



CENTRO UNIVERSITÁRIO GUAIRACÁ - UNIGUAIRACÁ
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO STRICTU SENSU EM PROMOÇÃO DA
SAÚDE

ROZILDA PENTEADO

**EFEITOS IMUNOMODULATÓRIOS, ANTIOXIDANTES E ANTI-
INFLAMATÓRIOS DO PRÓPOLIS E DA *Baccharis dracunculifolia***

GUARAPUAVA
2022

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca da UniGuairacá

P419e Penteadó, Rozilda
Efeitos imunomodulatórios, antioxidantes e anti-inflamatórios do
própolis e da Baccharis dracunculifolia / Rozilda Penteadó. --
Guarapuava, PR : UniGuairacá, 2021.
38 f.: il.; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – UniGuairacá Centro Universitário,
Programa de Pós-Graduação em Promoção da Saúde (PPGPS),
2021.
Orientador: Dr. Carlos Ricardo Maneck Malfatti.
Coorientador: Dr. Luiz Augusto da Silva.

1. Baccharis dracunculifolia. 2. Fatores anti-inflamatórios. 3.
Fatores antioxidante. 4. Imunomodulação. I. Carlos Malfatti,
Ricardo Maneck. II. Silva, Luiz Augusto da. III. Título. IV.
UniGuairacá Centro Universitário.

CDD 613


Bibliotecária responsável: Michelle C. Magalhães - CRB-9/1917




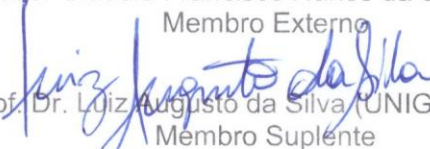
Ata de Defesa de Dissertação de Mestrado N°08/2021 – PPGPS

Às quatorze horas do dia vinte e seis de novembro de dois mil e vinte e um, na sala de 3 D (2º andar) do Centro Universitário Guairacá - UNIGUAIACÁ, reuniu-se a Banca Examinadora de Defesa da Dissertação do Mestrado Profissional em Promoção da Saúde, da mestranda **Rozilda Penteado**, constituída pelo Prof. Dr. Carlos Ricardo Maneck Malfatti (presidente/orientador), Prof. Dr. Luiz Augusto da Silva (UNIGUAIACÁ), Prof.ª Dr.ª Luciana Erzinger Alves de Camargo (UNIGUAIACÁ) e Prof. Dr. Weber Cláudio Francisco Nunes da Silva (UNICENTRO). Iniciado os trabalhos, a presidência deu conhecimento aos membros da banca e a candidata, das normas que regem a defesa de dissertação e definiu-se a ordem a ser seguida pelos examinadores para arguição. A seguir, a candidata apresentou a dissertação intitulada “**EFEITOS IMUNOMODULATÓRIOS, ANTIOXIDANTES E ANTI-INFLAMATÓRIOS DO PRÓPOLIS E DA *Baccharis dracunculifolia***”. Encerrada a apresentação, a candidata foi arguida oralmente pelos membros da Banca Examinadora. Após arguição e avaliação, a banca considerou o trabalho APROVADO. A presidência ressaltou que a obtenção do título de Mestre Profissional em Promoção da Saúde está condicionada ao depósito da versão definitiva da dissertação impressa e em meio eletrônico, com todas as correções feitas e atestadas pelo orientador no prazo de sessenta dias, além de obedecer ao regimento do programa. O não atendimento no prazo, anulará toda possibilidade de outorga definitiva do título, bem como o recebimento do diploma. Esta ata de Defesa deverá ser homologada pelo Colegiado do PPGPS. Nada mais havendo a tratar, eu, como presidente da sessão, dei por encerrada a sessão da defesa de dissertação do Mestrado, a presente ata foi lavrada e assinada pelos membros da Banca Examinadora. Guarapuava, vinte e seis de novembro de dois mil e vinte e um.


Prof. Dr. Carlos Ricardo Maneck Malfatti (PPGPS/UNIGUAIACÁ)
Presidente (Orientador)


Prof.ª Dr.ª Luciana Erzinger Alves de Camargo (UNIGUAIACÁ)
Membro Titular


Prof. Dr. Weber Cláudio Francisco Nunes da Silva (UNICENTRO)
Membro Externo


Prof. Dr. Luiz Augusto da Silva (UNIGUAIACÁ)
Membro Suplente



CENTRO UNIVERSITÁRIO GUAIACÁ – UNIGUAIACÁ

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE (PPGPS)
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROMOÇÃO DA SAÚDE**

ROZILDA PENTEADO

**Efeitos imunomodulatórios, antioxidantes e anti-inflamatórios do própolis e da
*Baccharis dracunculifolia***

GUARAPUAVA

2021

CENTRO UNIVERSITÁRIO GUAIACÁ – UNIGUAIACÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROMOÇÃO DA SAÚDE (PPGPS)
MESTRADO PROFISSIONAL EM PROMOÇÃO DA SAÚDE

ROZILDA PENTEADO

Efeitos imunomodulatórios, antioxidantes e anti-inflamatórios do própolis e da
Baccharis dracunculifolia

Dissertação apresentada para obtenção do grau de mestre no curso de Pós-Graduação do Programa de Mestrado Profissional em Promoção da Saúde, linha de pesquisa de Ciência, tecnologia e saúde, do Centro Universitário Guairacá – UNIGUAIACÁ.
Orientador: Dr Carlos Ricardo Maneck Malfatti
Co-Orientador: Dr Luiz Augusto da Silva

GUARAPUAVA

202

“Dedico este trabalho á minha família e aos meus orientadores Dr Carlos Ricardo Maneck Malfatti e Dr Luiz Augusto da Silva, cuja dedicação e paciência serviram como pilares de sustentação para a conclusão deste trabalho.” Grata por tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela presença constante e proteção em minha vida, por atender as minhas orações e suplicas.

A minha família pela compreensão e apoio nos momentos de minha ausência.

Ao Programa de Pós-Graduação em Promoção a Saúde pela oportunidade de qualificação profissional em um ensino de excelência.

A Coordenação do programa de Mestrado por todo o suporte e competência com que conduziram o curso.

Aos meus orientadores, Dr Carlos Ricardo Maneck Malfatti e Dr Luiz Augusto da Silva, pelo apoio, cumplicidade e incentivo na construção desta pesquisa.

Aos membros da banca examinadora, pelas preciosas contribuições destinadas a este estudo.

Aos colegas do mestrado, pelos momentos de aprendizagem.

E finalmente agradecer à UNIGUAIACÁ e o seu corpo docente, pelo seu comprometimento com a qualidade e excelência do ensino.

Resumo

Fatores inflamatórios e oxidantes são importantes para o desencadeamento de doenças como artrite, lúpus, e atualmente, os efeitos graves da doença do coronavírus (COVID-19), que possui aumento de fatores inflamatórios durante seu desenvolvimento o qual pode ser atenuado pelos efeitos benéficos da *Baccharis dracunculifolia* (Bd) e Brazilian Green Propolis (BGP). Uma pesquisa bibliográfica por meio do PubMed, ResearchGate e HOLLIS Harvard Library Online Catalog foi realizada entre os dias 01/06//2021 e 01/07/2021. Foi utilizada uma combinação das seguintes palavras-chaves: *Baccharis dracunculifolia*, antiinflamatório, antioxidante e imunomodulação. Palavras-chave: própolis, *Baccharis dracunculifolia*, fatores antiinflamatórios, fatores antioxidante, imunomodulação. Os resultados dos fatores inflamatórios e oxidantes mostrados pelo estudo são importantes para a área médica, além de ajudarem a entender os inúmeros compostos que não são conhecidos ainda e principalmente em função dos seus possíveis tratamentos em diversas doenças. Concluimos que o BD e BGP são importantes para a redução de fatores inflamatórios e oxidantes, o que pode ser benéfico para doenças imunológicas e em fatores inflamatórios exorbitantes como observado no COVID-19.

Palavras-chaves: *Baccharis dracunculifolia*; fatores anti-inflamatórios; fatores antioxidante; imunomodulação.

