

## Potencial terapêutico da própolis em distúrbios neuropsiquiátricos: uma revisão da literatura

**Autores: Laise Aparecida Santos<sup>1</sup>, Priscila de Freitas Lima<sup>2</sup>**

**Colaboradores: Felipe Tanaka Leite<sup>3</sup>, Vanessa Leiria Campo<sup>4</sup>**

**<sup>1,2,3,4</sup>Centro Universitário Barão de Mauá**

<sup>1</sup>*laise\_santos4@hotmail.com – Medicina,* <sup>2</sup>*priscila.freitas@baraodemaua.br*

### Resumo

Os distúrbios neuropsiquiátricos são importantes preditores de incapacidade no mundo, cujo tratamento apresenta uma série de limitações. A própolis exibe significativa atividade biológica neuroprotetora e possui, assim, favorável potencial farmacológico no tratamento complementar ou alternativo de doenças neuropsiquiátricas, estabelecendo uma importante linha de pesquisa passível de exploração.

### Introdução

Os distúrbios neuropsiquiátricos compreendem uma extensa série de transtornos com aspectos neurológicos e/ou psiquiátricos, decorrentes da interação de inúmeras condições que envolvem a associação de etiologias genéticas, epigenéticas, ambientais e neurobiológicas (PEEDICAYIL; GRAYSON; YASUI, 2017). Estudos realizados no final da década de 1990 estimaram que esses transtornos eram responsáveis por uma ampla carga de incapacidade, configurando 34% de toda morbidade no Brasil (SCHRAMM et al., 2004). Trabalhos atuais apontam que algumas das manifestações neuropsiquiátricas estão entre as 10 principais etiologias de incapacidade no mundo (GBD, 2018), demonstrando o importante impacto desses transtornos na sociedade. Nesse contexto, as doenças neurodegenerativas cursam com sintomas de domínios cognitivos, neurológicos, comportamentais e psicológicos, configurando um padrão de manifestações neuropsiquiátricas (PEÑA-CASANOVA et al., 2012). Fatores como altos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias e indutores inflamatórios neuronais, alterações bioquímicas locais e difusas e o acúmulo de agentes oxidantes demonstram relação direta com o desenvolvimento e a progressão do quadro clínico desses distúrbios (SWAMY et al., 2014; SETHI et al., 2019). No entanto, embora exerçam tamanho impacto, um significativo percentual dos indivíduos acometidos exibem limitados benefícios com as terapêuticas atuais, com

importantes ocorrências de efeitos adversos e refratariedade, além da presença de consideráveis lacunas no tratamento sintomático vigente (PANKEVICH et al., 2014), o que indica a necessidade do desenvolvimento de novos recursos terapêuticos viáveis.

Derivada do grego “pro” (em defesa de), “polis” (cidade), a própolis pode ser definida como um complexo de substâncias resinosas de diferentes morfologias, pigmentações e consistências que são coletadas por abelhas melíferas (SILVA et al., 2006; REZENDE, 2010). Utilizada na medicina popular, a própolis apresenta importantes propriedades biológicas, neuroprotetoras, anti-inflamatórias, antioxidantes, antifúngicas, antivirais, antibióticas, imunomoduladoras, anestésicas, citostáticas e de modulação neurotrófica (SAWAYA; CUNHA; MARCUCCI, 2011; SILVEIRA et al., 2020). Consoante a isso, estudos recentes demonstram que seus compostos são capazes de suprimir radicais livres e inibir citocinas pró-inflamatórias, exercendo um papel protetor imprescindível contra agentes oxidantes e a ocorrência de danos neuronais (NI et al. 2017; SILVEIRA et al., 2020). Ademais, previne a extensão das ações das caspases-3 e da enzima óxido nítrico sintase (NOS) reduzindo o acúmulo de óxido nítrico (NO) e do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), se destacando como um potencial protetor contra a excitotoxicidade neuronal (REZENDE, 2010; SWAMY et al., 2014).

Diante disso, a própolis apresenta significativas propriedades terapêuticas neuroprotetoras que elucidam sua plausível utilização como alternativa no tratamento dos distúrbios neuropsiquiátricos, o que salienta a necessidade de pesquisas e discussões sobre as suas possíveis implicações clínicas nesse cenário.

