

## Artigo de Revisão

### O potencial terapêutico da própolis verde Brasileira.

### The therapeutical role of Brazilian green propolis.

**Mariana de Matos Mariano<sup>a</sup> e Juliana I. Hori<sup>a,b</sup> \***

<sup>a</sup>Faculdade de Taquaritinga, Taquaritinga-SP, Brasil

<sup>b</sup>Centro Universitário Estácio de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brasil

#### INFORMAÇÃO DO ARTIGO

##### Histórico do artigo:

Recebido em 10 Novembro 18

Revisado em 18 Novembro 18

Aceito em 22 Novembro 18

##### Palavras-chave:

Própolis

Própolis Verde

Atividade Biológica,

Anti-inflamatório

#### RESUMO

Diversos estudos referentes à própolis vêm sendo realizados nos últimos anos devido à sua ampla propriedade biológica, como por exemplo, sua atividade antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, antiviral, cicatrizante e imunomoduladora. Dado o crescente interesse por esse composto, este trabalho objetivou realizar uma revisão bibliográfica sobre a própolis, com ênfase nos estudos relacionados à própolis brasileira. Os resultados mostraram que a própolis modula a diferenciação tumoral, influencia na redução de colesterol, triglicerídeos e glicemia e apresenta significativos efeitos antimicrobianos. Além disso, grande parte dos artigos descreveram a própolis verde brasileira como sendo um composto anti-inflamatório altamente eficaz. Uma vez que está ocorrendo um aumento no interesse da população por esse composto, concluímos que essa revisão é de extrema importância pois apresenta dados sobre a segurança e a eficácia deste produto de forma a nortear o uso correto da própolis e também difundir o conhecimento associado à sua tradição de uso pela população.

#### Keywords:

Propolis

Green Propolis

Biological Activity

Anti-inflammatory

#### ABSTRACT

Several studies related to propolis have been carried out in recent years due their wide biological properties, such as their antimicrobial, antifungal, antioxidant, antiviral, woundhealing and immunomodulatory activity. Given the growing interest in this compound, this work aimed to carry out a bibliographical review on propolis, with emphasis on studies related to Brazilian propolis. The results showed that propolis modulates tumor differentiation, influences the reduction of cholesterol, triglycerides and glycemia and presents significant antimicrobial effects. In addition, most of the articles described Brazilian green propolis as being a highly effective anti-inflammatory compound. Since there is an increase in the population's interest in this compound, we conclude that this review is extremely important because it presents data on the safety and efficacy of this product in order to guide the correct use of propolis and also to spread the knowledge associated with tradition of its use by the population.

## Introdução

A própolis é um complexo variado,

formada por uma substância resinosa e balsâmica obtida pelas abelhas através da coleta de exsudatos de ramos, flores, pólen e brotos de

\* Juliana Issa Hori

Tel.: +55 16 36039942 fax: +0-000-000-0000.

E-mail: [juliana.hori@live.estacio.br](mailto:juliana.hori@live.estacio.br)

diferentes espécies de plantas. Essas resinas quando entram em contato com a saliva das abelhas na colmeia são alteradas por enzimas próprias das abelhas e culminam com a formação da própolis final<sup>1</sup>.

As abelhas utilizam a própolis para diversas funções, como proteção contra insetos e micro-organismos, para restaurações em sua colmeia, como antisséptico no local onde a abelha rainha desova e também para o embalsamento de insetos invasores<sup>2</sup>.

Em geral, a própolis, possui de 50 a 60% de resinas e bálsamos, 30 a 40% de ceras, 5 a 10% de óleos essenciais, 5% de grãos de pólen, além de microelementos como alumínio, cálcio, ferro, vitaminas, entre outros<sup>3</sup>. A sua coloração depende da sua origem geográfica, podendo variar de marrom escuro, esverdeada e até avermelhado. O seu odor é bem característico e também pode variar conforme a sua região de origem<sup>2</sup>.

No Brasil a própolis é dividida em doze tipos diferentes e esta divisão é feita levando-se em consideração a sua composição química. Dentre os diferentes tipos de própolis brasileira, cinco se destacam, entre elas estão a própolis verde, a vermelha, a marrom, a preta e a amarela<sup>4</sup>.

O uso da própolis é descrito há séculos pela humanidade<sup>5</sup>. Os egípcios conhecendo suas propriedades que impediam a decomposição de cadáveres, começaram a usá-la para embalsamar seres humanos e animais mortos. Além disso, suas propriedades medicinais também foram reconhecidas por médicos gregos e romanos como Aristóteles, Dioscórides, Plínio e Galeno<sup>6</sup>.

A aplicação da própolis na medicina popular é datada de 300 a.C<sup>7</sup>. Entretanto, ela passou a ser um produto relevante para a medicina alternativa e complementar somente a partir da metade dos anos 80<sup>8</sup>.