Abstract

Inflammatory and oxidizing factors are important for the triggering of diseases such as arthritis, lupus, and currently, the serious effects of coronavirus disease (COVID-19), which has an increase in inflammatory factors during its development and, consequently, can be mitigated by the beneficial effects of *Baccharis dracunculifolia* (Bd) and Brazilian Green Propolis (BGP). A literature search through PubMed, ResearchGate and HOLLIS Harvard Library Online Catalog was performed from the date of inception until 07/01/2021. The combination of the following keywords was used: *Baccharis dracunculifolia*, anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulation. The results of inflammatory and oxidizing factors shown by the study are important for the medical field, in addition to understanding how there are numerous compounds that are not yet known and mainly due to its possible treatments in various diseases. We conclude that BD and BGP are important for the reduction

of inflammatory and oxidizing factors, which can be beneficial in immunological diseases and in exorbitant inflammatory factors as observed in COVID-19.

Key-words: *Baccharis dracunculifolia*, anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulation.

ROZILDA PENTEADO

Efeitos imunomodulatórios, antioxidantes e anti-inflamatórios do própolis e da
Baccharis dracunculifolia

MESTRADO PROFISSIONAL EM PROMOÇÃO DA SAÚDE
CENTRO UNIVERSITÁRIO GUAIRACÁ – UNIGUIRACÁ

Membros da Banca Examinadora

Professor / Titulação / Nome do Professor/Cargo

Professor / Titulação / Nome do Professor/Cargo

Professor / Titulação / Nome do Professor/Cargo

Professor / Titulação / Nome do Professor/Cargo

Guarapuava, ____ de _____ de _____.

Lista de tabelas

Tabela 1. Descrição dos passos realizados na busca sistemática.

Tabela 2. Principais achados relacionando os efeitos do Bd e do BGP sobre os fatores inflamatórios e oxidantes.

Tabela 3. Efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios de *Baccharis dracunculifolia*.

Lista de Figuras

Figura 1. Fluxo da análise dos dados – PRISMA

Figura 2. Estrutura química do ácido cafeico isolados das folhas de *Baccharis dracunculifolia*.

Lista de Siglas

- BD: *Baccharis dracunculifolia*
BGP: *Brasilian Green própolis*
BdEO: Óleo essencial de *baccharis dracunculifolia*
HPCL: Cromatografia Líquida
H₂O₂ – Peróxido de hidrogênio
HCl – Ácido clorídrico
IL – Interleucina
NF-κB - Fator nuclear kappa
ROS – Espécies reativas de oxigênio
RL – Radicais livres
TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa
O₂ - Ânion superóxido
OH – Hidroxila
DPPH - 2,2-Difenil-1-picril-hidrazil

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. JUSTIFICATIVA	14
3. OBJETIVOS	15
3.1. Objetivo Geral	15
3.2. Objetivos Específicos	15
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	16
4.1 Questão Norteadora	17
4.2 Tabela I	17
5. ADERÊNCIA	17
6. IMPACTO	17
7. COMPLEXIDADE E APLICABILIDADE	18
8. INOVAÇÃO	18
9. APRESENTAÇÃO DO PRODUTO ESCOLHIDO	19
9.1 Capítulo I.....	19
10.RESULTADOS.....	32
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
12. CRONOGRAMA	34
13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

1. INTRODUÇÃO

As plantas medicinais e seus derivados representam atualmente a origem de 25% dos fármacos produzidos, o que se deve à imensa diversidade da flora mundial e a importantes propriedades terapêuticas já conhecidas. Pesquisas realizadas contribuem significativamente para o desenvolvimento e uso dessas espécies vegetais, comprovando efeitos terapêuticos e possibilitando a sua utilização para tratamento de patologias (KALLUF, 2008).

Um alimento pode ser considerado funcional se for demonstrado que o mesmo pode afetar benéficamente uma ou mais funções no corpo, além de possuir os adequados efeitos nutricionais, de maneira que seja tanto relevante para o bem-estar e a saúde quanto para a redução do risco de uma doença (BRANCO; OLIVEIRA; SILVA, 2012).

Os alimentos funcionais devem possuir constituintes benéficos além dos elementos nutricionais básicos, sendo utilizados na forma convencional nas dietas, pois tem demonstrado benefícios em regular as funções corporais, auxiliando na proteção contra enfermidades como: diabetes, hipertensão, câncer, osteoporose e coronariopatias (DANNER et al., 2006).

O própolis é uma resina produzida pelas abelhas melíferas misturando suas ceras e saliva com exsudato de substâncias botânicas. Uma das características do própolis das abelhas é que ele é duro e quebradiço quando frio e macio, flexível e muito pegajoso quando quente; por isso, às vezes é chamada de “cola de abelha” (LINS et al., 2018). Possui cheiro aromático e cores diferentes, dependendo da origem, período de colheita e tempo de armazenamento na colmeia.

Os principais tipos de substâncias químicas encontradas na própolis são ceras, resinas, bálsamos, óleos aromáticos e etéreos, pólen e outros compostos orgânicos (Markham et al, 1996) e podem variar dependendo do local ou distrito, época de coleta (Bankova, 2005) e, o mais importante, a fonte botânica.

Os compostos identificados no própolis vêm de três fontes distintas: exsudatos vegetais e resinas coletadas pelas abelhas, substâncias secretadas pelo metabolismo das abelhas e diversos materiais introduzidos durante a produção do própolis (Silva-Carvalho et al., 2015).

Diferentes tipos de própolis estão disponíveis em todo o mundo: própolis verde brasileiro (BGP) (derivada de *Baccharis dracunculifolia*), própolis vermelha brasileira (*Dalbergia ecastophyllu*), própolis europeia (*Populus nigra L.*), Bétula ou própolis russa (*Betula verrucosa Ehrh*) (Przybyłek, I.; Karpinski, 2019) e Própolis vermelha venezuelana (*Clusia spp.*), Própolis “Pacífico” (origem vegetal desconhecida), própolis “Canárias” (origem vegetal desconhecida). A composição química e os compostos bioativos são descritos em muitos estudos científicos (Bankova et al 2005).

Algumas plantas do gênero *Baccharis* são utilizadas popularmente para diferentes fins e algumas espécies já foram descritas como apresentando atividade hipoglicemiante (OLIVEIRA et al., 2005).

Baccharis dracunculifolia D.C. (Asteraceae) (Bd), também conhecida tais como “alecrim-do-campo” ou “vassourinha”, possui diversas atividades comprovadas, como: atividade anti-inflamatória; quedas dos níveis glicêmicos, dentre outras (PEREIRA et al., 2012).

O Bd e o BGP têm um vínculo bem definido, pois as abelhas coletam resinas de plantas, arbustos e árvores, sendo o alecrim-do-campo uma das principais fontes de pólen utilizadas como matéria-prima para a produção do mel e cera como resina (MOISE et al., 2020).

A atividade antioxidante da BGP é demonstrada em estudos que comprovaram a redução dos marcadores de estresse oxidativo (MOISE et al., 2020; Osés et al. 2016). Os polifenóis, uma das principais classes de compostos da própolis, possuem uma estrutura química capaz de neutralizar efetivamente os radicais livres. Por outro lado, os flavonóides do própolis são poderosos antioxidantes, capazes de sequestrar os radicais livres e, dessa forma, proteger as membranas celulares contra a peroxidação lipídica.

A inflamação ocorre em resposta à exposição constante a estímulos ambientais e endógenos, bem como a danos acidentais. A cicatrização de feridas é um processo dinâmico e complexo de reparo da pele, que ocorre em resposta a uma lesão. A inflamação representa sua primeira etapa, seguida de cicatrização e remodelação (Brandenburg et al, 2020). Nesse contexto, torna-se interessante pesquisar o própolis quanto a seus efeitos antiinflamatórios.

Mecanismos moleculares específicos por trás do efeito antiinflamatório do própolis vermelho foram demonstrados (SOBREIRA et al., 2017). Tratamentos com extratos de própolis vermelho, ricos em compostos polifenólicos, reduziram áreas de lesão em

camundongos, bem como a infiltração de neutrófilos (por meio da redução da quimiotaxia de neutrófilos), a expressão do principal fator de transcrição inflamatório (NF- κ B) e a síntese de mediadores inflamatórios.

Outro efeito do Bd é modular a função dos neutrófilos, podendo ser uma estratégia terapêutica importante para controlar a inflamação e reduzir os efeitos deletérios das espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas pelos neutrófilos ativados. (GUIMARÃES et al., 2012).

