



PROPRIEDADES, USOS E APLICAÇÕES DA PRÓPOLIS.

PROPERTIES, USES AND APPLICATIONS OF THE PROPOLIS.

PROPIEDADES, USO Y APLICACIONES DE LOS PROPÓLEOS.

**Luciana de Matos Alves Pinto^{1*}, Ney Robson Taironi do Prado², Lucas
Bragança de Carvalho³**

¹ Professora adjunta (área de Bioquímica) do Departamento de Química da
Universidade Federal de Lavras.

² Licenciado em Química pela Universidade Federal de Lavras, mestrando da
Universidade Federal de Lavras.

³ Graduando em Química pela Universidade Federal de Lavras.

* Autor para correspondência: luca@dqi.ufla.br

Recebido em 18/10/2010, Aceito em 02/09/2011

RESUMO: Atualmente têm sido desenvolvidos vários trabalhos, na área da química de produtos naturais, com substâncias de origem animal, como por exemplo, as obtidas de animais marinhos ou ainda a própolis, um material elaborado e muito utilizado pelas abelhas para proteção da colméia. Há muito tempo atrás, ao observar este fato, o homem também resolveu utilizar a própolis em seu benefício e aproveitou as suas propriedades farmacológicas. Por muitos anos, a própolis foi utilizada de forma empírica, no tratamento de muitas doenças e atualmente com o avanço das técnicas analíticas têm sido realizados vários estudos mais detalhados da constituição química da própolis e da atividade de seus componentes. Os vários resultados, comprovados por trabalhos científicos, mostram o seu potencial para diversos usos e aplicações farmacológicas e confirmam, sem espaço para dúvidas, a sua eficácia, principalmente como antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano. Assim, o objetivo deste trabalho é descrever e rever na literatura as propriedades, usos e aplicações da própolis.

DESCRITORES: própolis, propriedades farmacológicas, produtos naturais.

ABSTRACT: Currently there have been several studies in the field of natural products chemistry, with animal products, such as those obtained from marine

animals or propolis, a material elaborated and widely used by bees to protect the hive. Long ago, noting this fact, the man also decided to use propolis to their benefit and advantage of its pharmacological properties. For many years, propolis has been used empirically for the treatment of many diseases and now with the advances in analytical techniques have been conducted several more detailed studies of the chemical composition of propolis and activity of its components. The various results supported by scientific studies, show the potential for different uses and pharmacological applications and confirm no room for doubt, their effectiveness, especially as an antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial. The objective of this study is to review in the literature the properties, uses and applications of propolis.

KEYWORDS: propolis, pharmacological properties, biological products.

RESUMEN: En la actualidad, varios estudios han sido desarrollados en el ámbito de la química de productos naturales con sustancias de origen animal, tales como la de los animales marinos o de propóleos un material elaborado y ampliamente utilizado por las abejas para proteger la colmena. Hace mucho tiempo, al observar este hecho, el hombre decidió utilizar el propóleo en su beneficio y ventaja a sus propiedades farmacológicas. Durante muchos años, el propóleo se ha utilizado empíricamente para el tratamiento de muchas enfermedades y ahora con el avance de las técnicas analíticas se han realizado varios estudios más detallados sobre la química de la actividad de los propóleos y sus componentes. Los diversos resultados, demostrado por estudios científicos demuestran su potencial para diversos usos y aplicaciones farmacológicas y confirmar, sin lugar a dudas, su eficacia, especialmente como antioxidante, antiinflamatorio y antimicrobiano. El objetivo de este estudio es describir y analizar en la literatura, las propiedades, usos y aplicaciones de los propóleos.

PALABRAS CLAVES: propóleo, sus propiedades farmacológicas, los productos naturales.

INTRODUÇÃO

O uso da própolis é muito antigo, os primeiros relatos de sua utilização datam do Egito antigo e da

Mesopotâmia e foi muito utilizada pelos assírios, gregos, romanos, incas e egípcios. Seu emprego foi relatado no papiro de Ebers, escrito em 1700 a.C., e no antigo Egito era

utilizada para o embalsamamento dos mortos no processo de mumificação⁽¹⁾.

A própolis é uma mistura complexa de substâncias resinosas, gomas e balsâmicas, de consistência, textura e coloração variada. Ela é coletada por abelhas de diversas partes das plantas, tais como botões florais, brotos e exsudatos resinosos. As abelhas acrescentam ainda secreções salivares, cera e pólen, que justifica a variação em sua coloração, textura e consistência⁽²⁾.

