

Uso da própolis na cavidade oral em pacientes oncológicos: Uma revisão de literatura

Use of propolis in the oral cavity in cancer patients: A literature review

Uso de propóleos en la cavidad oral en pacientes con cáncer: Una revisión de la literatura

Recebido: 07/11/2024 | Revisado: 13/11/2024 | Aceitado: 14/11/2024 | Publicado: 17/11/2024

Mirele Edlânia Dos Santos Madeiro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-4871-9524>
Centro Universitário Maurício de Nassau de Maceió, Brasil
E-mail: mireleedlania@gmail.com

Erika Caroline Steinle

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2856-1243>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: erikacasteinle@gmail.com

Sylvia de Araujo Paes-Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6644-5446>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: sylviapaesortodontia@gmail.com

Sulamita Karine Medeiros Treuko

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1415-2747>
Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil
E-mail: karinetreuko@hotmail.com

Elaine Judite de Amorim Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0446-6820>
Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
E-mail: elaine.carvalho@ufpe.br

Resumo

A presença de alterações orais em pacientes oncológicos é frequente, devido a agressividade do tratamento quimioterápico ou radioterápico, ocasionando desconforto, dor e agravamento da qualidade de vida. Terapias coadjuvantes que auxiliam a prevenir e/ou minimizar essas alterações são frequentemente utilizadas, como o caso de medicamentos fitoterápicos. A própolis é um composto fitoterápico de escolha para o tratamento auxiliar dos efeitos colaterais das terapias oncológicas, em razão das suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas. O objetivo dessa revisão de literatura foi abordar o uso da própolis em pacientes oncológicos como forma de prevenção e/ou tratamento dos efeitos adversos causados pela quimioterapia e radioterapia. Para isso, foram selecionados artigos das bases de dados PUBMED, LILACS e SCIELO, publicados entre 2014 e 2024, nos idiomas português, espanhol e inglês. Foram selecionados estudos de revisão, pesquisas experimentais e relatos de casos, excluindo artigos de opinião e monografias. O mecanismo de ação da própolis como adjuvante do tratamento oncológico tem demonstrado potencial de indução à apoptose celular, bem como potencializando os efeitos benéficos da quimioterapia e radioterapia. No entanto, seu uso deve ser cauteloso, pois, em razão do uso prolongado ou em doses elevadas, pode ocasionar reações adversas de hipersensibilidade e toxicidade. Seu uso é contraindicado para pacientes com histórico de alergia a produtos apícolas e aqueles que utilizam anticoagulantes. Em suma, a própolis emerge como um recurso promissor na oncologia, com capacidade de contribuir de forma significativa para o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes durante o tratamento contra o câncer.

Palavras-chave: Higiene oral; Manifestações bucais; Odontologia; Oncologia; Própolis.

Abstract

The presence of oral alterations in cancer patients is frequent, due to the aggressiveness of chemotherapy or radiotherapy treatment, causing discomfort, pain, and worsening of quality of life. Adjuvant therapies that help prevent or minimize these alterations are frequently used, such as herbal medicines. Propolis is an herbal compound of choice for the auxiliary treatment of side effects of cancer therapies, due to its antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer properties. The objective of this literature review was to address the use of propolis in cancer patients as a way of preventing or treating the adverse effects caused by chemotherapy and radiotherapy. For this purpose, articles from the PUBMED, LILACS, and SCIELO databases, published between 2014 and 2024, in Portuguese, Spanish, and English, were selected. Review studies, experimental research, and case reports were selected, excluding opinion articles and monographs. The mechanism of action of propolis as an adjuvant in cancer treatment has demonstrated the potential to induce cell apoptosis, enhancing the beneficial effects of chemotherapy and radiotherapy. However, its use should be cautious, since prolonged use or in high doses can cause adverse

reactions of hypersensitivity and toxicity. Its use is contraindicated for patients with a history of allergy to bee products, and those using anticoagulants. In short, propolis emerges as a promising resource in oncology, with the capacity to contribute significantly to the well-being and quality of life of patients during cancer treatment.

Keywords: Oral hygiene; Oral manifestations; Dentistry; Oncology; Propolis.

Resumen

La presencia de cambios bucales en pacientes con cáncer es común, debido a la agresividad del tratamiento de quimioterapia a radioterapia, provocando malestar, dolor y empeoramiento de la calidad de vida. A menudo se utilizan terapias de apoyo que ayudan a prevenir y/o minimizar estos cambios, como las medicinas a base de hierbas. El propóleo es un compuesto vegetal de elección para el tratamiento auxiliar de los efectos secundarios de las terapias oncológicas, debido a sus propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias, antioxidantes y anticancerígenas. El objetivo de esta revisión de la literatura fue abordar el uso de propóleo en pacientes con cáncer como medio para prevenir y/o tratar los efectos adversos causados por la quimioterapia y la radioterapia. Para ello, se seleccionaron artículos de las bases de datos PUBMED, LILACS y SCIELO, publicados entre 2014 y 2024, en portugués, español e inglés. Se seleccionaron estudios de revisión, investigaciones experimentales y reportes de casos, excluyendo artículos de opinión y monografías. El mecanismo de acción del propóleo como adyuvante en el tratamiento del cáncer ha demostrado su potencial para inducir la apoptosis celular, además de potenciar los efectos beneficiosos de la quimioterapia y la radioterapia. Sin embargo, su uso debe ser cauteloso, ya que, por uso prolongado o en dosis elevadas, puede provocar reacciones adversas de hipersensibilidad y toxicidad. Su uso está contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia a los productos apícolas y en aquellos que utilizan anticoagulantes. En definitiva, el propóleo emerge como un recurso prometedor en oncología, con capacidad de contribuir significativamente al bienestar y calidad de vida de los pacientes durante el tratamiento del cáncer.