Dessa forma, a questão que nos move é entender como ocorre a relação entre os compostos do Bd e do BGP em situações biológicas de inflamação e oxidação de moléculas em um centro de estresse oxidativo. Ainda, entender como esses efeitos podem prevenir situações de inflamação exacerbada visto em doenças autoimunes e também na superprodução de citocinas, como é o caso da doença do coronavírus (COVID-19).

O sistema imunológico atua na defesa contra agentes infecciosos. Essa função é mediada por reações iniciais da imunidade inata e tardias da imunidade adaptativa, que são determinantes no combate às infecções virais. Na COVID-19, uma resposta inflamatória eficiente e equilibrada permite uma evolução autolimitada e benigna da doença. A forma grave ocorre numa parcela de pacientes que apresenta uma resposta imune exacerbada ao SARS-CoV-2 (BRANDÃO SCS et. al, 2020)

2. JUSTIFICATIVA

Os alimentos ditos funcionais são produtos que devem possuir propriedades benéficas, pois apresentam ações regulatórias em várias funções do corpo, além de auxiliar na proteção contra diversas doenças (FERNANDES e SILVA, 2018).

É possível enumerar algumas prováveis causas para o aumento da procura por alimentos funcionais: atualmente as pessoas estão optando por prevenir ao invés de curar doenças, os consumidores estão mais cientes sobre a relação entre a saúde e a nutrição, enfim, mais evidências científicas sobre a eficácia de uma alimentação saudável como fator favorável a saúde. (BRANCO; OLIVEIRA; SILVA, 2012).

Com base nisso, se torna justificável a incorporação do BD e do própolis e seus derivados em produtos de aderência ao setor produtivo, com intuito de favorecer protocolos terapêuticos que envolvam ou dependam de imunomodulação.

Portanto, se torna válida a justificativa de escrever um capítulo de livro elencando os benefícios do *Bacharis dracunculifolia*, do própolis e seus derivados em situações anti-inflamatórias, antioxidantes e imunomodulatória.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é analisar os efeitos biológicos do *Baccharis dracunculifolia* e do própolis sobre fatores inflamatórios e oxidantes e seus possíveis efeitos imunomoduladores.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Descrever os principais compostos com atividades biológicas encontrados no *Baccharis dracunculifolia* e no própolis.

Identificar os principais efeitos imunomoduladores entre os resultados biológicos encontrados na literatura para o *Baccharis dracunculifolia* e o própolis.

Levantar os efeitos antioxidantes frente ao uso biológico do *Baccharis dracunculifolia* e do própolis.

Escrever um capítulo de livro com conhecimentos adquiridos das busca realizadas, como forma de disseminação de conhecimento.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

O tipo de estudo escolhido para esta pesquisa foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura relacionada ao tema presumido. Portanto, a organização da revisão da literatura consistiu em uma busca às principais bases de conhecimento existentes.

Artigos publicados nos últimos 20 anos foram incluídos nesta pesquisa. Foram usados estudos das bases de dados PubMed, ResearchGate e HOLLIS Harvard Library Online Catalog. Esta pesquisa foi realizada entre 01/06/2021 a 01/07/2021.

Após a busca dos artigos, a pesquisa seguiu a etapa de análise para inclusão e exclusão dos materiais selecionados. Primeiramente, foram analisados os títulos, seguindo-se a análise dos resumos para verificar quais artigos atenderam ao intuito da questão de pesquisa. Em seguida, foram analisados os artigos no total que atendiam a interligação entre as palavras-chave escolhidas. Utilizamos as palavras-chave para a pesquisa: *Baccharis dracunculifolia* AND efeitos anti-inflamatório AND fatores oxidantes AND imunomodulação.

A análise dos dados coletados foi expressa de forma discursiva e ilustrada por meio de tabelas. A tabela contém o título, nome do autor, objetivos e conclusão de cada artigo. Uma figura do desenho do conhecimento adquirido por esquemas foi organizada de forma resumida e analisada de acordo com o referencial teórico.

O trabalho está organizado no capítulo correlacionado. O Capítulo 1, Introdução, apresentado por meio de sua contextualização o tema proposto neste trabalho. Da mesma forma foram estabelecidos os resultados efeitos biológicos do Bd e do BGP sobre fatores inflamatórios e oxidantes após a análise da literatura existente.

4.1 QUESTÃO NORTEADORA

Qual a contribuição do BD e do BGP sobre os efeitos imunomoduladores e antioxidante e antiinflamatórios?

4.2 TABELA 1 - DESCRIÇÃO DOS PASSOS REALIZADOS NA BUSCA SISTEMÁTICA

ESTRATÉGIAS	DESCRIÇÃO
Bases de dados	PubMed, ResearchGate e HOLLIS Harvard Library Online Catalog
Descritores	<i>Baccharis dracunculifolia</i> , efeitos anti-inflamatório AND fatores oxidantes AND imunomodulação.
Operador booleano	AND
Documentos	Artigos publicados nas referidas bases de dados
Língua	Inglês, espanhol e português
Critérios de inclusão	Artigos dos últimos 20 anos e que atenderam ao intuito da pesquisa
Critérios de exclusão	Artigos dos últimos 20 anos e que atenderam ao intuito da pesquisa

5. ADERÊNCIA

O presente trabalho se estabelece na área de concentração de Práticas e saberes na atuação interdisciplinar, promoção e inovação para a saúde, vinculado à linha de pesquisa de Ciência, tecnologia e saúde.

6. IMPACTO

O impacto da atual produção se classifica como acadêmico, de forma pública, em rede nacional. Seus efeitos prospectivos, na linha do tempo após implementação do entregável, poderão apresentar a ideia para pesquisa aplicada e desenvolvimento de novas tecnologias em Promoção da Saúde.

7. COMPLEXIDADE E APLICABILIDADE

Entende-se que essa produção possuiu baixa complexidade, pois ocorreu o desenvolvimento do texto sobre o conteúdo bibliográfico existente. Porém, sua aplicabilidade apresentará uma abrangência elevada, ou que poderá ser potencialmente elevada.

8. INOVAÇÃO

A inovação da produção se apresenta com baixo teor inovativo: Adaptação de conhecimento existente na ideia entre imunomodulação e efeitos antioxidantes do *baccharis dracunculifolia*.

9. APRESENTAÇÃO DO PRODUTO ESCOLHIDO

9.1 CAPÍTULO 1

Efeitos imunomodulatórios, antioxidantes e anti-inflamatórios do Própolis e da *Baccharis dracunculifolia*

Resumo

Fatores inflamatórios e oxidantes são importantes para o desencadeamento de doenças como artrite, lúpus, e atualmente, os efeitos graves da doença do coronavírus (COVID-19), que possui aumento de fatores inflamatórios durante seu desenvolvimento o qual pode ser atenuado pelos efeitos benéficos da *Baccharis dracunculifolia* (Bd) e Brazilian Green Propolis (BGP). Uma pesquisa bibliográfica por meio do PubMed, ResearchGate e HOLLIS Harvard Library Online Catalog foi realizada entre os dias 01/06//2021 e 01/07/2021. Foi utilizada uma combinação das seguintes palavras-chaves: *baccharis dracunculifolia*, antiinflamatório, antioxidante e imunomodulação. Palavras-chave: própolis, *baccharis dracunculifolia*, fatores anti-inflamatórios, fatores antioxidante, imunomodulação. Os resultados dos fatores inflamatórios e oxidantes mostrados pelo estudo são importantes para a área médica, além de ajudarem a entender os inúmeros compostos que não são conhecidos ainda e principalmente em função dos seus possíveis tratamentos em diversas doenças. Concluímos que o BD e BGP são importantes para a redução de fatores inflamatórios e oxidantes, o que pode ser benéfico para doenças imunológicas e em fatores inflamatórios exorbitantes como observado no COVID-19.

Palavras-chaves: *baccharis dracunculifolia*; fatores anti-inflamatórios; fatores antioxidante; imunomodulação.

Abstract

Inflammatory and oxidizing factors are important for the triggering of diseases such as arthritis, lupus, and currently, the serious effects of coronavirus disease (COVID-19), which has an increase in inflammatory factors during its development and, consequently, can be mitigated by the beneficial effects of *Baccharis dracunculifolia* (Bd) and Brazilian Green Propolis (BGP). A literature search through PubMed, Research Gate and HOLLIS Harvard

Library Online Catalog was performed from the date of inception until 07/01/2021. The combination of the following keywords was used: *baccharis dracunculifolia*, anti-inflammatory, antioxidant and immunomodulation. The results of inflammatory and oxidizing factors shown by the study are important for the medical field, in addition to understanding how there are numerous compounds that are not yet known and mainly due to its possible treatments in various diseases. We conclude that BD and BGP are important for the reduction of inflammatory and oxidizing factors, which can be beneficial in immunological diseases and in exorbitant inflammatory factors as observed in COVID-19.