### Objetivo

O presente trabalho foi realizado com a finalidade de revisar e elucidar os possíveis efeitos terapêuticos da própolis em distúrbios neuropsiquiátricos de alta prevalência, visando conhecer suas qualificações para o

desenvolvimento de novas alternativas farmacológicas.

## Metodologia

O artigo constituiu-se de uma revisão bibliográfica da literatura a partir de sistemas de bases de dados LILACS e MEDLINE e plataformas digitais SCIELO e GOOGLE SCHOLAR, através dos descritores: Propolis, Neuropsychiatric Disorders, Depression, Anxiety, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Schizophrenia e Autism Spectrum Disorder. O recurso utilizado na pesquisa foi a expressão da "palavra ou termo" associado aos descritores específicos. Os critérios de inclusão do estudo foram artigos originais e de revisão, publicados e indexados nas referidas bases de dados e plataformas digitais, em Língua Portuguesa ou Língua Inglesa, no período entre 2000 e 2020. A ausência de estudos resultou na não inclusão de abordagens relativas ao Transtorno do Espectro Autista e à Esquizofrenia.

## Resultados e discussão

### Depressão

A depressão é um distúrbio neuropsiquiátrico constantemente ocorrente na população, sendo determinada pela apresentação de sintomas persistentes com considerável impacto sobre o indivíduo, como tristeza, perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas, prejuízo das funções cognitivas, declínio da capacidade de concentração e coordenação de decisões, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Projeções futuras estimam que a depressão será a principal condição clínica globalmente incapacitante em 2030 (MATHERS; LONCAR, 2006), destacando-se atualmente como um transtorno de alta prevalência com cerca de 350 milhões de pessoas acometidas em todo o mundo (WHO, 2017). A depressão tem como importante estratégia terapêutica o tratamento farmacológico fundamentado na modulação da neurotransmissão monoaminérgica, com classes como os antidepressivos inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina, inibidores seletivos de recaptção de serotonina e tricíclicos, além da psicoterapia (STAHL, 2000). No entanto, cerca de 30-40% dos pacientes apresentam apenas remissão parcial do quadro clínico e outros 10-15% não respondem à farmacoterapia vigente (FREITAS-LIMA; KANASHIRO, 2018), o que corrobora a necessidade de desenvolvimento de novas alternativas viáveis para o tratamento.

A terapêutica experimental com compostos da própolis apresenta um alto potencial antidepressivo, com reversão dos efeitos negativos do estresse comportamental. Estudos

sugerem que um dos mecanismos exercidos para o efeito antidepressivo tem relação direta com a modulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) mediada pelo aumento funcional do receptor de glicocorticoides, um importante alvo da ação terapêutica de alguns antidepressivos convencionais (LEE et al., 2013; REIS et al., 2014). Além disso, os extratos da própolis exercem uma significativa atividade farmacológica embasada na inibição da enzima monoaminoxidase (MAO), MAO-A e MAO-B, com maior seletividade para MAO-A, sugerindo um provável mecanismo que implica no aumento dos níveis de monoaminas biogênicas, apontando seu potencial efeito farmacológico no tratamento da depressão (CHAURASIYA et al., 2014).

### Ansiedade

Estima-se que as taxas de prevalência dos transtornos de ansiedade variam entre 3,8 e 25% em todo o mundo (REMES et al., 2016), nesse cenário o Brasil destaca-se como um dos países de maior prevalência, com cerca de 9,3% (WHO, 2017). A ansiedade é definida como uma condição complexa e multifatorial, determinada pela presença de excitabilidade aumentada, excesso de preocupação e medo intenso (OLTHUIS et al., 2016), sendo descrita como a antecipação apreensiva de uma possível ameaça futura (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; CROCCO, 2015). Ademais, a ansiedade tem como uma linha de tratamento a farmacoterapia pautada em classes terapêuticas de ansiolíticos e antidepressivos, contudo as taxas de respostas a esse tratamento não excedem mais que 66% de efetividade (DE VRIES et al., 2016). Assim, os transtornos de ansiedade também requerem o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que contribuam para a redução dos abandonos ao tratamento, da refratariedade e do agravamento da progressão e do prognóstico apresentados nessas circunstâncias.