Palabras clave: Higiene bucal; Manifestaciones orales; Odontología; Oncología; Própolis.

1. Introdução

O câncer é caracterizado como uma neoplasia maligna resultante de mutações genéticas e alterações do ciclo celular (Otto & Sicinski, 2017). Configura-se como uma das principais causas de mortalidade e morbidade em nível global, sendo um desafio para a saúde pública mundial, capaz de impactar severamente a qualidade de vida dos indivíduos acometidos com a doença (Bray et al., 2018; Sung et al., 2021). No Brasil, a estimativa é de 704 mil novos casos de câncer entre 2023 a 2025 (Santos et al., 2023). Nesse sentido, globalmente, o câncer é a segunda principal causa de morte, sendo responsável por mais de 90% dos óbitos, especialmente entre indivíduos com idade inferior a 70 anos. (Baillie et al., 2017; Bray et al., 2018; Sung et al., 2021). Na cavidade bucal, o Carcinoma Epidermóide (CEO) é o tipo mais comum de neoplasia maligna. O diagnóstico precoce, aliado à remoção cirúrgica completa do tumor, é crucial para o sucesso terapêutico (Mitchell et al., 2018).

Contudo, as complicações bucais decorrentes dos tratamentos oncológicos são comuns e podem ser divididas em precoces e tardias. As complicações precoces, como mucosite, perda de paladar, redução da saliva e dificuldade para engolir, surgem durante o tratamento e geralmente se resolvem em até um mês. Em contrapartida, as complicações tardias, como xerostomia, trismo, cáries induzidas por radiação e osteonecrose, podem ser persistentes (González-Arriagada et al., 2023). Além disso, as infecções orais, desencadeadas por bactérias, fungos ou vírus, também são frequentes (Bandara & Samaranayake, 2019). Tendo em vista o crescente uso de produtos naturais, a própolis surge como uma alternativa promissora para mitigar essas complicações e melhorar o bem-estar dos pacientes oncológicos (Bobiş et al., 2023).

A própolis, substância natural produzida pelas abelhas a partir da resina coletada de plantas e misturada com secreções desses insetos (Zabaiou et al., 2017), tem despertado grande interesse científico devido às suas diversas propriedades terapêuticas (Guo et al., 2021). Entre suas principais ações, destacam-se as atividades antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica e antioxidante (Oryan et al., 2016), assim como suas propriedades antifúngicas (Fernández-Calderón et al., 2021), antivirais (Magnavacca et al., 2022), cicatrizantes (Cao et al., 2017), e antialérgicas (Oršolić, 2022). Na cavidade oral de pacientes oncológicos, a própolis tem mostrado grande potencial como coadjuvante no tratamento das complicações bucais, uma vez que promove a cicatrização de lesões, inibe o crescimento microbiano e fortalece a resposta imunológica (Júnior et al., 2020; Gajek et al., 2020). Adicionalmente, a própolis tem sido associada a efeitos anticancerígenos (Rivera-Yañez et al.,

2018). Estudos sugerem que seus compostos bioativos podem modular vias moleculares envolvidas no desenvolvimento e progressão de tumores, o que a torna uma substância promissora no suporte ao tratamento oncológico (Bobiş et al., 2023; Forma & Brys, 2021; Hermansyah et al., 2022).

Dessa maneira, o objetivo deste estudo foi abordar o uso da própolis na cavidade oral de pacientes oncológicos, com foco na prevenção e no tratamento das complicações bucais resultantes do câncer e de suas terapias.

2. Metodologia

A metodologia científica permite delimitar um artigo e definir o tipo de estudo realizado (Pereira et al., 2018). No presente estudo foi realizada uma revisão de literatura narrativa que é um tipo mais simples e com menos requisitos em relação às revisões sistemáticas (Rother, 2007; Cavalcante & Oliveira, 2020), foram selecionados artigos nas bases de dados: PUBMED, LILACS e SCIELO, publicados entre o período de 2014 a 2024. Como critérios de inclusão: artigos de revisão de literatura, pesquisas experimentais e relatos de casos clínicos, desde que publicados nos idiomas português, espanhol e inglês. Como exclusão, abrangeram artigos de opinião, trabalhos de conclusão de curso (TCCs) e monografias. Os descritores utilizados na pesquisa foram: "Oncologia", "Odontologia", "Higiene Oral", "Manifestações Bucais" e "Própolis", aplicados tanto.

3. Resultados e Discussão

O câncer continua sendo uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo, com variações em sua incidência conforme a localização geográfica e fatores socioeconômicos (Bray et al., 2018). As estratégias terapêuticas disponíveis para o tratamento englobam a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, que, apesar de eficientes, são extremamente agressivas e frequentemente resultam em efeitos colaterais graves (Florianio et al., 2017; Gomes et al., 2018). As terapias quimioterápicas e radioterápicas para o câncer de cabeça e pescoço ocorrem na cavidade oral, pois, além de eliminar as células cancerígenas, também danificam as células saudáveis de rápida renovação da mucosa oral, prejudicando a saúde oral (Teixeira, Perez & Pereira, 2018). Essa predisposição pode resultar em várias complicações orais, como mucosite, xerostomia, candidíase, cárie de radiação, osteorradição, infecções bacterianas e virais, além de prejudicar funções vitais como a alimentação e a fala, impactando a qualidade de vida dos pacientes (Freire et al., 2016). Como resposta, têm sido desenvolvidas terapias adjuvantes, como a laserterapia e a utilização de fitoterápicos, com o objetivo de diminuir a inflamação e acelerar a recuperação dos tecidos, minimizando os sintomas e proporcionando alívio (Forma & Brys, 2021; Hermansyah et al., 2022; Reolon et al., 2017).