Key-words: *baccharis dracunculifolia*, anti-inflammatory, antioxidant, immunomodulation.

Introdução

As plantas medicinais e seus derivados representam atualmente a origem de 25% dos fármacos produzidos, o que se deve à imensa diversidade da flora mundial e a importantes propriedades terapêuticas já conhecidas. Pesquisas realizadas contribuem significativamente para o desenvolvimento e uso dessas espécies vegetais, comprovando efeitos terapêuticos e possibilitando a sua utilização para tratamento de patologias (KALLUF, 2008).

Um alimento pode ser considerado funcional se for demonstrado que o mesmo pode afetar benéficamente uma ou mais funções no corpo, além de possuir os adequados efeitos nutricionais, de maneira que seja tanto relevante para o bem-estar e a saúde quanto para a redução do risco de uma doença (BRANCO; OLIVEIRA; SILVA, 2012).

Os alimentos funcionais devem possuir constituintes benéficos além dos elementos nutricionais básicos, sendo utilizados na forma convencional nas dietas, pois tem demonstrado benefícios em regular as funções corporais, auxiliando na proteção contra enfermidades como: diabetes, hipertensão, câncer, osteoporose e coronariopatias (DANNER et al., 2006).

O própolis é uma resina produzida pelas abelhas melíferas misturando suas ceras e saliva com exsudato de substâncias botânicas. Uma das características do própolis das abelhas é que ele é duro e quebradiço quando frio e macio, flexível e muito pegajoso quando quente; por isso, às vezes é chamada de “cola de abelha” (LINS et al., 2018). Possui cheiro aromático e cores diferentes, dependendo da origem, período de colheita e tempo de armazenamento na colmeia.

Os principais tipos de substâncias químicas encontradas na própolis são ceras, resinas, bálsamos, óleos aromáticos e etéreos, pólen e outros compostos orgânicos (Markham et al, 1996) e podem variar dependendo do local ou distrito, época de coleta (Bankova, 2005) e, o mais importante, a fonte botânica.

Os compostos identificados no própolis vêm de três fontes distintas: exsudatos vegetais e resinas coletadas pelas abelhas, substâncias secretadas pelo metabolismo das abelhas e diversos materiais introduzidos durante a produção do própolis (Silva-Carvalho et al., 2015).

Diferentes tipos de própolis estão disponíveis em todo o mundo: própolis verde brasileiro (BGP) (derivada de *Baccharis dracunculifolia*), própolis vermelha brasileira (*Dalbergia ecastophyllu*), própolis europeia (*Populus nigra L.*), Bétula ou própolis russa (*Betula verrucosa Ehrh*) (Przybyłek, I.; Karpinski, 2019) e Própolis vermelha venezuelana (*Clusia spp.*), Própolis “Pacífico” (origem vegetal desconhecida), própolis “Canárias” (origem vegetal desconhecida). A composição química e os compostos bioativos são descritos em muitos estudos científicos (Bankova et al 2005).

Algumas plantas do gênero *Baccharis* são utilizadas popularmente para diferentes fins e algumas espécies já foram descritas como apresentando atividade hipoglicemiante (OLIVEIRA et al., 2005).

Baccharis dracunculifolia D.C. (Asteraceae) (Bd), também conhecida tais como “alecrim-do-campo” ou “vassourinha”, possui diversas atividades comprovadas, como: atividade anti-inflamatória; quedas dos níveis glicêmicos, dentre outras (PEREIRA et al., 2012).

O Bd e o BGP têm um vínculo bem definido, pois as abelhas coletam resinas de plantas, arbustos e árvores, sendo o alecrim-do-campo uma das principais fontes de pólen utilizadas como matéria-prima para a produção do mel e cera como resina (MOISE et al., 2020).

A atividade antioxidante da BGP é demonstrada em estudos que comprovaram a redução dos marcadores de estresse oxidativo (MOISE et al., 2020; Osés et al. 2016). Os polifenóis, uma das principais classes de compostos da própolis, possuem uma estrutura química capaz de neutralizar efetivamente os radicais livres. Por outro lado, os flavonóides do

própolis são poderosos antioxidantes, capazes de sequestrar os radicais livres e, dessa forma, proteger as membranas celulares contra a peroxidação lipídica.

A inflamação ocorre em resposta à exposição constante a estímulos ambientais e endógenos, bem como a danos acidentais. A cicatrização de feridas é um processo dinâmico e complexo de reparo da pele, que ocorre em resposta a uma lesão. A inflamação representa sua primeira etapa, seguida de cicatrização e remodelação (Brandenburg et al, 2020). Nesse contexto, torna-se interessante pesquisar o própolis quanto a seus efeitos antiinflamatórios.

Mecanismos moleculares específicos por trás do efeito antiinflamatório do própolis vermelho foram demonstrados (SOBREIRA et al., 2017). Tratamentos com extratos de própolis vermelho, ricos em compostos polifenólicos, reduziram áreas de lesão em camundongos, bem como a infiltração de neutrófilos (por meio da redução da quimiotaxia de neutrófilos), a expressão do principal fator de transcrição inflamatório (NF- κ B) e a síntese de mediadores inflamatórios.

Outro efeito do Bd é modular a função dos neutrófilos, podendo ser uma estratégia terapêutica importante para controlar a inflamação e reduzir os efeitos deletérios das espécies reativas de oxigênio (ROS) produzidas pelos neutrófilos ativados. (GUIMARÃES et al., 2012).

Dessa forma, a questão que nos move é entender como ocorre a relação entre os compostos do Bd e do BGP em situações biológicas de inflamação e oxidação de moléculas em um centro de estresse oxidativo. Ainda, entender como esses efeitos podem prevenir situações de inflamação exacerbada visto em doenças autoimunes e também na superprodução de citocinas, como é o caso da doença do coronavírus (COVID-19).

O sistema imunológico atua na defesa contra agentes infecciosos. Essa função é mediada por reações iniciais da imunidade inata e tardias da imunidade adaptativa, que são determinantes no combate às infecções virais. Na COVID-19, uma resposta inflamatória eficiente e equilibrada permite uma evolução autolimitada e benigna da doença. A forma grave ocorre numa parcela de pacientes que apresenta uma resposta imune exacerbada ao SARS-CoV-2 (BRANDÃO SCS et. al, 2020)

Metodologia

O tipo de estudo escolhido para esta pesquisa foi desenvolvido por meio de uma revisão integrativa da literatura relacionada ao tema presumido. Portanto, a organização da revisão da literatura consistiu em uma busca às principais bases de conhecimento existentes.

Artigos publicados nos últimos 20 anos foram incluídos nesta pesquisa. Foram usados estudos das bases de dados PubMed, ResearchGate e HOLLIS Harvard Library Online Catalog. Esta pesquisa foi realizada entre 01/06/2021 a 01/07/2021.

Após a busca dos artigos, a pesquisa seguiu a etapa de análise para inclusão e exclusão dos materiais selecionados. Primeiramente, foram analisados os títulos, seguindo-se a análise dos resumos para verificar quais artigos atenderam ao intuito da questão de pesquisa. Em seguida, foram analisados os artigos no total que atendiam a interligação entre as palavras-chave escolhidas. Utilizamos as palavras-chave para a pesquisa: *Baccharis dracunculifolia* AND efeitos anti-inflamatório AND fatores oxidantes AND imunomodulação.

A análise dos dados coletados foi expressa de forma discursiva e ilustrada por meio de tabelas. A tabela contém o título, nome do autor, objetivos e conclusão de cada artigo. Uma figura do desenho do conhecimento adquirido por esquemas foi organizada de forma resumida e analisada de acordo com o referencial teórico.

O trabalho está organizado no capítulo correlacionado. O Capítulo 1, Introdução, apresentado por meio de sua contextualização o tema proposto neste trabalho. Da mesma forma foram estabelecidos os resultados efeitos biológicos do Bd e do BGP sobre fatores inflamatórios e oxidantes após a análise da literatura existente.