De acordo com estudos experimentais, diferentes compostos da própolis exercem ação ansiolítica, com mecanismos variáveis como antagonismo da hiperatividade do eixo HHA, inibição da peroxidação lipídica no parênquima cerebral e redução das espécies reativas de oxigênio, como NO, implicando em sua ação antioxidante. Além disso, parece demonstrar efeitos semelhantes aos benzodiazepínicos, com promoção da conexão do ácido gama-aminobutírico (GABA) em receptores de membrana neuronais. Esses fatores contribuem para a redução dos níveis plasmáticos de cortisol, malondialdeído (MDA) e hormônio adrenocorticotrófico, além de aumento da atividade da enzima superóxido dismutase (LEE et al., 2013; SILVEIRA, 2015). Dessa forma, os estudos apontam que os compostos da

própolis apresentam importantes efeitos terapêuticos ansiolíticos mediante antagonismo do eixo HHA e da ampliação das ações antioxidantes no tecido cerebral.

### **Doença de Alzheimer**

As doenças neurodegenerativas estão relacionadas à perda progressiva de populações neuronais, sendo esta determinante na definição da sintomatologia (PEÑA-CASANOVA et al., 2012). A doença de Alzheimer (DA) é a mais comum manifestação demencial, entre as doenças neurodegenerativas, contribuindo com cerca de 50 a 70% da prevalência total desses distúrbios (FRATIGLIONI, 2000). Estudos ainda apontam que essa prevalência se expande gradualmente com o envelhecimento da população, duplicando a cada 5 anos a partir dos 65 anos de idade (APRAHAMIAN; MARTINELLI; YASSUDA, 2009). Além da deterioração das funções cognitivas e comprometimento da memória com demência progressiva, a DA exhibe sintomas neuropsiquiátricos que envolvem condições heterogêneas de percepção, personalidade, comportamento, motricidade, funções básicas, entre outras, as quais corroboram consideravelmente à sobrecarga do cuidador (GEDA et al., 2013). Os aspectos histopatológicos da DA consistem, principalmente, na formação de placas de agregados  $\beta$ -amiloides, além da presença de emaranhados neurofibrilares predominantemente de proteínas TAU (HUANG; MUCKE, 2012; FISCHER; MAIER, 2015). A fisiopatologia abarca aspectos de prejuízo da função neuronal e morte progressiva de neurônios desencadeada, entre outros fatores, pelo exacerbado estresse oxidativo, acúmulo de alterações mitocondriais e processo inflamatório crônico que quando associados culminam em um microambiente neurotóxico (FISCHER; MAIER, 2015; WANG et al., 2018).

Nesse cenário, a utilização de produtos naturais, como a própolis, é estudada como uma estratégia terapêutica promissora na prevenção e no controle da progressão da doença, devido suas características anti-inflamatórias, antioxidantes e neuroprotetoras (BHULLAR; RUPASINGHE, 2013). Estudos com modelos experimentais evidenciam diferentes mecanismos farmacológicos possíveis para o tratamento de doenças neurodegenerativas. De acordo com Chen et al. (2008) e Nakajima et al. (2009), componentes da própolis, como o éster fenético do ácido cafeico (CAPE), apresentam importantes ações neuroprotetoras contra lesões oxidativas em modelos com DA. Além disso, em testes com administração de derivados da própolis solúveis em água foi evidenciado atenuação na amnésia induzida, demonstrando um importante efeito

sobre o comprometimento cognitivo. Tal efeito está relacionado à ação do composto na inibição da atividade da enzima acetilcolinesterase (AChE) no hipocampo (CHEN et al., 2008). Outros estudos também comprovam a função neuroprotetora dos flavonoides e outros compostos da própolis implicando principalmente em ações antioxidantes (MARQUELE et al., 2005; LIU et al., 2008; REIS et al., 2014) e no efeito inibitório à morte celular neuronal (IZUTA et al., 2008), o que a torna uma potencial via farmacológica de proteção encefálica na prevenção e no retardo da progressão da DA.