O primeiro trabalho científico sobre a própolis foi indexado no periódico Chemical Abstracts em 1908. Porém, até os anos 2000 já foram veiculados e apresentados cerca de 450 trabalhos originados de 39 países além de 239 patentes<sup>9</sup>. Além disso, nos últimos anos, foram feitos mais de 500 requerimentos de patentes

referentes à própolis o que enfatiza o enorme interesse nessa substância<sup>10</sup>.

Uma vez que está ocorrendo um crescente interesse por esse composto, devido ao seu grande papel biológico em diferentes áreas, como, por exemplo, antifúngico, antibacteriano, antiviral, antioxidante, anestésico e, principalmente, seu papel anti-inflamatório, é de extrema importância a consolidação de dados que comprovem a segurança e eficácia deste produto de forma a nortear o seu uso correto e também difundir o conhecimento associado à sua tradição de uso pela população.

## Métodos

O artigo constituiu-se de uma meta-análise a partir das bases de dados LILACS e SCIELO, por meio dos descritores: própolis, própolis verde e atividade biológica. Os critérios de inclusão utilizados neste trabalho foram artigos originais, publicados e indexados nas referidas bases de dados, no período entre janeiro de 1995 e junho de 2018, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos artigos publicados em repetição, não publicados na íntegra, que se apresentavam fora do período de tempo delimitado e que estavam em idiomas não elencados nos critérios de inclusão.

## Resultados

A busca na literatura resultou em um total de 90 publicações, sendo 68 delas na base de dados LILACS e 22 na base de dados SCIELO.

A primeira seleção dos artigos foi realizada mediante leitura do título e análise dos resumos. Os artigos selecionados nessa primeira etapa foram lidos na íntegra. Assim, 20 artigos foram excluídos por não se tratar de artigos completos na íntegra; 10 por não estarem no período delimitado; 10 por se apresentarem em repetição e 8 por não estarem relacionados ao objetivo do estudo, totalizando-se 42 artigos que compuseram o corpo de análise deste trabalho.

Foi verificado que a própolis verde apresenta uma ampla eficácia em diferentes modelos antimicrobianos.

Sua atividade antibacteriana tem maior ação contra bactérias Gram-positivas, apesar de um dos artigos encontrados demonstrar também a sua eficácia contra *Escherichia coli*. De forma geral, os artigos sugerem que dependendo de sua composição química, a própolis pode ser uma alternativa viável para uso em casos de resistência bacteriana a alguns antibióticos. Já sua atividade antifúngica foi relacionada principalmente à presença de flavonóides e ao éster feniletílico do ácido cafeico. E sua atividade antiviral foi relatada contra o vírus da herpes simples (HSV) e da estomatite vesicular.

A própolis também demonstrou ter papel anti-inflamatório e imunomodulador e, justamente por isso, vem sendo avaliada em

diferentes estudos com modelos de doenças inflamatórias no intuito de se tornar um tratamento alternativo para essas doenças. Sua atividade anti-inflamatória foi associada à capacidade de aumentar a atividade bactericida de macrófagos, diminuir citocinas pró-inflamatórias e aumentar citocinas anti-inflamatórias.

A maioria dos estudos demonstraram o papel da própolis em inibir as enzimas ciclo-oxigenase (COX1 e COX2), lipo-oxigenase e a síntese de prostaglandinas. Além disso, também apresentou ação na imunidade inata por atuar na regulação do inflamassoma, uma importante via da inflamação e que é responsável por participar da geração de algumas doenças auto-imunes.

As conclusões principais de cada um dos artigos estão resumidas nas tabelas abaixo.

**Tabela 1.** Lista de artigos selecionados nas bases de dados entre os anos de 2000 a 2005.

<b>Título do artigo</b>	<b>Conclusões</b>
Macrophage activation by <i>Paepalanthus</i> ssp. Extracts. 2000 <sup>11</sup>	O extrato etanólico de própolis (EPP) apresentou inibição significativa sobre o processo inflamatório desencadeado pela carregina. O EPP antagonizou ainda o efeito edematogênico produzido por histamina, além de inibir significativamente úlceras produzidas por estresse.
Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. 2000 <sup>12</sup>	A própolis induziu uma elevação discreta na liberação de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e uma leve inibição da geração de NO que foi dose-dependente. Além disso diminuiu a ação do IFN- $\gamma$ na produção de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> e NO, sugerindo que a própolis atua na imunidade não específica do hospedeiro pela ativação de macrófagos.
Absence of seasonal effect on the immunomodulatory action of Brazilian propolis on natural killer activity. 2001 <sup>13</sup>	A atividade das células NK foi aumentada em células do baço de animais tratados com própolis.
Efeito de extratos de própolis verde sobre bactérias patogênicas isoladas do leite de vacas com mastite. 2001 <sup>14</sup>	Diferentes extratos etanólicos de própolis verde inibiram eficientemente o crescimento das bactérias Gram-positivas, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus spcoagulase</i> negativas e <i>Streptococcus agalactia</i> .