Um dos fitoterápicos mais utilizados é a própolis, devido a suas notáveis propriedades terapêuticas, tem sido utilizada pela humanidade desde a antiguidade. Civilizações gregas, romanas e egípcias foram pioneiras na aplicação desta substância, utilizando tanto para o tratamento de feridas quanto como um potente agente desinfetante (Sforzin, 2016). No Egito, a própolis era empregada no processo de embalsamamento, não apenas por suas propriedades antimicrobianas, mas também por suas qualidades conservadoras (Jacob et al., 2015; Lin et al., 2018). Os gregos e romanos, por sua vez, a utilizavam para tratar infecções em soldados feridos, reconhecendo seu valor medicinal (Sforzin, 2016). Além disso, civilizações orientais e indígenas, como as culturas chinesa e maia, também reconheceram empiricamente as propriedades benéficas da própolis, solidificando sua posição como uma das substâncias medicinais mais antigas (Paris et al., 2018). Atualmente, a própolis permanece sendo uma substância amplamente utilizada em formulações farmacêuticas e cosméticas, como extratos etanólicos e aquosos, reforçando sua importância no contexto terapêutico sistêmico (Carvalho et al., 2019).

A complexidade da composição da própolis é devido a resina coletada das plantas. Geralmente, sua composição

possui aproximadamente 50% de resina e bálsamo vegetal, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e aromáticos, 5% de pólen e outros 5% de substâncias diversas, incluindo detritos orgânicos (Hwu & Lin, 2014; Silva-Carvalho et al., 2015). As diferentes colorações, que variam entre marrom, amarelo, verde e vermelho, são influenciadas por uma combinação de fatores, como a botânica da região geográfica de coleta, condições climáticas e até mesmo o tempo de armazenamento (Doğan et al., 2020; Iqbal et al., 2019; Pobiega et al., 2019). Entre os grupos químicos predominantes na resina, destacam-se os ácidos fenólicos e seus ésteres, flavonóides, terpenos, aldeídos, álcoois aromáticos, ácidos graxos, estilbenos e β -esteróides (Hwu & Lin, 2014). A própolis também é rica em minerais, incluindo cálcio, cobre, iodo, ferro, magnésio, manganês, potássio, sódio e zinco, além de vitaminas essenciais, como B1, B2, B6, C, E, D e pró-vitamina A, além de polissacarídeos e oligossacarídeos (Silva-Carvalho et al., 2015). Essa diversidade de constituintes químicos está diretamente relacionada à atividade biológica e à qualidade da própolis (Zhang et al., 2014).

Os flavonóides, em particular, merecem destaque por sua contribuição aos efeitos farmacológicos da própolis, enquanto os terpenóides são responsáveis por seu odor característico (Zabaiou et al., 2017). Os terpenos têm demonstrado atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e anticancerígenas (Wang et al., 2019). Mesmo em concentrações relativamente baixas, os compostos voláteis desempenham um papel crucial na caracterização sensorial e biológica do material (Bankova et al., 2014). Dentre os compostos presentes, os diterpenos se destacam por suas notáveis atividades bioativas, que incluem propriedades anticancerígenas, antibacterianas e anti-inflamatórias (Aminimoghadamfarouj & Nematollahi, 2017). Estudos realizados em amostras de própolis coletadas na Palestina e no Marrocos evidenciam atividades antioxidantes e antibacterianas significativas, que estão diretamente correlacionadas a altos níveis de compostos fenólicos e flavonóides (Touzani et al., 2021).

No campo da saúde, a própolis é amplamente utilizada em produtos como cremes, géis, loções, xampus, gomas de mascar, tinturas, sprays para a garganta, xaropes, pastilhas, sabonetes, cremes dentais e enxaguantes bucais (Anjum et al., 2019; Catchpole et al., 2015; Zuhendri et al., 2021). Essa diversidade de aplicações é resultado de suas comprovadas propriedades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias, que se mostram eficazes no combate a infecções e a diversas patologias (Lesmana et al., 2022; Pasupuleti et al., 2017; Zuhendri et al., 2021). Além disso, a própolis possui características quimiopreventivas, radioprotetoras e anticancerígenas, demonstrando um potencial significativo na prevenção do câncer (Cao et al., 2017; Rivera-Yañez et al., 2018; Seydi et al., 2016), o que justifica seu uso crescente como adjuvante em tratamentos oncológicos.

Devido a imunossupressão da própria doença como também pela agressividade do tratamento, pacientes oncológicos podem desenvolver infecções oportunistas na cavidade bucal (Lesmana et al., 2022; Zuhendri et al., 2021). O uso da própolis para o tratamento dessas infecções é possível devido aos compostos bioativos que contribuem para essa ação, destacam-se a galangina, a pinocembrina, a rutina, a quercetina e a naringenina, além do éster fenetílico do ácido cafeico (CAPE), que, em conjunto, promovem um aumento da permeabilidade da membrana bacteriana, comprometendo a viabilidade dos patógenos (Cornara et al., 2017). A ação antibacteriana da própolis, além de inibir diretamente o crescimento de microrganismos, também tem o potencial de aumentar a eficácia de antibióticos convencionais, como ampicilina, gentamicina, vancomicina e oxacilina, particularmente no combate a cepas resistentes, como *Staphylococcus aureus* (AL-Ani et al., 2018). A relevância de sua atividade antimicrobiana está amplamente ligada à sua capacidade de inibir a formação de biofilmes, como observado em estudos sobre *Pseudomonas aeruginosa*, uma bactéria frequentemente resistente e de difícil tratamento (Meto et al., 2020).