### **Doença de Parkinson**

A Doença de Parkinson (DP) é uma condição multifatorial desencadeada pela perda progressiva, crônica e seletiva de populações neuronais dopaminérgicas na porção pars compacta da substância negra presente no mesencéfalo (FISCHER; MAIER, 2015). A DP atinge globalmente mais de 6,3 milhões de pessoas (VENKATESAN; JI; KIM, 2015), com projeções de crescimento nos próximos anos devido ao aumento da expectativa de vida e, conseqüente, envelhecimento populacional (KONTIS et al., 2017). Os principais sintomas que cursam com a DP são bradicinesia, instabilidade postural, tremor de repouso, rigidez muscular, ausência de expressões faciais e festinação, além de sinais clínicos autonômicos (ZHAO et al., 2010).

Descrita como uma importante doença neurodegenerativa, a DP apresenta fisiopatologia ligada ao processo inflamatório e ao estresse oxidativo, com destaque para respostas inflamatórias em decorrência de reações das células da glia e da formação de mediadores tóxicos derivados de sua ativação, além da elevada expressão de citocinas pró-inflamatórias e infiltração contínua de células T (TUFEKCI et al., 2012). Consoante a isso, 10% dos pacientes podem apresentar as formas hereditárias que envolvem mutações em genes como  $\alpha$ -sinucleína, PINK-1, DJ-1 e parkina, implicando em alterações mitocondriais que resultam em estresse oxidativo exacerbado, o que contribui para o desenvolvimento e avanço da doença (DIAS; JUNN; MOURADIAN, 2013). Os tratamentos convencionais da DP compreendem, principalmente, terapias farmacológicas que aumentam ou mimetizam a neurotransmissão dopaminérgica, além de outras alternativas como procedimentos fisioterapêuticos e estimulação cerebral profunda por meio de intervenção cirúrgica. Não obstante, com a progressão da doença, tais tratamentos se tornam ineficazes, necessitando de medidas alternativas para o controle dos sintomas (BLOEM; VRIES; EBERSBACH, 2015).



Análises experimentais apresentam componentes do extrato da própolis como potenciais agentes terapêuticos de doenças neurodegenerativas. Em estudos com suplementação de própolis foi demonstrada a capacidade neuroprotetora desses compostos contra a excitotoxicidade, morte neuronal e formação de cicatrizes gliais que impedem a reconexão dos axônios. Esse efeito ocorre através da atenuação das atividades de caspase-3, NO, NOS e redução do acúmulo de TNF- $\alpha$  e da expressão inflamatória e apoptótica, evitando danos oxidativos neurotóxicos e aumentando o total de neurônios remanescentes (SWAMY et al., 2014). Além disso, componentes da própolis, como o CAPE, podem atuar na via de sinalização do NF- $\kappa$ B inibindo sua atividade e desencadeando, assim, um papel protetor contra uma série de insultos neuronais que envolvem estresse oxidativo e inflamatório (CELIK; ERDOGAN, 2008). Estudos ainda evidenciam que o CAPE e os compostos polifenólicos têm a capacidade de penetrar nas membranas das células e atravessar a barreira hematoencefálica (SILVA et al., 2013) implicando no controle da perda de neurônios dopaminérgicos. O CAPE também atua na expressão da heme oxigenase-1 em diversos tipos celulares e do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), manifestando um importante mecanismo protetor de neurônios produtores de dopamina, favorecendo o efeito neuroprotetor dessas substâncias (WANG et al., 2016). Desse modo, compostos da própolis se configuram como promissoras alternativas para o tratamento da doença de Parkinson e de outras doenças neurodegenerativas.

Embora haja estudos que demonstrem as possíveis ações da própolis nos distúrbios neuropsiquiátricos, essa temática ainda tem muito o que avançar. Condições, como a esquizofrenia e o transtorno do espectro autista, que são bastante significativas do ponto de vista da carga incapacitante que acarretam aos pacientes e à sociedade, não apresentam estudos expressivos em abordagem com as atividades biológicas da própolis como potenciais alternativas de tratamento.

## Conclusão

Nesse contexto, em decorrência da notável prevalência dos distúrbios neuropsiquiátricos, associada a crescente ocorrência de casos refratários à terapêutica convencional e do dispendioso custo com os tratamentos farmacológicos vigentes para esses transtornos, se faz necessária a busca por novas alternativas terapêuticas. Assim, conforme as abordagens realizadas por este trabalho, fica evidente que os compostos do extrato da própolis possuem favorável potencial farmacológico no tratamento complementar ou alternativo de doenças

neuropsiquiátricas, estabelecendo, desse modo, uma importante linha de pesquisa passível de exploração.