**Tabela 2.** Lista de artigos selecionados nas bases de dados entre os anos de 2006 a 2010.

Título do artigo	Conclusões
Efeito clínico de solução antisséptica à base de própolis em crianças em cáries ativa. 2006 <sup>15</sup>	A própolis obteve significativamente redução no número de nos, sem diferença em relação a solução de clorexidina, apresentando atividade satisfatória antimicrobiana, semelhante a ação da clorexidina, além de atuar sobre condições clínicas como a presença de biofilme oral e doença gengival, podendo ser empregado como agente terapêutico.
Efeito da própolis no crescimento <i>in vitro</i> de microorganismos associados a periodontite em pacientes HIV- positivo. 2008 <sup>16</sup>	A própolis verde apresentou atividade antimicrobiana sobre <i>P. aeruginosa</i> e <i>S. aureus</i> semelhantes à clorexidina. Sugerindo o uso da própolis verde com coadjuvante no controle do biofilme dental em pacientes HIV- positivo, evitando os efeitos adversos da clorexidina.
Composição química e atividade biológica de extrato oleoso de própolis: uma alternativa o extrato etanólico 2009 <sup>17</sup>	O extrato oleoso de própolis mostrou possuir potencial citotóxico contra todas as linhagens celulares testadas: linhagens tumorais humanas de leucemia (HL60), carcinomas de cólon (HCT-116), carcinoma de mama (MDA/MB-435) e glioblastomas (SF-295). Também este extrato foi o único que apresentou atividade contra SF-295 (Glioblastomas).
Green propolis phenolic compounds act as vaccine adjuvants, improving humoral and cellular responses in mice inoculated with inactivated vaccines. 2010 <sup>18</sup>	O extrato metanólico de própolis verde estimulou respostas imunes celulares e humorais quando coadministrada com uma vacina inativada contra o herpes vírus suíno tipo 1 (SuHV-1).

**Tabela 3.** Lista de artigos selecionados nas bases de dados entre os anos de 2011 a 2015.

Título do artigo	Conclusões
Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats 2011 <sup>19</sup>	Aponta uma possível atividade quimio-preventiva e antitumoral da própolis verde durante a carcinogênese lingual quimicamente induzida em ratos.
Ação do extrato de própolis na Leishmaniose 2011 <sup>20</sup>	O extrato de própolis verde tem efeito protetor contra as várias espécies de <i>Leishmania</i> , seja por atuar diretamente sobre as formas promastigotas e/ou amastigotas, por agir na produção de substâncias microbicidas pelos macrófagos ou ainda por diminuir o diâmetro das lesões em experimentos <i>in vivo</i> .
Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of an ethanol extract of Brazilian classified propolis on strains of <i>Staphylococcus aureus</i> 2011 <sup>21</sup>	O extrato etanólico de própolis apresentou atividade antimicrobiana em relação às cepas do <i>S. aureus</i> testadas.
Propiedad inmunomoduladora del extracto etanólico de propóleos sobre la Bursa de Fabricio de pollos bebés F1 Rhode Island Red x Rhode Island White 2011 <sup>22</sup>	O extrato etanólico da própolis possui efeito imunomodulador na Bursa de Fabricio em pintinhos brancos, em comparação aos grupos controle e placebo.
Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos 2012 <sup>23</sup>	A própolis verde demonstrou-se melhor na reparação de feridas, além de influir na redução de colesterol total, triglicérides e glicemia em ratos.
Angiogenesis inhibition by green propolis and the angiogenic effect of L-lysine on bladder cancer in rats 2012 <sup>24</sup>	Demonstrou que a própolis verde solúvel em água inibiu a angiogênese em câncer de bexiga induzido por n-butil-(4-hidroxi)butil) nitrosamina (BBN).
Chemoprevention with green propolis extracted in L-lysine versus carcinogenesis promotion with L-lysine in N-Butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) induced rat bladder cancer 2012 <sup>25</sup>	A própolis verde extraída em L-lysina (WSDP) é quimio-preventiva contra a carcinogênese de bexiga se administrada 30 dias antes do início do n-butil-(4-hidroxi)butil) nitrosamina (BBN).
Effect of the ethanolic extract from green propolis on production of antibodies after immunization against canine parvovirus (CPV) and canine coronavirus (CCoV) 2012 <sup>26</sup>	O extrato etanólico de própolis verde possui ação imunomoduladora sobre a produção de anticorpos, conseguindo aumentar os níveis de anticorpos para o parvovirus canino (CPV).
In vitro antimicrobial assessment of Cuban propolis extracts. 2012 <sup>27</sup>	Os extratos inibiram o crescimento de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Trichophyton rubrum</i> , sua atividade também foi encontrada contra os protozoários <i>Leishmania</i> , <i>Trypanosoma</i> e <i>Plasmodium</i> .
The correlation between the phenolic composition and biological activities of two varieties of Brazilian propolis (G6 and G12). 2012 <sup>28</sup>	A própolis verde apresentou um perfil com maior variedade de substâncias de diferentes polaridades. Foram identificados alguns compostos, entre eles, ácido cinâmico, ácido ferúlico, kanferide e artepelin C. O kanferide e o artepelin C constitui-se como a maior parte da composição da própolis verde. A própolis verde apresentou maior teor de compostos fenólicos e flavonoides. Em relação as atividades biológicas apresentou atividade de eliminação de radicais livres.
Atividade antimicrobiana de frações da própolis vermelha de Alagoas, Brasil. 2012 <sup>29</sup>	O extrato etanólico da própolis vermelha apresentou atividade antimicrobiana frente a cepas gram-positivas (100%), gram-negativas (62,5%), e fúngicas (100%), com eficiência em 76,9% de todas as espécies testadas. Concluindo que as bactérias gram positivas e os fungos foram as linhagens mais susceptíveis ao extrato analisado, onde a fração acetanólica apresentou melhor resultado evidenciando o excelente poder antibacteriano e antifúngico da própolis vermelha de Alagoas.
Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> de extratos etanólicos de própolis de três estados brasileiros sobre <i>Aeromonas hydrophila</i> isoladas de peixes. 2012 <sup>30</sup>	O extrato etanólico de própolis verde apresentou efeito bacteriostático contra <i>Aeromonas hydrophila</i> .
Tratamento da acne com o uso de ácido úrico e própolis. 2012 <sup>31</sup>	A própolis tem ação cicatrizante, secativa e anti-inflamatória no tratamento da acne.
Chemical and botanical characterization of Chilean propolis and biological activity on cariogenic bacteria <i>Streptococcus mutans</i> and <i>Streptococcus sobrinus</i> . 2013 <sup>32</sup>	As amostras de própolis inibiram o crescimento dos estreptococos do grupo <i>mutans</i> , além de ser eficaz na prevenção de cárie e outras doenças da cavidade bucal.
Avaliação <i>in vitro</i> do extrato alcoólico da própolis para o controle do <i>Rhipicephalus (boophilus) microplus</i> . 2013 <sup>33</sup>	O extrato alcoólico de própolis a 50% foi eficaz no controle de <i>R. (B.) Microplus</i> , concluindo que o extrato pode representar importante terapêutica complementar para o controle do