As abelhas utilizam a própolis para vedar frestas e diminuir o tamanho da entrada da colméia, reduzindo o ataque de intrusos e protegendo as abelhas e suas crias do frio. Serve ainda como material antisséptico, sendo depositada no interior dos alvéolos onde a abelha rainha realiza a postura dos ovos e também é utilizada para envolver inimigos abatidos no interior da colméia, evitando que apodreçam e contaminem o ninho⁽³⁾.

A própolis é produzida por diferentes variedades de abelhas, mas a atividade biológica das amostras de própolis produzidas por abelhas do grupo dos meliponíneos (*Melipona quadrifasciata*, *Melipona compressipes*, *Nanotrigona sp.* e *Tetragonisca angustula*) conhecidas como abelhas nativas sem ferrão, são tão importantes quanto a própolis de

Apis mellifera⁽⁴⁾, demonstrando que são necessários mais estudos sobre tal produto natural. Os meliponíneos produzem geoprópolis e apis própolis.

Sendo assim, esta revisão tem como objetivo abordar aspectos relacionados aos diferentes tipos de própolis e suas possíveis aplicações, já relatadas na literatura.

Composição química

Devido ao fato de ser uma mistura de substâncias naturais a composição química da própolis varia com seu tipo. Mas em geral é composta por 50% de resina e bálsamo vegetal, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e aromáticos, 5% de pólen e 5% de outras substâncias variadas, incluindo resíduos orgânicos⁽⁵⁾.

Um estudo realizado recentemente na China revela que amostras de própolis, de diversas regiões desse país, apresentaram grande quantidade de compostos antioxidantes, como por exemplo, o ácido caféico, ácido felúrico e ácido fenil éster caféico (AFEC) sendo que os testes para determinação dessas substâncias foram realizados através da descoloração do beta-caroteno⁽⁶⁾.

Mohammadzadeh e colaboradores⁽⁷⁾ analisaram amostras de própolis do Irã, coletadas na

região de Tehran-Khojir e isolaram diversas substâncias, como por exemplo, ácidos alifáticos, ácidos aromáticos e seus ésteres (ácido palmítico, oléico, esteárico, ácidos málico, succínico, benzóico, trans-4-cumárico, felúrico, caféico e 3,4-dimetoxicinâmico). Também comprovaram que os principais compostos, dos extratos etanólicos da própolis, eram flavonóides, todos classificados como flavonas, flavononas e seus derivados.

Alencar e colaboradores⁽⁸⁾ pesquisaram um novo tipo de própolis da abelha *A. mellifera* e isolaram vinte substâncias com atividade biológica comprovada, sendo que sete eram inéditas no Brasil e dessas sete, três foram classificadas como isoflavonas.

Pesquisando amostras de própolis no Japão, coletadas na ilha de Okinawa, Kumazawa e colaboradores⁽⁹⁾ isolaram um novo tipo de flavonóide prenilado, o

prokinawam (Figura 1a) e também mais quatro compostos que, no entanto, já haviam sido relatados anteriormente. Neste mesmo estudo tais autores revelaram também que a posição de grupos geranil ou grupos prenil em flavonóides apresentam um papel importante na atividade antioxidante desses compostos. Tal observação pode ser analogicamente observada com os trabalhos de Marcucci e colaboradores⁽¹⁰⁾, que perceberam que a atividade antibacteriana pode ser potencializada pelo aumento de grupos prenil ligados à molécula. Eles também afirmaram que o principal componente da própolis brasileira analisada é um ácido cumárico prenilado, o ácido 3-prenil-4-hidroxicinâmico (Figura 1b), já isolado e descrito na literatura. Vale observar que nenhum dos autores anteriormente citados apresentou a espécie de abelha responsável pela produção da própolis analisada nos trabalhos.