## Referências

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed). Washington, DC; 2013.

APRAHAMIAN, I.; MARTINELLI, J. E.; YASSUDA, M. S. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. **Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, Jundiaí, v. 7, p. 27-35, ago. 2009.

BHULLAR, K. S.; RUPASINGHE, H. P. V. Polyphenols: multipotent therapeutic agents in neurodegenerative diseases. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, v. 2013, p. 1-18, jun. 2013.

BLOEM, B. R.; VRIES, N. M.; EBERSBACH, G. Nonpharmacological treatments for patients with Parkinson's disease. **Movement Disorders**, v. 30, n. 11, p. 1504-1520, ago. 2015.

CELIK, S.; ERDOGAN, S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects brain against oxidative stress and inflammation induced by diabetes in rats. **Molecular And Cellular Biochemistry**, v. 312, n. 1-2, p. 39-46, fev. 2008.

CHAURASIYA, N.; IBRAHIM, M.; MUHAMMAD, I.; WALKER, L.; TEKWANI, B. Monoamine oxidase inhibitory constituents of propolis: kinetics and mechanism of inhibition of recombinant human mao-a and mao-b. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 18936-18952, nov. 2014.

CHEN, J.; LONG, Y.; HAN, M.; T.WANG; CHEN, Q.; WANG, R. Water-soluble derivative of propolis mitigates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice. **Pharmacology Biochemistry And Behavior**, v. 90, n. 3, p. 441-446, set. 2008.

CROCQ, M. A. A history of anxiety: from hippocrates to dsm. **Dialogues In Clinical Neuroscience**, v. 17, n. 3, p. 319-325, 2015.

DE VRIES, Y. A.; DE JONGE, P., VAN DEN HEUVEL, E.; TURNER, E. H.; ROEST, A. M. Influence of baseline severity on antidepressant efficacy for anxiety disorders: meta-analysis and meta-regression. **British Journal of Psychiatry**, v. 208, p. 515-521, 2016.

DIAS, V.; JUNN, E.; MOURADIAN, M. M. The Role of oxidative stress in Parkinson's Disease. **Journal Of Parkinson'S Disease**, v. 3,

n. 4, p. 461-491, ago. 2013.

FISCHER, R.; MAIER, O. Interrelation of oxidative stress and inflammation in Neurodegenerative Disease: role of tnf. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, v. 2015, p. 1-18, mar. 2015.

FRATIGLIONI, L.; LAUNER, L. J.; ANDERSEN, K.; BRETELER, M. M.; COPELAND, J. R.; DARTIGUES, J. F.; LOBO, A.; MARTINEZ-LAGE, J.; SOININEN, H.; A HOFMAN, . Incidence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. neurologic diseases in the elderly research group. **Neurology**, v. 54, n. 5, p. 1-13, jan. 2000.

FREITAS-LIMA, P.; KANASHIRO, A. Depressão. In: **Farmacoterapia: Guia Terapêutico de Doenças mais Prevalentes**. Vol 2. 2.ed. Org: Paulo Roque Obreli Neto, André de Oliveira Baldoni, Camilo Molino Guindoni, Leonardo Régis Leira Pereira. Pharmabooks, 2018.

GBD. Burden of disease in Brazil, 1990–2016: a systematic subnational analysis for the global burden of disease study 2016. **The Lancet**. United Kingdom, p. 1-16. jul. 2018.

GEDA, Y. E.; SCHNEIDER, L. S.; GITLIN, L. N.; MILLER, D. S.; SMITH, G. S.; BELL, J.; EVANS, J.; LEE, M.; PORSTEINSSON, A.; LANCTÔT, K. L. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: past progress and anticipation of the future. **Alzheimer'S & Dementia**, v. 9, n. 5, p. 602-608, set. 2013.

HUANG, Y.; MUCKE, L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1204-1222, mar. 2012.

IZUTA, H.; SHIMAZAWA, M.; TAZAWA, S.; ARAKI, Y.; MISHIMA, S.; HARA, H. Protective effects of chinese propolis and Its component, chrysin, against neuronal cell death via inhibition of mitochondrial apoptosis pathway in SH-SY5Y cells. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v. 56, n. 19, p. 8944-8953, out. 2008.