A cicatrização das lesões orais, frequentemente comprometida em pacientes submetidos a terapias oncológicas, como mucosite, pode ser acelerada pelo uso de própolis, que se apresenta como uma alternativa natural valiosa para mitigar os efeitos adversos associados a tratamentos convencionais. Além disso, sua aplicação pode contribuir para a redução do uso de medicamentos anti-inflamatórios sintéticos, que frequentemente acarretam efeitos colaterais indesejados (Cruz et al., 2021; Henatsch et al., 2015; Piredda et al., 2017). Os flavonóides e outros compostos fenólicos presentes na própolis são

fundamentais para suas propriedades curativas, evidenciando sua eficácia no tratamento de lesões bucais, como queimaduras e úlceras. Essas substâncias bioativas atuam não apenas como anti-inflamatórios, mas também como agentes desinfetantes e antivirais, promovendo um ambiente propício à recuperação dos tecidos danificados (Kurek-Górecka et al., 2020)

Além de suas conhecidas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, a própolis é amplamente reconhecida por seu potente efeito antioxidante, que desempenha um papel fundamental na proteção contra o estresse oxidativo, especialmente em pacientes oncológicos. O estresse oxidativo é uma condição frequentemente exacerbada por tratamentos quimioterápicos, resultando em danos significativos às células e contribuindo para a progressão de doenças, como o câncer. Nesse contexto, a própolis, rica em compostos fenólicos e flavonóides, atua como um agente que neutraliza radicais livres, reduzindo os danos oxidativos (Oršolić et al., 2019).

Os compostos como pinostrobin, kaempferol, galangina, crisina, apigenina, ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido cumárico e ácido benzóico, estão diretamente associados às propriedades antitumorais da própolis. A interação sinérgica entre esses compostos parece ser o fator determinante para suas atividades biológicas, incluindo a ação antitumoral (Kubina et al., 2015). Além disso, a presença de ácidos aromáticos, ácidos graxos, flavonóides e chalconas sugere uma fonte rica de compostos bioativos com potencial terapêutico, destacando seu papel como recurso natural no aprimoramento da saúde humana (Popova et al., 2021).

Pesquisas demonstram que o éster fenetílico do CAPE contribui para a inibição da proliferação celular e a indução de apoptose em células cancerígenas, evidenciando seu potencial terapêutico no combate ao câncer (Ishida et al., 2018). Em adição, a interação sinérgica com tratamentos convencionais, como quimioterapia e radioterapia, tem se mostrado promissora, potencializando os efeitos terapêuticos e minimizando os efeitos colaterais (Masadah et al., 2021). Em estudo de Rzepecka-Stojko e colaboradores (2015), o CAPE possui um impacto promissor na redução da viabilidade de células cancerígenas, especialmente em câncer de mama. Esse achado reforça o potencial da própolis como agente quimiopreventivo, além de indicar sua capacidade de potencializar os efeitos de terapias convencionais contra o câncer.

A literatura aponta que a atividade anticancerígena da própolis pode ser atribuída à sua influência direta sobre o ciclo celular, regulando a proliferação celular, que é um aspecto central no desenvolvimento de tumores malignos. A incapacidade das células cancerígenas de controlar o ciclo celular leva à sua multiplicação desordenada, sendo a desregulação desse processo uma característica de diversos tipos de câncer (Feitelson et al., 2015; C, 2018; Sepúlveda et al., 2020). Estudos demonstram que os complexos ciclina-Cdk, responsáveis pela fosforilação de proteínas envolvidas na divisão celular, podem ser modulados pela própolis, inibindo, assim, o crescimento tumoral (Hustedt & Durocher, 2017; Leal-Esteban & Fajas, 2020).

Embora os benefícios terapêuticos da própolis sejam amplamente reconhecidos, há registros de efeitos adversos em alguns casos; como erupções cutâneas, problemas pulmonares, alergias e dermatite de contato. Essas reações adversas, embora raras, sugerem a necessidade de precaução, especialmente em pacientes oncológicos que podem apresentar maior sensibilidade ou predisposição à reações alérgicas (Wimardhani & Soegyanto, 2014). Em termos de contraindicações, destaca-se a recomendação para evitar o uso em indivíduos com histórico de alergias a produtos apícolas e em pacientes que fazem uso de anticoagulantes, pois pode interferir na coagulação sanguínea, aumentando o risco de sangramentos (Gómez et al., 2021; Rivera-Yañez et al., 2018).

Outro ponto relevante é a toxicidade associada ao uso prolongado ou em doses elevadas, com estudos sugerindo riscos de toxicidade hepática e renal, ainda que esses eventos adversos sejam raros e frequentemente relacionados ao consumo excessivo (Cruz et al., 2021; Reis et al., 2019). A variabilidade na composição química da própolis, determinada pela origem geográfica e pelas plantas utilizadas pelas abelhas, também representa um fator de atenção, visto que algumas variedades podem conter compostos alergênicos em concentrações mais elevadas (Nyman et al., 2019; Oršolić et al., 2014).