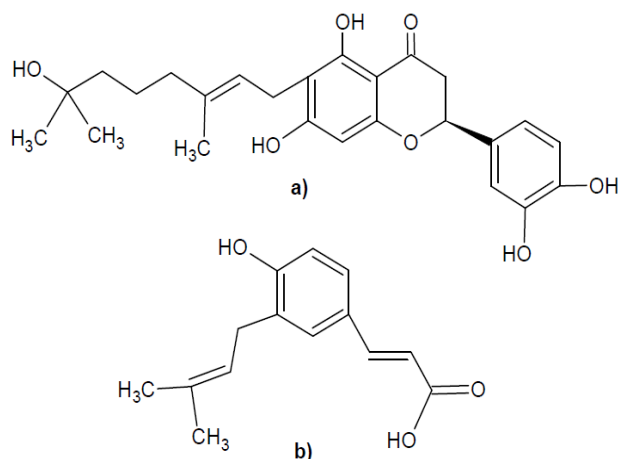


Figura 1. a) Estrutura do prokinawam e b) estrutura do ácido 3-prenil-4-hidroxicinâmico.

Um estudo feito recentemente na Grécia revelou que extratos etanólicos de própolis coletados a partir de vários locais da Europa Central e do sul da Grécia, ilhas do Mar Egeu, e Chipre apresentam composição química variada e continham quantidades significativas de terpenos e/ou flavonóides, antraquinonas (principalmente 1,3,8-triidroxi-6-metilantraquinona e crisofanol) e baixas quantidades de ácidos fenólicos e seus ésteres. Foram observadas diferenças entre os tipos de própolis européias e semelhanças na própolis do leste do Mediterrâneo. Observou-se ainda a presença de polifenóis simples e ácidos terpênicos⁽¹¹⁾.

Pesquisadores brasileiros analisaram o extrato etanólico a 95% da própolis verde oriunda da planta chamada *Baccharis dracunculifolia* e

observaram que os principais constituintes foram o ácido cinâmico e derivados, flavonóides, ácido benzóico, alguns benzoatos, hidroxilados não aromáticos, ácidos alifáticos e ésteres. Os principais componentes do extrato em diclorometano foram compostos prenilados, alcanos e terpenóides. Através da cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à ionização química a pressão atmosférica e espectrometria de massa (CLAE-IQPA-EM) notaram também a presença de compostos alifáticos que normalmente não são relatados na literatura, devido ao fato de não absorverem luz ultravioleta⁽¹²⁾.

Muitos pesquisadores demonstraram a similaridade de algumas substâncias naturais de ocorrência nas plantas com componentes encontrados na

própolis. A própolis brasileira apresenta uma variada atividade biológica e composição química para diferentes amostras coletadas em regiões distintas do país. Tal variação é facilmente explicada pela enorme diversidade biológica brasileira, bem como pela habilidade bioquímica das abelhas em modificar a composição natural e/ou adicionar outros componentes à própolis⁽¹⁾.

Acredita-se que a própolis é uma das misturas mais heterogêneas de ocorrência natural e que mais de 300 substâncias já foram identificadas em várias amostras de própolis⁽⁵⁾. Apesar de ter composição variada o maior grupo de compostos isolados da própolis são os flavonóides, encontrados também em diversos representantes do reino vegetal. Juntamente com os ácidos carboxílicos modificados formam componentes estratégicos, pois são eles que impingem pela bioatividade contra vários microorganismos patogênicos. A própolis pode apresentar de maneira geral: hidrocarbonetos superiores, álcoois, ácidos aromáticos, ácidos graxos superiores típicos de ceras e seus ésteres, cetonas, flavonas e flavonóis, flavononas, chalconas e diidrochalconas, terpenóides, esteróides, aminoácidos, açúcares, lignanas, vitaminas (A, B1, B2, B6, C, E e PP) e minerais (sódio, potássio, magnésio, bário, estrôncio, cádmio,

chumbo, cobre, manganês, ferro, cálcio, vanádio, silício, alumínio, níquel, zinco, cromo, titânio, prata, molibdênio e cobalto)^(1, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

Tipos de própolis

As propriedades e a qualidade da própolis variam de acordo com a planta de onde as abelhas realizam a coleta do material para sua fabricação e com a espécie de abelha. Dessa maneira a própolis pode apresentar diversos aspectos e variações em sua textura, cheiro e coloração, sendo essas características atribuídas a sua composição química. Um estudo da faculdade de engenharia de alimentos da Universidade Estadual de Campinas classificou a própolis brasileira em 13 tipos⁽¹⁸⁾.