**Tabela 4.** Lista de artigos selecionados nas bases de dados entre os anos de 2016 a 2018.

Título do artigo	Conclusões
Resíduo da extração de própolis como inibidor bacteriano <i>in vitro</i> . 2016 <sup>39</sup>	A própolis verde atuou como inibidor de crescimento das bactérias <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus intermedius</i> e <i>Escherichia coli</i> .
The Effect of Propolis in Healing Injured Nasal Mucosa: An Experimental Study. 2016 <sup>40</sup>	A própolis diminuiu a inflamação e melhorou a cicatrização de feridas da mucosa nasal em ratos.
Evaluación de la Actividad Anti-inflamatoria de Propóleos Chileno sobre Cortes Histológicos de Orejas de Ratón. 2018 <sup>41</sup>	O extrato etanólico de própolis Chile tem actividade anti-inflamatória sobre lesões tóxicas, inflamação aguda gerados pelo 13-etil-12-O-tetradecanoilforbol (TPA) no rato pavilhão auricular, diminuindo significativamente o diâmetro e as alterações histológicas da lesão gerados pela processo inflamatório.

## Discussão

Com o passar dos anos, o homem passou a considerar o uso de produtos naturais na área da medicina<sup>42</sup>.

Dentro dos vários produtos naturais tradicionalmente utilizados, a própolis teve amplo destaque devido, principalmente, às suas propriedades benéficas para a saúde, como por exemplo, atividade antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, cicatrizante e imunomoduladora<sup>43</sup>.

Dentre os compostos químicos da própolis destacam-se, principalmente, os flavonoides, ácidos aromáticos, ésteres, terpenóides, aminoácidos, polissacarídeos, hidrocarbonetos e ácidos graxos<sup>44</sup>. A composição química da própolis no Brasil é distinta para diferentes amostras coletadas em diferentes partes do país. Essa variação é explicada pela grande biodiversidade da flora brasileira e também pela capacidade bioquímica que as abelhas brasileiras têm de alterar a sua composição e de colocar seus próprios componentes à própolis<sup>45</sup>. Assim como a composição química da própolis difere grandemente entre uma região e outra, as propriedades biológicas também apresentam distinções<sup>46</sup>.