KONTIS, V.; BENNETT, J. E.; MATHERS, C. D.; LI, G.; FOREMAN, K.; EZZATI, M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a bayesian model ensemble. **The Lancet**, v. 389, p. 1323-1335, abr. 2017.

LEE, M.; KIM, Y. H.; PARK, W.; AHN, W. G.; PARK, O. K.; KWON, S.; MORITA, K.; SHIM, I.; HER, S. Novel Antidepressant-Like activity of propolis extract mediated by enhanced glucocorticoid receptor function in the

hippocampus. **Evidence-Based Complementary And Alternative Medicine**, p. 1-10, 2013.

LIU, R.; GAO, M.; YANG, Z.; DU, G. Pinocembrin protects rat brain against oxidation and apoptosis induced by ischemia–reperfusion both in vivo and in vitro. **Brain Research**, v. 1216, p. 104-115, jun. 2008.

MATHERS, C. D.; LONCAR, D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. **PLoS Med.**, v. 3, p. 2011–30, 2006.

MARQUELE, F. D.; MAMBRO, V. M. D.; GEORGETTI, S. R.; CASAGRANDE, R.; VALIM, Y. M.L.; FONSECA, M. J. V. Assessment of the antioxidant activities of Brazilian extracts of propolis alone and in topical pharmaceutical formulations. **Journal Of Pharmaceutical And Biomedical Analysis**, v. 39, n. 3-4, p. 455-462, set. 2005.

NAKAJIMA, Y.; SHIMAZAWA, M.; MISHIMA, S.; HARA, H. Neuroprotective effects of brazilian green propolis and its main constituents against oxygen-glucose deprivation stress, with a gene-expression analysis. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 10, p. 1431-1438, mar. 2009.

NI, J.; WU, Z.; MENG, J.; ZHU, A.; ZHONG, X.; WU, S.; NAKANISHI, H. The Neuroprotective effects of brazilian green propolis on neurodegenerative damage in human neuronal SH-SY5Y Cells. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, Londres, v. 2017, p. 1-13, 2017.

OLTHUIS, J. V.; WATT, M. C.; BAILEY, K.; HAYDEN, J. A.; STEWART, S. H. Therapist-supported Internet cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in adults. **Cochrane Database Syst Rev.**, v. 3, CD011565, 2016.

PANKEVICH, D. E.; ALTEVOGT, B. M.; DUNLOP, J.; GAGE, F. H.; HYMAN, S. E. Improving and accelerating drug development for nervous system disorders. **Neuron**, v. 84, n. 3, p. 546-553, nov. 2014.

PEEDICAYIL, J.; GRAYSON, D.R.; YASUI, D.H. Introduction to neuropsychiatric disorders and epigenetics. **Neuropsychiatric Disorders And Epigenetics**, v. 1, p. 3-8, nov. 2017.

PEÑA-CASANOVA, J.; SÁNCHEZ-BENAVIDES, G.; SOLA, S.; MANERO-BORRÁS, R. M.; CASALS-COLL, M. Neuropsychology of Alzheimer's Disease. **Archives Of Medical Research**, v. 43, n. 8, p. 686-693, nov. 2012.

REIS, J. S. S.; OLIVEIRA, G. B.; MONTEIRO, M. C.; MACHADO, C. S.; TORRES, Y. R.; PREDIGER, R. D.; MAIA, C. S. F. Antidepressant and anxiolytic-like activities of an oil extract of propolis in rats. **Phytomedicine**, v. 21, n. 11, p. 1466-1472, set. 2014.

REMES, O.; BRAYNE, C.; VAN DER LINDE, R.; LAFORTUNE, L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. **Brain Behav.**, v. 6, 2016.

REZENDE, J. C. **Classificação da própolis utilizando espectrofluorimetria em conjunto com análise multivariada**. 2010. 35 f. TCC (Graduação) - Curso de Química, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2010.

SAWAYA, A. C. H. F.; CUNHA, I. B. S.; MARCUCCI, M. C. Analytical methods applied to diverse types of Brazilian propolis. **Chemistry Central Journal**, v. 5, n. 1, p. 153-157, jun. 2011.