Resultados

Das buscas realizadas nas referidas bases de dados, foram encontrados 104 artigos descritos de acordo com as palavras-chave. Após a triagem, 90 artigos foram descartados por não obdecerem aos criterios de inclusão e 14 artigos com textos completos foram acessados por elegibilidade, dos quais 4 foram excluídos por não se adequarem ao delineamento deste estudo. De acordo com os títulos digitalizados, dez artigos foram separados para leitura do resumo correspondente.

Após a leitura dos resumos, nenhum artigo foi descartado, havendo coerência central com o tema. Os dez artigos foram selecionados para uma leitura completa e coerente para o desenvolvimento desta revisão.

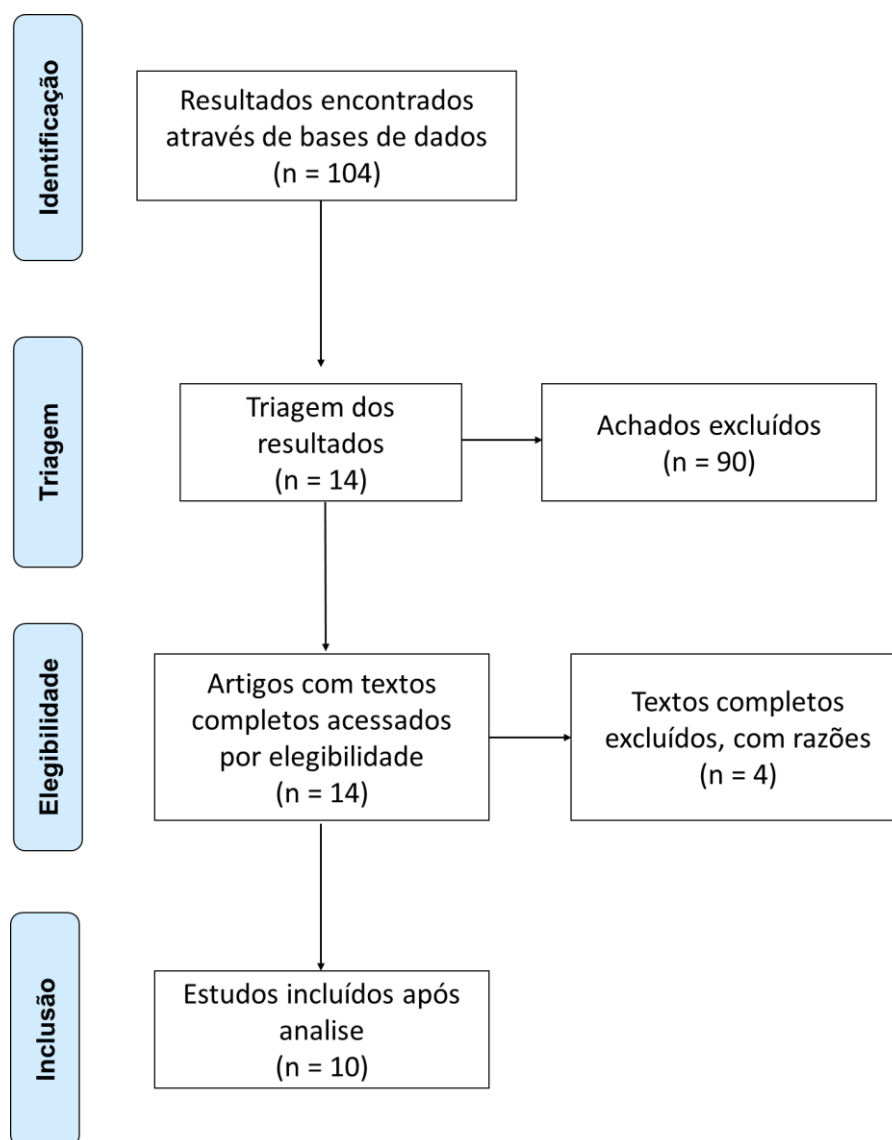


Figura 1. Fluxo da análise dos dados – PRISMA.

Tabela 2. Principais achados relacionando os efeitos do Bd e do BGP sobre os fatores inflamatórios e oxidantes.

Autores	Título	Resultados	Conclusão
Brandenburg 2020	O óleo essencial de <i>Baccharis dracunculifolia</i> (Asteraceae) apresenta atividade antiinflamatória em modelos de inflamação da pele.	O óleo essencial de <i>B. dracunculifolia</i> (BdEO) foi obtido das folhas e analisado em Cromatógrafo a Gás tópico. Atividade anti-inflamatória de BdEO (0,1, 0,3 e 1,0 mg / orelha) foi avaliada em ácido araquidônico ou induzida por TPA inflamação aguda e crônica da pele em camundongos. Parâmetros como edema, migração celular e proliferação de queratinócitos foram avaliados. Além disso, a segurança e um possível mecanismo de ação para o óleo essencial BdEO também foram investigados.	O BdEO inibiu os parâmetros inflamatórios na inflamação da pele: ↓ formação de edema (61 a 81%) vs dexametasona (96%). ↓ influxo celular no tecido inflamado (64 a 82%) vs dexametasona (98%) ↓ hiperproliferação de queratinócitos. (82%) vs dexametasona (98%) efeito antiinflamatório por meio de uma via de corticosteroide sem efeitos colaterais locais ou sistêmicos
Figueiredo-Rinhel 2017	<i>Baccharis dracunculifolia</i> DC (Asteraceae) modula seletivamente as funções efetoras dos neutrófilos humanos	Ensaio in vitro baseados em quimioluminescência, espectrofotometria, fluxo citometria e polarimetria foram utilizadas, bem como cálculos de docking	O BdE (1) inibiu a NADPH oxidase (60 a 80%) e a atividade da mieloperoxidase (40 a 80%); (2) H ₂ O ₂ eliminado (40 a 80%) e HOCl (20 a 80%); (3) fagocitose fracamente inibida (18; 5%)
Figueiredo-Rinhel 2018	A incorporação de extrato de folha de <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC (Asteraceae) em lipossomas de colesterol fosfatidilcolina melhora seu efeito antiinflamatório in vivo	Lipossomas biocompatíveis preparados de fosfatidilcolina de soja e colesterol com baixo diâmetro, distribuição de tamanho homogênea e carga superficial neutra. O BdE livre diminuiu o inchaço das articulações, a infiltração total de leucócitos e neutrófilos e os níveis sinoviais de fator de necrose tumoral- α e interleucinas 6 e 1 β . A incorporação de BdE em lipossomas preservou sua capacidade de inibir o	BdE lipossomal e ácido caféico suprimiram a geração de O ₂ • - (↓ 54,6%). E geração de ROS em neutrófilos humanos (↓ 59,1%) O BdE melhora o efeito antiinflamatório. TNF- α (↓ 30%) IL-6 (↓ 26%) IL-1 β (↓ 22%)

		ânion superóxido de neutrófilos e a geração de espécies reativas de oxigênio total, e melhorou seu efeito antiinflamatório in vivo diminuindo a dose efetiva de BdE em quase seis vezes.	
Bachiega 2013	Efeitos imunomoduladores / antiinflamatórios de folhas de <i>Baccharis dracunculifolia</i>	As células foram incubadas com Bd e Ca, e as concentrações inibitórias foram testadas antes ou depois do desafio de macrófagos com LPS. Bd e Ca estimularam IL-1b e inibiram a produção de IL-6 e IL-10. Em protocolos de desafio de LPS, o Bd evitou a ação do LPS antes ou depois do desafio de LPS, enquanto o Ca preveniu os efeitos do LPS somente após a adição do LPS.	Folhas de Bd e Ca mostraram efeitos antiinflamatórios em macrófagos por meio da inibição da produção de citocinas. ↓ IL-1b ↓ IL-6 ↑ IL-10 ↓ NF-kB
Figueiredo-Rinhel 2013	A inibição do metabolismo oxidativo dos neutrófilos humanos por <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC (Asteraceae) é influenciada pela sazonalidade e pela proporção de ácido caféico para outros compostos fenólicos	Os extratos foram obtidos de amostras de folhas coletadas mensalmente durante um ano. O ânion superóxido e a geração total de ROS foram avaliados pelos ensaios de quimioluminescência aumentados com lucigenina (CL-luc) e luminol (CL-lum).	ânion superóxido produção total de ROS
Kitamura 2018	O extrato etanólico do própolis brasileira e seu componente kaempferol induzem células supressoras derivadas de mielóides de macrófagos de camundongos in vivo e in vitro	Extrato etanólico do própolis brasileiro (PEE; 100 mg / kg i.p., duas vezes por semana) foi injetado em camundongos C57BL / 6 obesos magros ou com alto teor de gordura ou C57BL / 6 ob / ob por um mês. Posteriormente, as células imunes no tecido adiposo visceral e na cavidade peritoneal foram monitoradas usando a análise FACS. Macrófagos isolados e os macrófagos como a linha celular J774.1 foram tratados com PEE e seus componentes constituintes, e a expressão de marcadores mielóides imunossupressores foi avaliada. Foram injetados um dos compostos identificados, o kaempferol, em	O tratamento intraperitoneal do própolis induz o tecido adiposo in visceral de células supressoras derivadas de mielóides (MDSCs).