As atividades antimicrobianas e antifúngicas da própolis têm sido atribuídas principalmente aos flavonoides e ao éster feniletílico do ácido caféico<sup>47</sup>. Essa atividade antibacteriana é maior contra bactérias Gram-positivas do que com bactérias Gram-negativas<sup>48,49</sup>. Isso também foi comprovado por pesquisadores brasileiros que demonstraram que extratos de própolis comercializados no Brasil

apresentaram atividade antimicrobiana pronunciada contra bactérias Gram-positivas e atividade menos evidente contra Gram-negativa<sup>50,51</sup>.

Dependendo de sua composição, a própolis também pode apresentar-se como uma alternativa terapêutica para casos em que há resistência microbiana<sup>52,53,54</sup>.

A atividade antioxidante também merece atenção uma vez que a própolis pode ser aplicada topicamente para prevenir e tratar a pele lesionada<sup>55</sup>.

Com relação à atividade antiviral, ainda não há muitos estudos relacionados à própolis brasileira, porém, é citada a sua ação contra o vírus da herpes simples (HSV) e da estomatite vesicular<sup>2</sup>. Na Ucrânia foi realizado um estudo comparando a eficácia da pomada de própolis canadense com as pomadas aciclovir e placebo (veículo) no tratamento de pacientes com herpes genital tipo 2 recorrente e foi observado que a pomada contendo própolis foi mais eficaz que as outras duas na cicatrização das lesões e redução dos sintomas locais<sup>56</sup>.

Por fim, uma das principais atividades biológicas relacionadas à própolis, é a sua atividade anti-inflamatória e imunorreguladora. Diversos estudos já demonstraram o seu papel em inibir as enzimas ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase e, também, na ação inibitória na síntese de prostaglandinas<sup>57</sup>. Devido à própolis apresentar propriedade em modular a produção de citocinas, também já foi verificado que o seu extrato pode melhorar inflamações das vias aéreas em modelo murino de asma<sup>58</sup>.

Orsi e colaboradores (2005)<sup>59</sup>, revelaram em estudo com amostras de própolis do Brasil que elas foram capazes de aumentar a atividade

bactericida de macrófagos, provavelmente em função de sua composição química diferenciada. Machado e colaboradores (2012)<sup>60</sup>, apresentaram em estudo com modelos de inflamação aguda e crônica que a própolis verde apresentou propriedade anti-inflamatória, havendo diminuição das citocinas pró inflamatórias TNF- $\alpha$  e IL-6 e aumento de citocinas anti-inflamatórias TGF $\beta$  e IL-10, indicando atividade imunomoduladora. Além disso, Fischer e colaboradores (2007)<sup>61</sup>, observaram em estudo feito com um extrato etanólico de própolis verde brasileira que a imunomodulação feita pela própolis ocorre através de respostas imunes celular e humoral.

Hori e colaboradores (2013)<sup>62</sup>, demonstraram em estudo recente que a própolis verde brasileira foi responsável por inibir uma nova via da inflamação denominada de inflamassoma. O inflamassoma é um complexo protéico oligomérico envolvido no sistema imune inato. Ele é responsável pela ativação de processos inflamatórios e pode induzir o processo de piroptose, uma morte celular inflamatória. Neste estudo o extrato analisado foi o EPP-AF, e conseguiu inibir significativamente a produção da citocina IL-1 $\beta$  por macrófagos. Essa citocina está envolvida na ativação do sistema imune e no recrutamento de células inflamatórias, contribuindo, portanto, com muitas doenças inflamatórias.

Apesar do amplo papel biológico apresentado pela própolis, também é necessário se avaliar a sua toxicidade de forma a garantir o seu uso seguro pela população.

Sforcin e colaboradores (2002)<sup>63</sup>, realizou algumas comparações frente a própolis utilizando; proteínas totais, colesterol-HDL, creatinina, ureia, glicose, aminotransferases, desidrogenase láctica, colesterol e triglicerídeos, visando estudar a sua segurança para diferentes tipos de própolis, concluindo que todos os indicadores usados não afetaram resultados e as espécies de própolis mantiveram seus valores padrões. Reis e colaboradores (2000)<sup>64</sup>, avaliou a segurança do extrato padronizado de própolis (EPP-AF®) por via oral em camundongos, em um modelo agudo. O DL50 foi determinado em

3000 mg / kg após 24 h de tratamento e dosagens sob este valor e também não demonstrou sinais de intoxicação nos animais. Hori e colaboradores (2013)<sup>62</sup> também verificaram que o extrato de própolis verde EPP-AF não foi tóxico para macrófagos mesmo após 24h de incubação.

## Conclusões

Considerando todas as informações aqui apresentadas, pôde-se perceber o importante potencial que a própolis, em especial a própolis verde, pode exercer na saúde da população no mercado brasileiro e internacional, principalmente devido às importantes atividades biológicas demonstradas, como por exemplo, atividade antimicrobiana, antifúngica, anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, cicatrizante e imunomoduladora associadas a esses compostos.