SCHRAMM, J. M. A.; OLIVEIRA, A. F.; LEITE, I. C.; VALENTE, J. G.; GADELHA, A. M. J.; PORTELA, M. C.; CAMPOS, M. R. Transição epidemiológica e o estudo de carga de doença no Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, p. 897-908. out. 2004.

SETHI, R.; GÓMEZ-CORONADO, N.; WALKER, A. J.; ROBERTSON, O. D.; AGUSTINI, B.; BERK, M.; DODD, S. Neurobiology and therapeutic potential of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors for inflammation in neuropsychiatric Disorders. **Frontiers In Psychiatry**, v. 10, p. 1-22, set. 2019.

SILVA, R. A.; RODRIGUES, A. E.; RIBEIRO, M. C. M.; CUSTÓDIO, A. R.; ANDRADE, N. E. D.; PEREIRA, W. E. Características físico-químicas e atividade antimicrobiana de extratos de própolis da Paraíba, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 36, n. 6, p. 1842-1848, dez. 2006.

SILVA, R. B.; SANTOS, N. A. G.; MARTINS, N. M.; FERREIRA, D. A. S.; BARBOSA, F.; SOUZA, V. C. O. Caffeic acid phenethyl ester protects against the dopaminergic neuronal loss induced by 6-hydroxydopamine in rats. **Neuroscience**, v. 233, p. 86-94, mar. 2013.

SILVEIRA, C. C. S. M. **Efeitos neurocomportamentais e no estresse oxidativo em ratos tratados com extrato etanólico de própolis amarela**. 2015. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Belém, 2015.

SILVEIRA, C. C. S. M.; LUZ, D. A.; SILVA, C. C. S.; PREDIGER, R. D. S.; MARTINS, M. D.; MARTINS, M. A. T.; FONTES-JÚNIOR, E. A.; MAIA, C. S. F.. Propolis: a useful agent on psychiatric and neurological disorders? A focus on cape and pinocembrin components. **Medicinal Research Reviews**, v. 41, n. 2, p. 1195-1215, nov. 2020.

STAHL, S. M. Classical antidepressants, serotonin selective reuptake inhibitors, and noradrenergic reuptake inhibitors. In: STAHL SM (Org). **Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications**. 2nd ed New York: Cambridge University Press, 2000, p. 199-244.

SWAMY, M.; SUHAILI, D.; SIRAJUDEEN, K. N. S.; MUSTAPHA, Z.; GOVINDASAMY, C. Propolis ameliorates tumor necrosis factor- $\alpha$ , nitric oxide levels, caspase-3 and nitric oxid synthase activities in kainic acid mediated excitotoxicity in rat brain. **African Journal Of Traditional, Complementary And Alternative Medicines**, Malásia, v. 11, n. 5, p. 48-53, out. 2014.

TUFEKCI, K. U.; MEUWISSEN, R.; GENC, S.; GENC, K. Inflammation in Parkinson's Disease. **Advances In Protein Chemistry And Structural Biology Volume 88**, v. 88, n. 1, p. 69-132, 2012.

VENKATESAN, R.; JI, E.; KIM, S.Y. Phytochemicals That regulate neurodegenerative disease by targeting neurotrophins: a comprehensive review. **Biomed Research International**, v. 2015, p. 1-22, abr. 2015.

WANG, J.; SONG, Y.; GAO, M.; BAI, X.; CHEN, Z. Neuroprotective effect of several phytochemicals and Its potential application in the prevention of neurodegenerative diseases. **Geriatrics**, v. 1, n. 4, p. 29, nov. 2016.

WANG, J.; SONG, Y.; CHEN, Z.; LENG, S. X. Connection between systemic inflammation and neuroinflammation underlies neuroprotective mechanism of several phytochemicals in neurodegenerative diseases. **Oxidative Medicine And Cellular Longevity**, p. 1-16, out. 2018.

WHO. World Health Organization. **Depression and Other Common Mental Disorders: global health estimates**. Geneva: WHO, 2017.

ZHAO, Y.; WEE, H.; CHAN, Y.; SEAH, S.; AU, W.; LAU, P. Progression of Parkinson's disease as evaluated by Hoehn and Yahr stage transition times. **Movement Disorders**, p. 702-708, 2010.