		camundongos C57BL / 6 e realizamos a análise FACS no tecido adiposo.	
de Miranda 2019	O extrato hidroalcoólico de propolismodulata o processo inflamatório em camundongos submetidos a dieta hipoproteica	implantação subcutânea de discos de esponjosos como modelo inflamatório e os animais foram distribuídos nos seguintes grupos: dieta protéica padrão (12% de proteína), tratamento controle; dieta protéica padrão, tratamento com própolis; dieta pobre em proteínas (3% de proteína), tratamento controle; dieta pobre em proteínas, tratamento com própolis. A própolis foi administrada diariamente na dose de 500 mg / kg (p.o.) durante um período de 7 ou 15 dias.	a própolis reduziu o infiltrado inflamatório (↓ 8%).
Guimarães 2012	<i>Baccharis dracunculifolia</i> , principal fonte de própolis verde, exibe potente atividade antioxidante e previne danos mitocondriais oxidativos	Bd foi preparado por percolação fracionada usando propilenoglicol como solvente. Os fenóis e flavonóides totais, substâncias com reconhecida ação antioxidante, foram quantificados no GEBd e a análise fitoquímica realizada por HPLC.	Radicais DPPH ânions superóxido Geração H ₂ O ₂ lipididroperóxidos (LOOH).
Veiga 2017	Artepillin C e compostos fenólicos responsáveis pela atividade antimicrobiana e antioxidante da própolis verde e <i>Baccharis dracunculifolia</i> DC	A quantidade de Artepillin C em diferentes extratos foi determinada por análise de cromatografia líquida de alta eficiência. A concentração inibitória mínima 90 (MIC90) foi determinada usando 40 isolados de <i>S. aureus</i> inoculados em meio de cultura de ágar Mueller-Hinton contendo própolis verde e extrato de <i>B. dracunculifolia</i> DC.	A análise de atividade pelo radical DPPH serve como um primeiro indicativo da capacidade antioxidante da amostra. É necessária a aplicação de outros métodos a fim de se quantificar, de fato, esta atividade.
Bittencourt 2015	Perfil metabólico, atividades antioxidantes e antibacterianas do própolis brasileiro: uso de análises de correlação e multivariadas para identificar potenciais compostos bioativos	A cromatografia gasosa-espectrometria de massa foi aplicada para o perfil químico dos extratos de própolis. A atividade antibacteriana foi avaliada contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> e <i>Micrococcus luteus</i> . A correlação e análise estatística multivariada foram utilizadas para identificar potenciais compostos bioativos nos extratos.	Compostos fenólicos totais e retinoato de metila apresentaram correlação positiva com a capacidade antioxidante.

Ação dos neutrófilos e estresse oxidativo

O estresse oxidativo é uma condição caracterizada pelo dano ocasionado pelo desaparecimento de elétrons nas biomoléculas, ou seja, radicais livres. O processo do estresse oxidativo ocorre então por superprodução dessas biomoléculas e/ou a capacidade dos sistemas antioxidantes celulares estarem diminuídas. Acredita-se que esses tipos de danos estejam envolvidos na etiologia de muitas doenças humanas (BROOKES et al., 2004), incluindo danos ao fígado, envelhecimento, carcinogênese, aterogênese, distúrbios imunológicos e outros (AMES et al., 1993).

Os neutrófilos compõem a primeira linha da defesa imune inata contra microrganismos patogênicos e atuam por meio da produção de ROS, degranulação, fagocitose e liberação de sinalizadores extracelulares (PAPAYANNOPOULOS, 2018). Essas células imunes também liberam citocinas que orquestram o recrutamento de outras células imunes e regulam o curso das respostas imunes inatas e adaptativas. As citocinas incluem as interleucinas de várias formas e propriedades. As principais são a interleucina 1 (IL-1b), a interleucina 6 (IL-6) ou a interleucina 10 (IL-10). (KAPLANSKI et al, 2003)

A IL-1b é uma citocina que desempenha um papel importante nas respostas inflamatórias às infecções, estimulando a produção de prostaglandina E2, óxido nítrico, citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão que estão envolvidas na inflamação. Ao contrário, a IL-10 tem efeito protetor devido à sua capacidade de prevenir uma resposta inflamatória exagerada. Com funções ambíguas, a IL-6 é uma citocina pró-inflamatória; por outro lado, tem um papel de auto-regulação de respostas inflamatórias, pois pode modular a secreção de citocinas pró-inflamatórias (KAPLANSKI et al, 2003)

No entanto, o recrutamento e ativação inapropriados ou massivos de neutrófilos têm sido associados a lesão de tecidos em uma variedade de doenças infecciosas e inflamatórias. Nesse sentido, a modulação da ativação dos neutrófilos e da liberação de seus produtos pode fornecer uma abordagem terapêutica para tais doenças.

Tratamento com *Baccharis dracunculifolia* e seus efeitos em doenças inflamatórias

Algumas doenças inflamatórias crônicas, em particular aquelas mediadas por complexos imunes, estão associadas a intenso recrutamento e ativação de neutrófilos nos

tecidos. Os neutrófilos desempenham um papel importante na defesa do hospedeiro e na regulação das respostas imunes inatas e adaptativas. Uma vez no local da inflamação, os neutrófilos ativados secretam uma variedade de citosinas pró-inflamatórias, eicosanóides e quimiocinas e liberam uma grande quantidade de ROS e enzimas proteolíticas que podem danificar o tecido e favorecer o desenvolvimento de dor e disfunção do órgão-alvo. Artrite reumatóide, glomerulonefrite e vasculite são alguns exemplos de doenças inflamatórias mediadas pelo sistema imunológico exacerbado, afetando uma porcentagem significativa da população humana e diminuem a qualidade e a expectativa de vida (KOLACZKOWSKA e KUBES, 2013; NÉMETH e MÓCSAI, 2012).

Os produtos naturais receberam grande destaque nos últimos anos devido à promissora atividade anti-inflamatória, imunomoduladora e antioxidante de extratos de plantas e organismos marinhos e seus compostos isolados. Algumas das principais instituições farmacêuticas e de pesquisa demonstraram interesse crescente na investigação plantas para descobrir compostos medicamente úteis.

A doença do coronavírus (COVID-19) é uma doença infecciosa causada pelo vírus SARS-CoV-2, a qual pode desencadear uma série de respostas imunológicas exacerbadas no organismo. Essa resposta em excesso pode resultar em dano tecidual, o que é visto no pulmão do paciente hospitalizado com COVID-19 (GALLELI et al, 2020).

Estudos mostraram efeitos imunomoduladores do Bd pela inibição da atividade da ciclooxigenase-2 e a ativação do fator nuclear κ B (NF κ B), mais a modulação da produção de citocinas por macrófagos e supressão das funções efetoras dos neutrófilos humanos (CAMPOS et al. 2016; FIGUEIREDO-RINHEL et al. 2017).

O Bd possui efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes devido a presença de alguns compostos em sua constituição (tabela 3).

Tabela 3 - Efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios de *Baccharis dracunculifolia*

Baccharis dracunculifolia	Fatores Histológicos:	<ul style="list-style-type: none"> ↓ de formação de edema ↓ Influxo celular ↓ Hiperproliferação de queratinocitos
	Geração de ROS	<ul style="list-style-type: none"> ↓ de DPPH radicais ↓ de ânions superóxidos ↓ de geração de H₂O₂ ↓ da atividade de mieloperoxidase ↓ Diminuição hidroperóxidos lipídicos ↓ Diminuição de geração de O₂
	Fatores de imunomodulação	<ul style="list-style-type: none"> TNF- α NF- KB ↓ Diminuição de IL β ↓ Diminuição de IL6 ↑ Aumento da IL0
	Tecido adiposo visceral	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Célula supressora derivada de mielóide

Um dos principais compostos do Bd é conhecido com ácido cafeico (3,4-dihidroxi ácido cinâmico), caracterizado por HPLC (KITAMURA et al, 2018). O ácido caféico é um ácido fenólico que tem como propriedade a ligação entre si e outros compostos, dotando-o com capacidade e atividade antioxidante. Podemos observar a estrutura química do ácido cafeico na Figura 3.