Segundo Wagner Rodrigues Santos presidente da Sociedade Brasileira de Apiterapia, a mais comum é a própolis verde, originada do alecrim do campo (*Baccharis dracunculifolia*), temos também a própolis de copaíba (*Copaifera langsdorffii*) que apresenta uma coloração marrom escura, quase negra. Por volta de 2005, foi descoberta, no litoral da Paraíba, a própolis vermelha, originada do marmeleiro da praia (*Dalbergia ecastophyllum*), que tem despertado

o interesse de diversos pesquisadores. Algumas pesquisas já foram realizadas e os resultados têm demonstrado que ela é bem mais forte que as demais, tendo uma excelente atuação sobre células neoplásicas⁽¹⁹⁾.

Atividades biológicas

Um grande número de bactérias desenvolveu resistência contra várias classes de antibióticos e atualmente o que se tem notado é uma intensa busca por novos medicamentos, dentre eles os de origem natural, com destaque para a própolis. Ela tem chamado à atenção de muitos pesquisadores de diversos países, principalmente os japoneses.

A composição química da própolis determina suas propriedades biológicas, e tal fato é possivelmente o maior problema para o uso da própolis em fitoterapia. Sua composição química é muito complexa e varia muito com a época de coleta, com a técnica empregada, assim como com a espécie da abelha (no caso da própolis brasileira o grau de "africanização" da *A. mellifera* também pode influenciar na sua composição) e principalmente com a flora da região⁽²⁰⁾. As abelhas coletam parte do material de brotos, cascas, galhos, exsudatos e botões florais. Todos esses fatores exercem

uma enorme importância nas propriedades físicas, químicas e biológicas da própolis⁽¹⁾.

Atividade antibacteriana

O grupo de Kalogeropoulos⁽¹¹⁾, por exemplo, estudou vários extratos etanólicos de própolis de diversas partes da Grécia e descobriu a atividade biológica *in vitro* daquelas própolis sobre as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus* e *Listeria monocytogenes*. Observaram também a inibição de várias bactérias Gram-positivas e Gram-negativas sendo elas a *Escherichia coli*, *Escherichia cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

No Brasil, tem sido realizadas pesquisas com um novo tipo de própolis chamada de própolis vermelha que tem se mostrado promissora. Foram isolados vários compostos desse tipo de própolis, dentre eles o 2,3-epoxi-2-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalenodiona (Figura 2) um composto inédito que se mostrou um bom agente antibacteriano e observou-se ainda atividade de outras duas benzofenonas preniladas contra bactérias⁽²¹⁾. Em estudos com esse tipo de própolis foi observada atividade antimicrobiana contra

Staphylococcus aureus e *S. mutans* a partir de uma fração clorofórmica desta própolis⁽⁸⁾, comprovando que

esta própolis, assim como a própolis verde, merece estudos mais profundos.

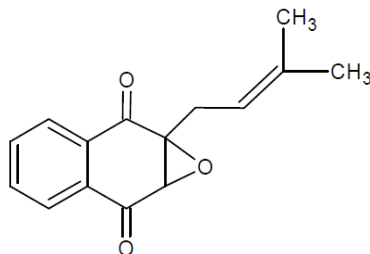


Figura 2. Estrutura química do 2,3-epoxi-2-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalenodiona.

A própolis apresenta uma grande variedade de substâncias e suas propriedades antibacterianas são atribuídas principalmente à flavonona pinocembrina, ao flavonol galagina e ao éster feniletil do ácido caféico, com um mecanismo de ação baseado provavelmente na inibição da RNA-polimerase bacteriana⁽²²⁾. Outros componentes como os flavonóides, o ácido caféico, ácido benzóico e ácido cinâmico, devem agir na membrana ou parede celular dos microorganismos, causando danos funcionais e estruturais⁽²³⁾.

A própolis apresenta uma atividade antibacteriana mais pronunciada contra linhagens de bactérias Gram-positivas e sua ação é mais limitada contra bactérias Gram-negativas^(9, 24). Estudos realizados com extratos de própolis comercializados no Brasil mostraram

atividade antimicrobiana pronunciada contra bactérias Gram-positivas, e atividade menos evidente contra Gram-negativas^(25, 26).

Ainda não se pode dizer claramente qual o motivo da menor atividade biológica da própolis contra bactérias Gram-negativas, no entanto, suspeita-se que essa maior resistência se deva ao fato dessas bactérias possuírem uma parede celular quimicamente mais complexa e um teor lipídico maior, que de algum modo dificultaria a ação dos componentes ativos da própolis⁽²⁷⁾.