4. Considerações Finais

Pode-se concluir que a própolis é um fitoterápico que apresenta efeitos anti-inflamatórios, antimicrobianos, cicatrizantes e antitumorais comprovados, configurando-se como uma fonte promissora para prevenção e tratamento dos efeitos adversos associados ao tratamento oncológico. No entanto, seu uso deve ser cauteloso devido a possibilidade de reações adversas, hipersensibilidade e toxicidade quando administradas em doses excessivas. Além disso, embora os mecanismos de ação antitumorais da própolis sejam promissores, é essencial que mais estudos com metodologias diversificadas como revisões integrativas, pesquisas de campo, estudos de caso e pesquisas-ação participativas, a fim de aprofundar o conhecimento sobre a aplicabilidade da própolis no contexto oncológico. Tais investigações podem contribuir para a consolidação da própolis como um tratamento coadjuvante seguro e eficaz, ampliando a base de evidências e favorecendo sua utilização na prática clínica em benefício da qualidade de vida dos pacientes.

Referências

- AL-Ani, I., Zimmermann, S., Reichling, J., & Wink, M. (2018). Antimicrobial Activities of European Propolis Collected from Various Geographic Origins Alone and in Combination with Antibiotics. *Medicines*, 5(1), 2. <https://doi.org/10.3390/medicines5010002>.
- Amaral, B. B., Sampaio, N. L. L. M., Filho, E. S. D. D., Peixoto, R. F., Carvalho, M., & Ferreira, S. J. (2021). Alterações bucais e qualidade de vida dos pacientes em tratamento quimioterápico. *RSBO*, 18(2), 235–42. <https://doi.org/10.21726/rsbo.v18i2.1603>.
- Aminimoghdamfarouj, N., & Nematollahi, A. (2017). Propolis diterpenes as a remarkable bio-source for drug discovery development: A review. In *International Journal of Molecular Sciences*. 18(6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms18061290>.
- Anjum, S. I., Ullah, A., Khan, K. A., Attaullah, M., Khan, H., Ali, H., Bashir, M. A., Tahir, M., Ansari, M. J., Ghramh, H. A., Adgaba, N., & Dash, C. K. (2019). Composition and functional properties of propolis (bee glue): A review. In *Saudi Journal of Biological Sciences*. 26(7), 1695–703. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.08.013>.
- Baillie, R., Tan, S. T., & Itinteang, T. (2017). Cancer stem cells in oral cavity squamous cell carcinoma: A review. In *Frontiers in Oncology*, (7(jun)). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00112>.
- Bandara, H. M. H. N., & Samaranyake, L. P. (2019). Viral, bacterial, and fungal infections of the oral mucosa: Types, incidence, predisposing factors, diagnostic algorithms, and management. In *Periodontology 2000*. 80(1), 148–76). Blackwell Munksgaard. <https://doi.org/10.1111/prd.12273>.
- Bankova, V., Popova, M., & Trusheva, B. (2014). Propolis volatile compounds: Chemical diversity and biological activity: A review. In *Chemistry Central Journal*. 8(1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-8-28>.
- Bobiş, O., Berretta, A. A., Vilas-Boas, M., & De Jong, D. (2023). Editorial: Therapeutic potential of propolis—from in vitro studies to clinical trials. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 14). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1192045>.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- C, K. (2018). Cancer Cell Growth - A Mini Review Part-1: Proliferation, Nutrient, Warburg Effect. *Biochemistry & Analytical Biochemistry*, 7(4). <https://doi.org/10.4172/2161-1009.1000371>.
- Cao, X. P., Chen, Y. F., Zhang, J. L., You, M. M., Wang, K., & Hu, F. L. (2017). Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomedicine*, 34, 76–84. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.06.001>.
- Catchpole, O., Mitchell, K., Bloor, S., Davis, P., & Suddes, A. (2015). Antiproliferative activity of New Zealand propolis and phenolic compounds vs human colorectal adenocarcinoma cells. *Fitoterapia*, 106, 167–74. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.09.004>.
- Cavalcante, L. T. C. & Oliveira, A. A. S. (2020). Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. *Psicol. Rev.* 26(1). <https://doi.org/10.5752/P.1678-9563.2020v26n1p82-100>.
- Cornara, L., Biagi, M., Xiao, J., & Burlando, B. (2017). Therapeutic properties of bioactive compounds from different honeybee products. *Frontiers in Pharmacology*. 8 (JUN). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00412>.
- Cruz, F. B. da, Ferreira, J. de F., Silveira, D., & Fonseca-Bazzo, Y. M. (2021). Avaliação da atividade anti-inflamatória de própolis de abelha *Apis mellifera*: uma revisão. *Research, Society and Development*, 10(14), e250101421817. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i14.21817>.
- Carvalho, J. T. G., Baldívia, D. S., Leite, D. F., Araújo, L. C. A., Espindola, P. P. T., Antunes, K. A., Rocha, P. S., Souza, K. P., & Santos, E. L. (2019). Medicinal plants from Brazilian Cerrado: Antioxidant and anticancer potential and protection against chemotherapy toxicity. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2019). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2019/3685264>.
- Doğan, H., Silici, S., & Ozcimen, A. A. (2020). Biological Effects of Propolis on Cancer. *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*, 8 (3), 573–579. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v8i3.573-579.2939>.