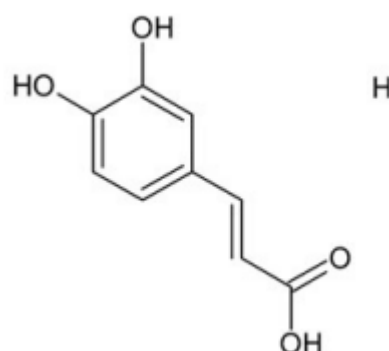


Figura 2. Estrutura química do ácido cafeico isolados das folhas de *Baccharis dracunculifolia*

O Bd e BGP tópico foi muito eficaz na redução da inflamação causada pelo TPA na pele, interferindo no edema e na migração de leucócitos. O TPA é um éster de forbol que promove uma ativação direta da proteína cinase C, desencadeando a ativação da via das proteínas quinases ativadas por mitógenos, que regula a produção de várias citocinas pró-inflamatórias (BRANDENBURG, 2020).

As atividades antioxidantes de *B. dracunculifolia* foram estudadas por Hocayen et al (2014), que realizaram extrações com diferentes solventes (etanol, metanol e acetona) e apresentaram resultados positivos em todos os casos.

O mecanismo associado à hiperglicemia e diabetes é complexo, mas está relacionado ao estresse oxidativo e ROS (LUSHCHAK et al., 2014; YAN et al., 2014).

Muitos compostos podem ser responsáveis pelas atividades antioxidantes e antiinflamatórias relacionadas ao gênero *Baccharis*, tais como: polifenólicos, entre eles os ácidos fenólicos, cumarinas e flavonóides (ABAD et al., 2007). Estudos têm relacionado a produção de ROS com diabetes mellitus observando o fato de que os biomarcadores da peroxidação lipídica aumentam, enquanto as sínteses de antioxidantes endógenos diminuem (FRANÇA et al., 2014). Assim, uma forma de evitar os efeitos relacionados às ROS no

organismo, é a suplementação com compostos que possuam atividades antioxidantes. Uma vez que os danos causados pelos radicais livres podem ser retardados por antioxidantes, que reajam rapidamente, antes mesmo dos radicais poderem atuar no organismo (FATEHI-HASSANABAD et al., 2010).

10. RESULTADOS

O BdEO inibiu os parâmetros inflamatórios na inflamação da pele: reduziu formação de edema (61 a 81%) vs dexametasona (96%). Baixou influxo celular no tecido inflamado (64 a 82%) vs dexametasona. (98%) ↓ hiperproliferação de queratinócitos. (82%) vs dexametasona (98%) efeito antiinflamatório por meio de uma via de corticosteroide sem efeitos colaterais locais ou sistêmicos.

Folhas de Bd e Ca mostraram efeitos antiinflamatórios em macrófagos por meio da inibição da produção de citocinas. ↓ IL-1b ↓ IL-6 ↑ IL-10

O propolis a própolis reduziu o infiltrado inflamatório (↓ 8%). O tratamento intraperitoneal do própolis induz o tecido adiposo in visceral de células supressoras derivadas demieloides

Dessa forma observa-se que o BD e BGP têm forte influência sobre fatores inflamatórios e oxidativos. Esses efeitos mostram que assim ligação entre os potenciais efeitos destes produtos juntamente com os seus compostos para o tratamento de doenças que acometem grande parte da população atualmente. Além disso, uma situação que pode ser melhorada está em uma das doenças mais graves que acometem os seres humanos atualmente, a COVID-19, que possui aumento de fatores inflamatórios durante seu desenvolvimento e consequentemente pode ser atenuado pelos efeitos benéficos do BD e BGP.

Os resultados dos fatores inflamatórios e oxidantes mostrados pelo estudo são importantes para a área médica, além de entender como existem inúmeros compostos que não são conhecidos ainda e principalmente em função dos seus possíveis tratamentos em diversas doenças.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão, portanto, fornece dados sugestivos de que a suplementação de produtos naturais à dieta seja um fator de controle e prevenção de patologias.

Concluimos que o BD e BGP são importantes para a redução de fatores inflamatórios e oxidantes, o que pode ser benéfico em doenças imunológicas e em fatores inflamatórios exorbitantes como observado no COVID-19.

Entendemos que estudos maiores, mais homogêneos e com maior número de parâmetros avaliados são necessários para construção de evidências robustas para comprovar a eficácia dos compostos isolados, porém o tratamento através do BD e BGP é de fundamental relevância para que se possa ter novas comprovações científicas e consequentemente melhora no tratamento de diversas doenças que estão acometendo a população.

12. CRONOGRAMA

	Maio/21	Jun /21	Jul/21	Ago/21	Set/21	Out/21	Nov/21
ESCOLHA DO TEMA	X						
LEVANTAMENTO BIBLIOGRÁFICO	X	X	X	X			
SELEÇÃO DE LEITURAS		X	X				
EXAME DE QUALIFICAÇÃO					X		
PESQUISA E ELABORAÇÃO DO PRODUTO		X	X	X	X	X	
DEFESA							X

13. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABAD, B.J.; BERMEJO, P. Baccharis (Compositae): a review update. *Arkivoc.* 2007, 7, 76-96.
- AMES, BN.; SHIGENAGA, MK.; HAGEN, TM. Oxidants, antioxidants, and the degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 90, n. 17, p. 7915-7922, 1993.
- BACHIEGA TF, DE SOUSA JP, BASTOS JK, SFORCIN JM. Immunomodulatory/anti-inflammatory effects of Baccharis dracunculifolia leaves. *Nat Prod Res.* 2013;27(18):1646-50. doi: 10.1080/14786419.2012.742078. Epub 2012 Nov 19. PMID: 23163304.
- BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J. Ethnopharm.* 2005, 100, 114–117.
- BESERRA FP, GUSHIKEN LFS, HUSSNI MF, RIBEIRO VP, BONAMIN F, JACKSON CJ, PELLIZZON CH, BASTOS JK. Artepillin C as an outstanding phenolic compound of Brazilian green propolis for disease treatment: A review on pharmacological aspects. *Phytother Res.* 2020 Sep 15. doi: 10.1002/ptr.6875.
- BITTENCOURT MLF, RIBEIRO PR, FRANCO RLP, HILHORST HWM, DE CASTRO RD, FERNANDEZ LG. Metabolite profiling, antioxidant and antibacterial activities of Brazilian propolis: Use of correlation and multivariate analyses to identify potential bioactive compounds. *Food Res Int.* 2015 Oct;76(Pt 3):449-457. doi: 10.1016/j.foodres.2015.07.008.
- BRANCO, CP.; OLIVEIRA, AR. De; SILVA, MP. Alimentos funcionais e nutracêuticos. *Conexão*, [s. l.], v. 9, n. 1/2, p. 596–604, 2012.
- BRANDÃO SCS, GODOI ETAM, RAMOS JOX, MELO LMMP, SARINHO ESC. COVID-19 grave: entenda o papel da imunidade, do endotélio e da coagulação na prática clínica. *J Vasc Bras.* 2020;19:e20200131. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.200131>
- BRANDENBURG MM, ROCHA FG, PAWLOSKI PL, SOLEY BDS, ROCKENBACH A, SCHARF DR, HEIDEN G, ASCARI J, CABRINI DA, OTUKI MF. Baccharis dracunculifolia (Asteraceae) essential oil displays anti-inflammatory activity in models of skin inflammation. *J Ethnopharmacol.* 2020 Sep 15;259:112840. doi: 10.1016/j.jep.2020.112840.
- BROOKES, PS. et al. Calcium, ATP, and ROS: a mitochondrial love-hate triangle. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, v. 287, n. 4, p. C817-C833, 2004.
- CAMPOS FR et al. 2016. Baccharis (Asteraceae): chemical constituents and biological activities. *Chem Biodivers.* 13:1–17.
- FATEHI-HASSANABAD, Zahra; CHAN, Catherine B.; FURMAN, Brian L. Reactive oxygen species and endothelial function in diabetes. *European journal of pharmacology*, v. 636, n. 1-3, p. 8-17, 2010.