Este trabalho reuniu e descreveu brevemente alguns desses estudos de forma a contribuir para o compilamento de dados que comprovem a sua segurança de uso e a eficácia deste produto de forma a nortear o seu uso correto e também difundir o conhecimento associado à tradição do seu uso pela população.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

## Agradecimentos

Gostaríamos de agradecer imensamente ao apoio financeiro do Programa de Pesquisa e Produtividade da Estácio Ribeirão Preto.

## Referências

1. Alencar, SM. *Própolis vermelha do Brasil: produção, composição e atividade biológica*. Piracicaba: USP-ESALQ; 2009.
2. Marcucci, MC. *Propriedades biológicas e terapêuticas dos constituintes químicos da própolis*. Campinas: UNICAMP. 1996.
3. Lustosa, SR, Galindo, AB, Nunes, LCC,

- Randau, KP, Netp, JR. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. Revista Brasileira de Farmacologia, Recife-PE. 2008.
4. Pinto, LMA, Prado, NRT, Carvalho, LB. Propriedades, usos e aplicações da própolis. Revista Eletrônica de Farmácia. vol. VIII. UFL, Lavras - MG. 2011.
  5. Vargas, AC, Loguercio, AP, Witt, NM, Da costa, MM, Sá e silva, M, Viana, LR. Atividade antimicrobiana "in vitro" de extrato alcoólico de própolis. Ciência Rural 34: p.159-163. 2004.
  6. Capasso, F, Castaldo, S. Propolis, an old remedy used in modern medicine. Fitoterapia 73: p.S1-6. 2002.
  7. Da silva, JFM, Souza, MC, Matta, SR, Andrade, MR, Vidal, FVN. Correlation analysis between phenolic levels of Brazilian propolis extracts and their antimicrobial and antioxidant activities. Food Chem 99: p.431-435. 2006.
  8. Salatino, A, Teixeira, EW, Negri, G, Message, D. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. e CAM 2: p.33-38. 2005.
  9. Pereira, AS, Seixas, FRMS, Aquino Neto, FR. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. Química Nova 25: p.321-326. 2002.
  10. Lima, MG. A produção de própolis no Brasil. São João da Boa Vista: São Sebastião Editora e Gráfica. 2006.
  11. Moreira, RRD, Carlos, IZ, Vilegas, W. Macrophage activation by *Paepalanthus* spp. extracts. Rev. brasileira de Farmacognosia, Maringá, v. 9-10, n. 1, p. 37-42. 2000.
  12. Orsi, RO. et al Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. J. Venom. Anim. Toxins, Botucatu, v. 6, n. 2, p. 205-219. 2000.
  13. Pinto, MS et al. Efeito de extratos de própolis verde sobre bactérias patogênicas isoladas do leite de vacas com mastite. Braz. J. Vet. Res. Anim. Sci., São Paulo, v. 38, n. 6, p. 278-283. 2001.
  14. Sforcin, JM, Kaneno, R, Funari, SRC. Absence of seasonal effect on the immunomodulatory action of Brazilian propolis on natural killer activity. J. Venom. Anim. Toxins, Botucatu, v. 8, n. 1, p. 19-29. 2002.
  15. Almeida, RVDE, Castro, RDD; Pereira, M DSV, Paulo, MQD; Santos, JP; Padilha, WWN. Efeito clínico de solução anti-septica à base de própolis em crianças cáries ativa. Pesquisa brasileira de odontopediatria clínica integrada; 6(1): 87-92. 2006.
  16. Fosquiera EC, Steffens JP; Reinke SMG, Possagno RC, Kozlowski JVA, Rezende ECD, Santos EBD. Efeito da própolis no crescimento *in vitro* de microrganismos associados à periodontite em pacientes HIV-positivo. Periodontia; 18(3): 77-82. 2008.
  17. Buriol L, et al. Composição química e atividade biológica de extrato oleoso de própolis: uma alternativa ao extrato etanólico. Quím. Nova, São Paulo, v. 32, n. 2, p. 296-302. 2009.
  18. Fischer G, et al. Green propolis phenolic compounds act as vaccine adjuvants, improving humoral and cellular responses in mice inoculated with inactivated vaccines. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, v. 105, n. 7, p. 908-913. 2010.
  19. Cavalcante DRR, et al. Effect of green propolis on oral epithelial dysplasia in rats. Braz. j. otorhinolaryngol. (Impr.), São Paulo, v. 77, n. 3, p. 278-284. 2011.
  20. Olda JMM, Fujita TC, Pitz ADF, Amarante MK, Felipee I, Saridakis HO, Sforcin JM, Watanabe MAE, Costa IC. Ação do extrato de própolis na Leishmaniose. Semina cienc. Biol. Saúde; 32(1): 111-121. 2011.
  21. Pamplona ZLC, et al. Evaluation of the *in vitro* antimicrobial activity of an ethanol extract of Brazilian classified propolis on strains of *Staphylococcus aureus*. Braz. J. Microbiol, São Paulo, v. 42, n. 4, p. 1259-1264. 2011.
  22. Valles GJPJBC. Propiedad inmunomoduladora del extracto etanólico de propóleos sobre la Bursa de Fabricio de pollos bebés F1 Rhode Island Red x Rhode Island White. Zootechnics Trop., 29 (2): 161-168. 2011.
  23. Batista LLV, et al. Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos. Rev. Col. Bras. Cir. Rio de Janeiro v. 39, n. 6, p. 515-520. 2012.
  24. Dornelas CA, et al. Angiogenesis inhibition by green propolis and the angiogenic effect of L-lysine on bladder cancer in rats. Acta