- Feitelson, M. A., Arzumanyan, A., Kulathinal, R. J., Blain, S. W., Holcombe, R. F., Mahajna, J., Marino, M., Martinez-Chantar, M. L., Nawroth, R., Sanchez-Garcia, I., Sharma, D., Saxena, N. K., Singh, N., Vlachostergios, P. J., Guo, S., Honoki, K., Fujii, H., Georgakilas, A. G., Bilsland, A., ... Nowsheen, S. (2015). Sustained proliferation in cancer: Mechanisms and novel therapeutic targets. In *Seminars in Cancer Biology*, 35, S25–S54. Academic Press.
- Fernández-Calderón, M. C., Hernández-González, L., Gómez-Navia, C., Blanco-Blanco, M. T., Sánchez-Silos, R., Lucio, L., & Pérez-Giraldo, C. (2021). Antifungal and anti-biofilm activity of a new Spanish extract of propolis against *Candida glabrata*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, 21(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-021-03323-0>.
- Floriano, F. D., Ribeiro, P. F. A., Maragno, A. C., Rossi, K., & Simões, P. W. T. A. (2017). complicações orais em pacientes tratados com radioterapia ou quimioterapia em um hospital de santa catarina. oral complications in patients treated with radiotherapy or chemotherapy in a hospital in santa catarina. *Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo*, 29(3), 230–36.
- Forma, E., & Bryś, M. (2021). Anticancer activity of propolis and its compounds. In *Nutrients*. 13 (8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/nu13082594>.
- Foster, A., Rocha, L., Regina, S., Orrico, P., Maria, E., & Massucato, S. (2021). A importância do preparo da cavidade bucal antes e durante o tratamento oncológico The importance of preparing the oral cavity before and during cancer treatment. In *ULAKES Journal of Medicine*. Rocha et al. *ULAKES J Med*. 1 (3).
- Freire, A. A. S., Suelen Medeiro Honorato, P. S. M., Macedo, S. B., & Araújo, C. S. (2016). manifestações bucais em pacientes submetidos a tratamento quimioterápico no hospital de câncer do acre bucal manifestations in patients submitted to chemotherapeutic treatment in the cancer hospital of acre. in *Journal of Amazon Health Science* (Vol. 2, Issue 1). *Ciênc. saúde coletiva*. 15 (suppl 1). <https://doi.org/10.1590/S1413-81232010000700016>.
- Gajek, G., Marciniak, B., Lewkowski, J., & Kontek, R. (2020). Antagonistic effects of CAPE (a component of propolis) on the cytotoxicity and genotoxicity of irinotecan and SN38 in human gastrointestinal cancer cells in vitro. *Molecules*, 25(3).
- Gómez, P. A. M., Jon, L. Y., Torres, D. J. M., Amaranto, R. E. B., Díaz, I. E. C., & Minchón Medina, C. A. (2021). Antibacterial, antibiofilm, and cytotoxic activities and chemical compositions of Peruvian propolis in an in vitro oral biofilm. *F1000Research*, 10, 1093. <https://doi.org/10.12688/f1000research.73602.1>.
- Gomes, R. A., Coelho, A. D. C. O., Moura, D. C. A., Cruz, J. S. da, & Santos, K. B. (2018). Avaliação da qualidade de vida de pacientes com doença oncohematológica em quimioterapia. *Revista de Enfermagem UFPE on Line*, 12(5), 1200.
- González-Arriagada, W. A., Ottaviani, G., Dean, D., Ottaviani, G., Santos-Silva, A. R., & Treister, N. S. (2023). Editorial: Oral complications in cancer patients. *Frontiers in Oral Health* (Vol. 3). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.1116885>
- Guo, J., Wang, Z., Chen, Y., Cao, J., Tian, W., Ma, B., & Dong, Y. (2021). Active components and biological functions of royal jelly. *Journal of Functional Foods* (Vol. 82). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104514>.
- Henatsch, D., Kross, F., & Stokroos, K. W. &. (2015). Honey and beehive products in otorhinolaryngology: a narrative review. *Clin Otolaryngol*. 41 (5):519-31. Doi: 10.1111/coa.12557. Epub 2016 Feb 9.
- Hermansyah, D., Zulhendri, F., Perera, C. O., Firsty, N. N., Chandrasekaran, K., Abdulah, R., Herman, H., & Lesmana, R. (2022). The Potential Use of Propolis as an Adjunctive Therapy in Breast Cancers. In *Integrative Cancer Therapies* (Vol. 21). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/15347354221096868>.
- Hustedt, N., & Durocher, D. (2017). The control of DNA repair by the cell cycle. In *Nature Cell Biology*. 19(1), 1–9. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/ncb3452>.
- Hwu, Y. J., & Lin, F. Y. (2014). Effectiveness of propolis on oral health: A meta-analysis. *Journal of Nursing Research*, 22(4), 221–9. <https://doi.org/10.1097/jnr.0000000000000054>.
- Iqbal, M., Fan, T. ping, Watson, D., Alenezi, S., Saleh, K., & Sahlan, M. (2019). Preliminary studies: the potential anti-angiogenic activities of two Sulawesi Island (Indonesia) propolis and their chemical characterization. *Heliyon*, 5 (7). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01978>.
- Ishida, Y., Gao, R., Shah, N., Bhargava, P., Furune, T., Kaul, S. C., Terao, K., & Wadhwa, R. (2018). Anticancer Activity in Honeybee Propolis: Functional Insights to the Role of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Its Complex With γ -Cyclodextrin. *Integrative Cancer Therapies*, 17(3), 867–73. <https://doi.org/10.1177/1534735417753545>.
- Jacob, A., Parolia, A., Pau, A., & Davamani Amalraj, F. (2015). The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 15 (1).
- Júnior, J. H. D. C. F., Valadas, L. A. R., Fonseca, S. G. D. C., Lobo, P. L. D., Calixto, L. H. M., Lima, A. G. F., Aguiar, M. H. R., Arruda, I. S., Lotif, M. A. L., Neto, E. M. R., & Fonteles, M. M. D. F. (2020). Clinical and Microbiological Evaluation of Brazilian Red Propolis Containing-Dentifrice in Orthodontic Patients: A Randomized Clinical Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8532701>
- Kubina, R., Kabała-Dzik, A., Dziedzic, A., Bielec, B., Wojtyczka, R. D., Bułdak, R. J., Wszyńska, M., Stawiarska-Pięta, B., & Szaflarska-Stojko, E. (2015). The ethanol extract of polish propolis exhibits anti-proliferative and/or pro-apoptotic effect on HCT 116 colon cancer and Me45 Malignant melanoma cells in vitro conditions. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 24(2), 203–12. <https://doi.org/10.17219/acem/31792>.
- Kurek-Górecka, A., Górecki, M., Rzepecka-Stojko, A., Balwierz, R., & Stojko, J. (2020). Bee products in dermatology and skin care. In *Molecules*. 25(3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules25030556>.
- Leal-Esteban, L. C., & Fajas, L. (2020). Cell cycle regulators in cancer cell metabolism. In *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* (Vol. 1866, Issue 5). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165715>.