Atividade antimutagênica

Após o isolamento de dois flavonóides com cadeias laterais geranil hidratadas, propolina A e B (com atividade citotóxica contra

células de carcinoma humano, células de leucemia humana, células de câncer de mama humana, células de neuroblastoma e atividade antioxidante), Chen e colaboradores⁽²⁸⁾ isolaram pela primeira vez em amostras de própolis um novo composto denominado propolina C. Verificou-se ainda que o composto propolina C é um flavonóide com uma cadeia geranil lateral não hidratada, idêntica ao composto nimfaeol-A. Ela foi mais efetiva na indução da apoptose em célula de melanoma humano do que as propolinas A e B. Também foi mais efetiva na indução de seis tipos de células e ainda inibiu a ação da xantina oxidase, que sob algumas condições atua sobre a xantina, hipoxantina, aldeídos, H_2O , O_2 , algumas purinas e pterinas, provavelmente atuando sobre derivados hidratados e gerando,

sobre algumas condições, superóxido, ao invés de peróxido.

As propolinas têm sido largamente encontradas em amostras de própolis, e nos estudos de Huang e colaboradores⁽²⁹⁾, que analisaram a própolis de Taiwan, foi encontrada a propolina G (Figura 3a), ainda não descrita até aquele momento e que apresentou indução a apoptose de linhagens celulares de cérebro de dois tipos: o glioma e o glioblastoma onde foi sugerido que o mecanismo de apoptose poderia ocorrer através da inibição da caspase mitocondrial. Num trabalho análogo Weng e colaboradores⁽³⁰⁾ isolaram a propolina H (Figura 3b) e também observaram a atividade dessa substância contra células de câncer do pulmão e concluiu que essa substância apresenta potencial terapêutico, pois a inibição das células cancerosas foi muito significativa.

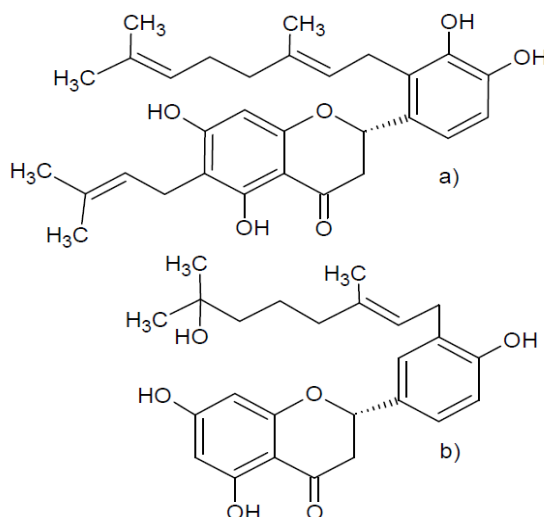


Figura 1. a) Estrutura química da Propolina G e b) Propolina H.

A própolis também tem atividade anticâncer devido à artepelinina C, que possui citotoxicidade seletiva no melanoma e glioblastoma devido ao AFEC⁽³¹⁾.

A fração oleosa de extratos de própolis apresenta potencial citotóxico ao glioblastoma, contra carcinoma de cólon e carcinoma de mama com CL₅₀ variando de 0,8 a 22,6 g mL⁻¹. Já os extratos de própolis obtidos com etanol 95 e 30% v/v mostraram potencial citotóxico apenas contra carcinoma de mama e em geral todos os resultados foram promissores, pois segundo critérios estabelecidos pelo National Cancer Institute (NCI, USA), o valor limite de CL₅₀ para extratos com atividade citotóxica é de 30 g mL⁻¹⁽¹⁷⁾.

Atividade antioxidante

Diariamente o nosso organismo, devido ao metabolismo aeróbico normal, produz várias espécies químicas reativas capazes de causar danos às células. Estas espécies podem ser chamadas de agentes oxidantes ou radicais livres (ex.: OH•, radical hidroxila) que normalmente são eliminados por nosso corpo com auxílio de enzimas endógenas como a superóxido desmutase, as peroxidases e compostos de baixo peso molecular como, por exemplo, o tocoferol, o ácido ascórbico e os polifenóis⁽³²⁾. Se as ações dos radicais não forem eliminadas eles podem causar vários danos às células envolvidas, tais como inativação de enzimas, ligações cruzadas em proteínas, oxidação de lipídeos da membrana celular e quebra do DNA. Todos esses fatores

evidenciam a importância do uso de antioxidantes para a prevenção de tais enfermidades.