- Cirurgica Brasileira. São Paulo, v. 27, n. 8, p. 529-536. 2012.
25. Dornelas CA, et al. Chemoprevention with green propolis green propolis extracted in L-lysine versus carcinogenesis promotion with L-lysine in N-Butyl-N-[4-hydroxybutyl] nitrosamine (BBN) induced rat bladder cancer. *Acta Cirúrgica Brasileira*, São Paulo, v. 27, n. 2, p. 185-192, Feb.2012.
26. Ferreira, LDN, et al. Efeito do extrato etanólico de própolis verde sobre a produção de anticorpos após imunização contra parvovírus canino (CPV) e coronavírus canino (CCoV). *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, Brasil, v. 49, n. 2, p. 116-121. 2012.
27. Monzote L, et al. In vitro antimicrobial assessment of Cuban propolis extracts. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 107, n. 8, p. 978-984. 2012.
28. Cabral ISR, et al. The correlation between the phenolic composition and biological activities of two varieties of Brazilian propolis (G6 and G12). *Braz. J. Pharm. Sci.*, São Paulo, v. 48, n. 3, p. 557-564. 2012.
29. Bispo JW, Miranda EO, Alvino VAB, Silva DW, Porfirio Z. Atividade antimicrobiana de frações da própolis vermelha de Alagoas, Brasil. *Semina ciência biologia e saúde*. 33(1):3-10. 2012.
30. Andrade NPC, et al. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos etanólicos de própolis de três estados brasileiros sobre *Aeromonas hydrophila* isoladas de peixes. *Arquivo do Instituto de Biologia*. São Paulo, v. 79, n. 1, p. 9-15. 2012.
31. Machado JL, Assunção AKM, Silva MCP, Reis AS, Costa GC, Arruda DS, Rocha BA, Vaz MMOLL, Paes AMA, Guerra RNM, Berretta AA, do Nascimento FRF. Brazilian green propolis: anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012.
32. Barrientos L, et al. Chemical and botanical characterization of Chilean propolis and biological activity on cariogenic bacteria *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus*. *Braz. J. Microbiol.* São Paulo, v. 44, n. 2, p. 577-585. 2013.
33. Ferreira FBP, Pereira MF, Viana, RV, Ferarrese L, Cerquetani JÁ, Alberton O, Pascotto CR, Gazim ZC. Avaliação *in vitro* do extrato alcoólico da própolis para o controle do *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*. *Arq. Ciênc. Vet. Zool. UNIPAR*, Umuarama, v. 16, n. 2, p. 107-112. 2013.
34. Pereira FRN, et al. Chemopreventive Effect of Brazilian Green Propolis on Experimental Dermal Carcinogenesis in Murine Model. *Int. J. Morphol.*, Temuco, v. 32, n. 2, p. 522-530. 2014.
35. Souza EAD, et al. Influence of seasonality and production method on the antibacterial activity of propolis. *Acta Sci., Anim. Sci. Maringá*, v. 36, n. 1, p. 49-53. 2014.
36. Barbosa Ms, Vieira GHC, Teixeira AV. Atividade biológica in vitro de própolis e óleos essenciais sobre o fungo *Colletotrichum musae* isolado de bananeira (*Musa spp.*). *Revista brasileira de plantas medicinais*. Botucatu, v. 17, n. 2, p. 254-261. 2015.
37. Silva DB, et al. Propolis and swimming in the prevention of atherogenesis and left ventricular hypertrophy in hypercholesterolemic mice. *Braz. J. Biol.*, São Carlos, v. 75, n. 2, p. 414-422. 2015.
38. Noronha VRADS. Gel de própolis mucoadesivo versus solução de cloridrato de benzidamina na prevenção da mucosite oral em pacientes irradiados em região de cabeça e pescoço. [Tese de Doutorado Área de Concentração em Estomatologia]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais. 2015.
39. Heimbach NDS, et al. Resíduo da extração de própolis como inibidor bacteriano *in vitro*. *Revista brasileira saúde e produção animal*. Salvador, v. 17, n. 1, p. 65-72. 2016.
40. El-Anwar M, et al. The effect of propolis in healing injured nasal mucosa: an experimental study. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* São Paulo, v. 20, n. 3, p. 222-225. 2016.
41. Nunez RD, et al. Evaluación de la actividad anti-inflamatoria de propóleos chileno sobre cortes histológicos de orejas de ratón. *Int.*