- Lesmana, R., Zulhendri, F., Fearnley, J., Irsyam, I. A., Rasyid, R. P. H. N., Abidin, T., Abdulah, R., Suwantika, A., Paradkar, A., Budiman, A. S., & Pasang, T. (2022). The Suitability of Propolis as a Bioactive Component of Biomaterials. *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 13). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.930515>.
- Lin, Y. M., Chen, C. I., Hsiang, Y. P., Hsu, Y. C., Cheng, K. C., Chien, P. H., Pan, H. L., Lu, C. C., & Chen, Y. J. (2018). Chrysin attenuates cell viability of human colorectal cancer cells through autophagy induction unlike 5-fluorouracil/oxaliplatin. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/ijms19061763>.
- Magnavacca, A., Sangiovanni, E., Racagni, G., & Dell'Agli, M. (2022). The antiviral and immunomodulatory activities of propolis: An update and future perspectives for respiratory diseases. In *Medicinal Research Reviews*. 42(2), 897–945). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/med.21866>.
- Masadah, R., Ikram, D., & Rauf, S. (2021). Effects of propolis and its bioactive components on breast cancer cell pathways and the molecular mechanisms involved. In *Breast Disease*. 40(S1), S15–S25. IOS Press BV. <https://doi.org/10.3233/BD-219003>.
- Meto, A., Colombari, B., Meto, A., Boaretto, G., Pinetti, D., Marchetti, L., Benvenuti, S., Pellati, F., & Blasi, E. (2020). Propolis affects pseudomonas aeruginosa growth, biofilm formation, eDNA release and phenazine production: Potential involvement of polyphenols. *Microorganisms*, 8(2). <https://doi.org/10.3390/microorganisms8020243>.
- Mitchell, D. A., Kanatas, A., Murphy, C., Chengot, P., Smith, A. B., & Ong, T. K. (2018). Margins and survival in oral cancer. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 56(9), 820–9. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.06.021>.
- Nyman, G. S. A., Tang, M., Inerot, A., Osmancevic, A., Malmberg, P., & Hagvall, L. (2019). Contact allergy to beeswax and propolis among patients with cheilitis or facial dermatitis. *Contact Dermatitis*, 81(2), 110–16. <https://doi.org/10.1111/cod.13306>.
- Oršolić, N. (2022). Allergic Inflammation: Effect of Propolis and Its Flavonoids. In *Molecules*. 27(19). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules27196694>.
- Oršolić, N., Jurčević, I. L., Đikić, D., Rogić, D., Odeh, D., Balta, V., Junaković, E. P., Terzić, S., & Jutrić, D. (2019). Effect of Propolis on Diet-induced hyperlipidemia and atherogenic indices in mice. *Antioxidants*, 8(6). <https://doi.org/10.3390/antiox8060156>.
- Oršolić, N., Skurić, J., Crossed D Signikić, D., & Stanić, G. (2014). Inhibitory effect of a propolis on Di-n-Propyl Disulfide or n-Hexyl salicylate-induced skin irritation, oxidative stress and inflammatory responses in mice. *Fitoterapia*, 93, 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2013.12.007>.
- Oryan, A., Alemzadeh, E., & Moshiri, A. (2016). Biological properties and therapeutic activities of honey in wound healing: A narrative review and meta-analysis. *Journal of Tissue Viability*, 25(2), 98–118. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2015.12.002>.
- Otto, T., & Sicinski, P. (2017). Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. In *Nature Reviews Cancer*. 17(2), 93–115. Nature Publishing Group. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.138>.
- Paris, E. H., Peraza Lope, C., Masson, M. A., Delgado Kú, P. C., & Escamilla Ojeda, B. C. (2018). The organization of stingless beekeeping (Meliponiculture) at Mayapán, Yucatan, Mexico. *Journal of Anthropological Archaeology*, 52, 1–22. <https://doi.org/10.1016/j.jaa.2018.07.004>.
- 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. In *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* (Vol. 2017). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2017/1259510>.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *metodologia da pesquisa científica*. Santa Maria: UAB / NTE / UFSM.
- 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). <https://doi.org/10.1111/ecc.12757>.
- Pobiega, K., Kraśniewska, K., & Gniewosz, M. (2019). Application of propolis in antimicrobial and antioxidative protection of food quality – A review. In *Trends in Food Science and Technology*. 83, 53–62. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.11.007>.
- Popova, M., Trusheva, B., & Bankova, V. (2021). Propolis of stingless bees: A phytochemist's guide through the jungle of tropical biodiversity. In *Phytomedicine* (Vol. 86). Elsevier GmbH. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.153098>.
- Reis, J. H.O., Barreto, G.A., Cerqueira, J. C., Anjos, J. P., Andrade, L. N., Padilha, F. F., Druzian, J. I., & 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). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219063>.
- Reolon, L. Z., Rigo, L., Conto, F. de, & Ce, L. C. (2017). Impacto da laserterapia na qualidade de vida de pacientes oncológicos portadores de mucosite oral. *Revista de Odontologia Da UNESP*, 46(1), 19–27. <https://doi.org/10.1590/1807-2577.09116>.
- Rivera-Yañez, N., Rodríguez-Canales, M., Nieto-Yañez, O., Jimenez-Estrada, M., Ibarra-Barajas, M., Canales-Martinez, M. M., & Rodríguez-Monroy, M. A. (2018). Hypoglycaemic and Antioxidant Effects of Propolis of Chihuahua in a Model of Experimental Diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/4360356>.
- Rother, E. T. (2007). Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paul. Enferm.* 20(2). <https://doi.org/10.1590/S0103-21002007000200001>.
- Rzepecka-Stojko, A., Kabala-Dzik, A., Mozdzier, A., Kubina, R., Wojtyczka, R. D., Stojko, R., Dziedzic, A., Jastrzebska-Stojko, Z., Jurzak, M., Buszman, E., & Stojko, J. (2015). Caffeic acid Phenethyl ester and ethanol extract of Propolis induce the complementary Cytotoxic effect on triple-negative breast cancer cell lines. *Molecules*, 20(5), 9242–9262.
- Santos, D. A., Munari, F. M., Frozza, C. O. S., Moura, S., Barcellos, T., Henriques, J. A. P., & Roesch-Ely, M. (2019). Brazilian red propolis extracts: study of chemical composition by ESI-MS/MS (ESI+) and cytotoxic profiles against colon cancer cell lines. *Biotechnology Research and Innovation*, 3(1), 120–30. <https://doi.org/10.1016/j.biori.2019.02.001>.