FERREIRA JC, REIS MB, COELHO GDP, GASTALDELLO GH, PETI APF, RODRIGUES DM, BASTOS JK, CAMPO VL, SORGI CA, FACCIOLI LH, GARDINASSI LG, TEFÉ-SILVA C, ZOCCAL KF. Baccharin and p-coumaric acid from green propolis mitigate inflammation by modulating the production of cytokines and eicosanoids. *J Ethnopharmacol.* 2021 May 29;114255. doi: 10.1016/j.jep.2021.114255.

FIGUEIREDO-RINHEL AS, KABEYA LM, BUENO PC, JORGE-TIOSSI RF, AZZOLINI AE, BASTOS JK, LUCISANO-VALIM YM. Inhibition of the human neutrophil oxidative metabolism by *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) is influenced by seasonality and the ratio of caffeic acid to other phenolic compounds. *J Ethnopharmacol.* 2013 Nov 25;150(2):655-64. doi: 10.1016/j.jep.2013.09.019.

FIGUEIREDO-RINHEL ASG, DE ANDRADE MF, LANDI-LIBRANDI AP, AZZOLINI AECS, KABEYA LM, BASTOS JK, Lucisano-Valim YM. Incorporation of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) leaf extract into phosphatidylcholine-cholesterol liposomes improves its anti-inflammatory effect *in vivo*. *Nat Prod Res.* 2019 Sep;33(17):2521-2525. doi: 10.1080/14786419.2018.1448809. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29527950.

FIGUEIREDO-RINHEL ASG, DE MELO LL, BORTOT LO, SANTOS EOL, ANDRADE MF, AZZOLINI AECS, KABEYA LM, CALIRI A, BASTOS JK, LUCISANO-VALIM YM. *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae) selectively modulates the effector functions of human neutrophils. *J Pharm Pharmacol.* 2017;69(12):1829-1845. doi: 10.1111/jphp.12822.

FRANÇA, B.K.; MELO ALVES, M.R.; SOUTO, F.M.; TIZIANE, L.; FREIRE BOAVENTURA, R.; GUIMARÃES, A.; ALVES, A. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. *J port gastroenterol.* 2013, 20, 199-206.

GALLELLI, L et al. Severe Acute Lung Injury Related to COVID-19 Infection: A Review and the Possible Role for Escin. *The Journal of Clinical Pharmacology*, v. 60, n. 7, p. 815-825, 2020.

GUIMARÃES NS, MELLO JC, PAIVA JS, BUENO PC, BERRETTA AA, TORQUATO RJ, NANTES IL, RODRIGUES T. *Baccharis dracunculifolia*, the main source of green propolis, exhibits potent antioxidant activity and prevents oxidative mitochondrial damage. *Food Chem Toxicol.* 2012 Mar;50(3-4):1091-7. doi: 10.1016/j.fct.2011.11.014. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22119782.

HOCAYEN P.A.; GRASSIOLLI, S.; LEITE, N.C.; POCHAPSKI, M.T.; PEREIRA, R.A.; SILVA, L.A.; SNACK, A.L.; MICHEL, R.G.; KAGIMURA, F.Y.; CUNHA, M.A. *Baccharis dracunculifolia* methanol extract enhances glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic islets of monosodium glutamate induced-obesity model rats. *Pharm Biol.* 2016, 54, 1263-71.

KALLUF, L.J.H. *Fitoterapia funcional: dos princípios ativos à prescrição de fitoterápicos.* 1 ed. São Paulo: VP Editora, 2008. 304p.

KAPLANSKI, G et al. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends in immunology*, v. 24, n. 1, p. 25-29, 2003.

KITAMURA H, SAITO N, FUJIMOTO J, NAKASHIMA KI, FUJIKURA D. Brazilian propolis ethanol extract and its component kaempferol induce myeloid-derived suppressor cells from macrophages of mice in vivo and in vitro. *BMC Complement Altern Med.* 2018 May 2;18(1):138. doi: 10.1186/s12906-018-2198-5.

KITAMURA, Hiroshi; MOTOHASHI, Hozumi. NRF2 addiction in cancer cells. *Cancer science*, v. 109, n. 4, p. 900-911, 2018.

KOLACZKOWSKA, Elzbieta; KUBES, Paul. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nature reviews immunology*, v. 13, n. 3, p. 159-175, 2013.

LINS CAVALCANTI DE PONTES, M.; ALVES VASCONCELOS, I.R.; DE FÁTIMA FORMIGA DE MELO DINIZA, M.; DE LUNA FREIRE PESSÔA, H. Chemical characterization and pharmacological action of Brazilian red propolis. *Acta Brasiliensis* **2018**, 1, 34–39.

LUSHCHAK, V.I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. *Chem Biol Interact.* 2014, 224, 164-175.

MARKHAM, K.R.; MITCHELL, K.A.; WILKINS, A.L.; DALDY, J.A.; LU, Y. HPLC and GC-MS identification of the major organic constituents in New Zeland propolis. *Phytochemistry* 1996, 42, 205–211.

MIRANDA MB, LANNA MF, NASCIMENTO ALB, DE PAULA CA, DE SOUZA ME, FELIPETTO M, DA SILVA BARCELOS L, DE MOURA SAL. Hydroalcoholic extract of Brazilian green propolis modulates inflammatory process in mice submitted to a low protein diet. *Biomed Pharmacother.* 2019 Jan;109:610-620. doi: 10.1016/j.biopha.2018.10.116.

MOISE AR, BOBIŞ O. *Baccharis dracunculifolia* and *Dalbergia ecastophyllum*, Main Plant Sources for Bioactive Properties in Green and Red Brazilian Propolis. *Plants (Basel)*. 2020 Nov 21;9(11):1619. doi: 10.3390/plants9111619.

NÉMETH, T; MÓCSAI, A. The role of neutrophils in autoimmune diseases. *Immunology letters*, v. 143, n. 1, p. 9-19, 2012.

OLIVEIRA AC, ENDRINGER DC, AMORIM LA, DAS GRAÇAS L BRANDÃO M, COELHO MM. Effect of the extracts and fractions of *Baccharis trimera* and *Syzygium cumini* on glycaemia of diabetic and non-diabetic mice. *J Ethnopharmacol.* 2005 Dec 1;102(3):465-9. doi: 10.1016/j.jep.2005.06.025.

OSÉS, S.M.; PASCUAL-MATÉ, A.; FERNÁNDEZ-MUIÑO, M.A.; LÓPEZ-DÍAZ, T.M.; SANCHO, M.T. Bioactive properties of honey with propolis. *Food Chem.* **2016**, 196, 1215–1223.

PAPAYANNOPOULOS, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*, v. 18, n. 2, p. 134-147, 2018.

PEREIRA, R. A. MALFATTI, C. R. M.; Processo de extração e uso de *Baccharis dracunculifolia* para amplificar a secreção de insulina in vivo. *BR Pat.* BR 10 2012 020540 8 A2. 2012.

PRZYBYŁEK, I.; KARPINSKI, M.T. Antibacterial Properties of Propolis. *Molecules* **2019**, *24*, 2047.

SILVA-CARVALHO, R.; BALTAZAR, F.; ALMEIDA-AGUIAR, C. Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. *Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2015, 2015, 206439.

SOBREIRA CORRÊA, F.R.; SEABRA SCHANUEL, F.; MOURA-NUNES, N.; MONTE-ALTO-COSTA, A.; BELTRAME DALEPRANE, J. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *86*, 162–171.

TORRACO, Richard J. Writing integrative literature reviews: Using the past and present to explore the future. *Human resource development review*, v. 15, n. 4, p. 404-428, 2016.

VEIGA RS, DE MENDONÇA S, MENDES PB, PAULINO N, MIMICA MJ, LAGAREIRO NETTO AA, LIRA IS, LÓPEZ BG, NEGRÃO V, MARCUCCI MC. Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *J Appl Microbiol.* 2017 Apr;122(4):911-920. doi: 10.1111/jam.13400.

YAN, L.J. Pathogenesis of Chronic Hyperglycemia: From Reductive Stress to Oxidative Stress. *J Diabetes Res.* 2014, 2014, 137919.

ZAHEDIPOUR, F, et al. "Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection." *Phytotherapy Research* 34.11 (2020): 2911-2920.