- J. Morphol. Temuco, v. 36, n. 1, p. 189-193. 2018.
42. Barreiro EJ. Produtos naturais bioativos de origem vegetal e o desenvolvimento de fármacos. Departamento de tecnologia farmacêutica. Faculdade de Farmácia, UFRJ. Rio de Janeiro. 1990.
43. Kosalec I, Pepeljnjak S, Bakmaz M, Vladimir KS. Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis product. *Acta Pharm* 55: p.423-430. 2005.
44. ROCHA L, et al. Otimização do processo de extração de própolis através da verificação da atividade antimicrobiana. *Revista Brasileira Farmacognosia*, v.13, p.71-74, 2003.
45. Pereira AS, Seixas FRMS, Aquino NFR. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Química Nova* 25: p.321-326. 2002.
46. Bankova V, et al. Season variation of chemical composition of Brazilian propolis. *Apidologie*, v. 29, p. 361-367, 1998.
47. Uzel A, Sorkun K, Öncag Ö, Çogulo D.; Gençay Ö, Salih B. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiol Res* 160: p.189-195. 2005.
48. Lu L, Chen Y, Chou C. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol* 102: p.213-220. 2005.
49. Marcucci MC, Ferreres F, Garcia VC, Bankova VS, De CSL, Dantaas AP, Valente PHM, Paulino N. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol* 74: p.105-112. 2001.
50. Rezende GPSR, Pimenta Fabiana C, Costa L RRS. Antimicrobial activity of two brazilian commercial propolis extracts. *Brazilian Journal of Oral Sciences*, [S.l.], v. 5, n. 16, p. 967-970. 2015.
51. Packer JF, Luz MMS. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 17: p.102-107. 2007.
52. Stepanovic S, Antic N, Dakic I, Vlahovic MS. In vitro antimicrobial activit of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiol Res* 158: p.353-357. 2003.
53. Fernandes FH, Guterres ZR, Garcez WS, Lopes SM, Corsino J, Garcez FR. Assessment of the (anti) genotoxicity of brown propolis extracts from Brazilian Cerrado biome in a *Drosophila melanogaster* model. *Food Research Internationa* 62:20–26. 2014.
54. Onlen Y, Tamer C, Oksuz H, Duran N, Altug ME, Yakan S. Comparative trial of different anti-bacterial combinations with propolis and ciprofloxacin on *Pseudomonas keratitis* in rabbits. *Microbiol Res* 162: p.62-68. 2007.
55. Marquele FD, Oliveira ARM, Bonato OS, Lara MG, Fonseca MJV. Propolis extract release evaluation from topical formulations by chemiluminescence and HPLC. *J Pharm Biomed Anal* 41: p.461-468. 2006.
56. Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski ZA. Comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 7: p.1-6. 2000.
57. Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, Ialenti A. Phytochemical compounds involved in the anflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* 73: p. S63. 2002.
58. Sy LB, Wu Y, Chiang B, Wang Y, Wu W. Propolis extracts exhibit and immunoregulatory activity in an OVA-sensitized airway inflammatory animal model. *Int. Immunopharmacol* 6: p. 1053-1060. 2006.
59. Orsi RO. et al. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *J. Venom. Anim. Toxins, Botucatu*, v. 6, n. 2, p. 205-219. 2000.
60. Machado JL, Assunção AKM, Silva MCP, Reis AS, Costa GC, Arruda DS, Rocha BA, Vaz MMOLL, Paes AMA, Guerra RNM, Berretta AA, do Nascimento FRF. Brazilian green propolis: anti-inflammatory property by an immunomodulatory activity. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012:157652. 2012.
61. Fischer G, Conceição FR, Leite FPL,

Dummer LA, Vargas LD, Hubner SO, Dellagostin AO, Paulino N, Paulino AS, Vidor T. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with suvHV-1. *Vaccine*, v. 25, p.1256, 2007.

62. Hori JI, Zamboni DS, Carrão DB, Goldman GH, Berretta AA. The Inhibition of inflammasome by Brazilian Propolis (EPP-AF). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013:418508. 2013.

63. Sforcin JM, Kaneno R, Funari SRC. Absence of seasonal effect on the

immunomodulatory action of Brazilian propolis on natural killer activity. *J. Venom. Anim. Toxins, Botucatu*, v. 8, n. 1, p. 19-29. 2002.

64. Reis CM, Carvalho JCT, Caputo LRG. Anti-inflammatory and antiulcer activity and subchronic toxicity of propolis ethanolic extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*; (10): 43–49. 2000.