- Santos, M. de O., Lima, F. C. da S. de, Martins, L. F. L., Oliveira, J. F. P., Almeida, L. M. de, & Cancela, M. de C. (2023). Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 69(1). <https://doi.org/10.32635/2176-9745.rbc.2023v69n1.3700>.
- Sepúlveda, C., Núñez, O., Torres, A., Guzmán, L., & Wehinger, S. (2020). Antitumor Activity of Propolis: Recent Advances in Cellular Perspectives, Animal Models and Possible Applications. In *Food Reviews International*. 36(5), 429–55. Taylor and Francis Inc. <https://doi.org/10.1080/87559129.2019.1649692>.
- Seydi, E., Hosseini, S. A., Salimi, A., & Pourahmad, J. (2016). Propolis induce cytotoxicity on cancerous hepatocytes isolated from rat model of hepatocellular carcinoma: Involvement of ROS-mediated mitochondrial targeting. *PharmaNutrition*, 4(4), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2016.10.001>.
- Sforcin, J. M. (2016). Biological Properties and Therapeutic Applications of Propolis. In *Phytotherapy Research*. 30 (6), 894–905. John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/ptr.5605>.
- Silva-Carvalho, R., Baltazar, F., & Almeida-Aguiar, C. (2015). Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. In *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. Hindawi Publishing Corporation. <https://doi.org/10.1155/2015/206439>.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Teixeira, A.M., Perez, J. M. P., & Pereira, V. A. S. (2022). Manifestações orais em pacientes submetidos a quimioterapia e radioterapia. *Revista Diálogos em Saúde*, (4), 2. <https://periodicos.iesp.edu.br/dialogosemsaude/article/view/481>.
- Touzani, S., Imtara, H., Katekhaye, S., Mechchate, H., Ouassou, H., Alqahtani, A. S., Noman, O. M., Nasr, F. A., Fearnley, H., Fearnley, J., Paradkar, A., Elarabi, I., & Lyoussi, B. (2021). Determination of phenolic compounds in various propolis samples collected from an african and an asian region and their impact on antioxidant and antibacterial activities. *Molecules*, 26(15). <https://doi.org/10.3390/molecules26154589>.
- Wang, J. wen, Chen, S. shan, Zhang, Y. meng, Guan, J., Su, G. Y., Ding, M., Li, W., & Zhao, Y. Q. (2019). Anti-inflammatory and analgesic activity based on polymorphism of cedrol in mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 68, 13–18. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2019.02.005>.
- Wimardhani, Y. S., & Soegyanto, A. I. (2014). Oral Mucosal Ulceration Caused by the Topical Application of a Concentrated Propolis Extract. *Case Reports in Dentistry*, 2014, 1–4. <https://doi.org/10.1155/2014/307646>.
- Zabaiou, N., Fouache, A., Trousson, A., Baron, S., Zellagui, A., Lahouel, M., & Lobaccaro, J. M. A. (2017). Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. In *Chemistry and Physics of Lipid*. 207, 214–22. Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2017.04.005>.
- Zhang, X., Wang, G., Gurley, E. C., & Zhou, H. (2014). Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through multiple mechanisms in Macrophages. *PLoS ONE*, 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107072>.
- Zulhendri, F., Felitti, R., Fearnley, J., & Ravalía, M. (2021). The use of propolis in dentistry, oral health, and medicine: A review. In *Journal of Oral Biosciences* (Vol. 63, Issue 1, pp. 23–34). Japanese Association for Oral Biology. <https://doi.org/10.1016/j.job.2021.01.001>.