013). Propolis: a review of properties, applications, chemical composition, contact allergy, and other adverse effects. *Dermatitis: contact, atopic, occupational, drug*, 24(6), 263–282. <https://doi.org/10.1097/DER.000000000000011>
- Gupta, A., Daigle, D., & Foley, K. (2015). The prevalence of culture confirmed toenail onychomycosis in at-risk patient populations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 29(6), 1039-1044.
- Gupta, A. K., Versteeg, S. G., & Shear, N. H. (2017). Onychomycosis in the 21st Century: An Update on Diagnosis, Epidemiology, and Treatment. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 21(6), 525–539. <https://doi.org/10.1177/1203475417716362>
- Hausen, B. M., Wollenweber, E., Senff, H., & Post, B. (1987). Propolis allergy. (I). Origin, properties, usage and literature review. *Contact dermatitis*, 17(3), 163–170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1987.tb02699.x>
- Hausen, B. M., Evers, P., Stüwe, H. T., König, W. A., & Wollenweber, E. (1992). Propolis allergy (IV). Studies with further sensitizers from propolis and constituents common to propolis, poplar buds and balsam of Peru. *Contact dermatitis*, 26(1), 34–44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb00865.x>
- Khosravi, A. R., Shokri, H., Nikaein, D., Mansouri, P., Erfanmanesh, A., Chalangari, R., & Katalin, M. (2013). Yeasts as important agents of onychomycosis: in vitro activity of propolis against yeasts isolated from patients with nail infection. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 19(1), 57–62. <https://doi.org/10.1089/acm.2011.0722>
- 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), 265–274. <https://doi.org/10.15171/joddd.2017.046>
- Koc, A. N., Silici, S., Ayangil, D., Ferahbaş, A., & Cankaya, S. (2005). Comparison of in vitro activities of antifungal drugs and ethanolic extract of propolis against *Trichophyton rubrum* and *T. mentagrophytes* by using a microdilution assay. *Mycoses*, 48(3), 205–210. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2005.01128.x>
- Lipner, S. R., & Scher, R. K. (2019). Onychomycosis: Clinical overview and diagnosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, (80) 4, 835-851.
- Longhini, R., Raksa, S. M., Oliveira, A. C. P., Svidzinski, T. I. E., & Franco, S. L. (2007). Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17(3), 388–395. <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2007000300015>
- Lustosa, S. R., Galindo, A. B., Nunes, L. C. C., Randau, K. P., & Rolim Neto, P. J. (2008). Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(3), 447–454. <https://doi.org/10.1590/s0102-695x2008000300020>
- Machado, C. S., Mokochinski, J. B., Lira, T. O. d., de Oliveira, F. d. C. E., Cardoso, M. V., Ferreira, R. G., Frankland Sawaya, A. C. H., Ferreira, A. G., Pessoa, C., Cuesta-Rubio, O., Monteiro, M. C., de Campos, M. S., & Torres, Y. R. (2016). Comparative Study of Chemical Composition and Biological Activity of Yellow, Green, Brown, and Red Brazilian Propolis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2016/6057650>
- Menniti-Ippolito, F., Mazzanti, G., Vitalone, A., Firenzuoli, F., & Santuccio, C. (2008). Surveillance of suspected adverse reactions to natural health products: the case of propolis. *Drug safety*, 31(5), 419–423. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831050-00007>
- Oliveira, A. C. P., Shinobu, C. S., Longhini, R., Franco, S. L., & Svidzinski, T. I. E. (2006). Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from onychomycosis lesions. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 101(5), 493–497. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762006000500002>
- Papini, M., Piraccini, B. M., Difonzo, E., & Brunoro, A. (2015). Epidemiology of onychomycosis in Italy: prevalence data and risk factor identification. *Mycoses*, 58(11), 659–664. <https://doi.org/10.1111/myc.12396>
- Park, Y. K., Ikegaki, M., & de Alencar, S.M. (2000). Classificação das própolis brasileira a partir de suas características físico-químicas e propriedades biológicas. *Mensagem Doce*, 58(1), 2–7.
- Park, Y. K., Alencar, S. M., & Aguiar, C. L. (2002). Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(9), 2502–2506. <https://doi.org/10.1021/jf011432b>
- Pasupuleti, V. R., Sammugam, L., Ramesh, N., & Gan, S. H. (2017). Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 1259510. <https://doi.org/10.1155/2017/1259510>
- Santos, L. M., Fonseca, M. S., Sokolonski, A. R., Deegan, K. R., Araújo, R. P., Umsza-Guez, M. A., Barbosa, J. D., Portela, R. D., & Machado, B. A. (2020). Propolis: types, composition, biological activities, and veterinary product patent prospecting. *Journal of the science of food and agriculture*, 100(4), 1369–1382. <https://doi.org/10.1002/jsfa.10024>
- Tsentemidou, A., Vyzantiadis, T. A., Kyriakou, A., Sotiriadis, D., & Patsatsi, A. (2017). Prevalence of onychomycosis among patients with nail psoriasis who are not receiving immunosuppressive agents: Results of a pilot study. *Mycoses*, 60(12), 830–835. <https://doi.org/10.1111/myc.12681>
- Vasconcellos-Pontello, V., Veiga, F. F., Gadelha, M. C., Ribeiro, M., Negri, M., & Estivalet Svidzinski, T. I. (2021). The Success of Topical Treatment of Onychomycosis Seems to Be Influenced by Fungal Features. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2021, 5553634. <https://doi.org/10.1155/2021/5553634>
- Veiga, F. F., Costa, M. I., Cótica, É., Svidzinski, T., & Negri, M. (2018a). Propolis for the Treatment of Onychomycosis. *Indian journal of dermatology*, 63(6), 515–517. https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_365_17

Veiga, F. F., Gadelha, M. C., da Silva, M., Costa, M. I., Kischkel, B., de Castro-Hoshino, L. V., Sato, F., Baesso, M. L., Voidaleski, M. F., Vasconcellos-Pontello, V., Vicente, V. A., Bruschi, M. L., Negri, M., & Svidzinski, T. (2018b). Propolis Extract for Onychomycosis Topical Treatment: From Bench to Clinic. *Frontiers in microbiology*, 9, 779. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00779>

Velasquez-Agudelo, V., & Cardona-Arias, J. A. (2017). Meta-analysis of the utility of culture, biopsy, and direct KOH examination for the diagnosis of onychomycosis. *BMC infectious diseases*, 17(1), 166. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2258-3>

Zisova, L., Valtchev, V., Sotiriou, E., Gospodinov, D., & Mateev, G. (2012). Onychomycosis in patients with psoriasis--a multicentre study. *Mycoses*, 55(2), 143–147. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2011.02053.x>