No Chile uma amostra do extrato etanólico de própolis, coletada na região de San Vicente de Tagua-Tagua, apresentou atividade antioxidante em células livres do sistema. Foi verificado que essa própolis era capaz de destruir o radical DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil), utilizado como padrão nos testes para verificação de atividade antioxidante, exibindo um efeito análogo a um superóxido desmutase (SOD) inibindo a formação do ânion superóxido⁽³³⁾.

Huang e colaboradores⁽²⁹⁾ compararam a ação neuroprotetora da propolina G da própolis de Taiwan com extratos de própolis brasileira, em relação ao estresse oxidativo em neurônios corticais primários de ratos e observou que seus efeitos antioxidantes foram maiores do que o observado no extrato de própolis brasileiro.

Muitos trabalhos demonstram que o poder antioxidante da própolis está relacionado às concentrações e/ou tipos de compostos fenólicos, principalmente flavonóides e ácidos fenólicos, encontrados nas amostras^(6, 11, 34, 35) e descobriram que mesmo com baixos teores de flavonóides as própolis de abelhas

sem ferrão podem apresentar atividade antioxidante⁽⁴⁾.

Atividade antifúngica

Um estudo com pacientes acometidos por candidíase oral, uma doença causada pelo fungo *Candida albicans*, comprovou que a regressão da lesão causada por esse patógeno foi muito similar ao observado quando se utiliza a nistatina, um dos antifúngicos de maior uso no tratamento de candidíase oral⁽³⁶⁾. Kalogeropoulos e colaboradores⁽¹¹⁾ obtiveram resultado análogo e também observaram que a própolis da Grécia e Chipre também são ativas contra *C. albicans*, no estudo *in vitro*.

Koç & Silici⁽³⁷⁾ observaram que a própolis apresenta uma concentração inibitória mínima (CIM) de 0,2 g mL⁻¹ em meio contendo *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*, dois fungos dermatófitos filamentosos. Sugeriram ainda que a própolis é um agente em potencial no tratamento de dermatofitoses, mas observaram que o itraconazol, um antifúngico utilizado para efeito de comparação, apresentou melhores resultados que a própolis.

Muitos trabalhos têm demonstrado ao longo de vários anos

de estudo a atividade sinérgica da própolis empregada com outros antibióticos, contra cepas resistentes a benzilpenicilina, tetraciclina e eritromicina⁽³⁸⁾. Os pesquisadores, concluem que a própolis possui ação sinérgica relevante, podendo se constituir como uma alternativa terapêutica para a resistência microbiana, porém dependente da sua composição e da concentração do(s) componente(s) ativo(s)^(39, 40).

Atividade antiviral

Pode-se dizer que há poucos estudos da atividade antiviral da própolis relatados na literatura, quando se compara esta atividade biológica às demais atividades, principalmente a atividade antibacteriana e antifúngica. Entretanto desde muito tempo a atividade antiviral da própolis já é relatada. Em estudos realizados foi observado que os extratos apresentam atividade antiviral na reprodução do vírus da influenza A e B, do vírus da vaccinia, do vírus da doença de Newcastle⁽¹³⁾ e atua em infecções causadas pelo Rhinovírus devido aos seus constituintes, especialmente os flavonóides⁽³¹⁾.

A própolis tem uma potente atividade antiviral *in vitro* contra as variantes X4 e R5 do HIV-1 e apresenta atividade similar com

linfócitos CD4+ que operam, parcialmente, como inibidores da entrada viral⁽⁴¹⁾.

O Actichelated® própolis é um material multicomposto criado pela ativação químico-mecânica da própolis e apresenta boa atividade antiviral se comparada com extratos hidroalcoólicos. Para se ter uma idéia, esta nova formulação para a própolis, conseguiu os mesmos resultados que o extrato hidroalcoólico, com concentração 10 vezes menor e apresentou atividade antiviral contra adenovírus, vírus influenza, parainfluenza, vírus da herpes do tipo 1⁽⁴²⁾ e vírus da herpes simplex (HSV)⁽¹³⁾.

Atividade anti-inflamatória

Dentre as várias propriedades da própolis já descritas foi observada também a atividade anti-inflamatória atribuída à presença de flavonóides, especialmente a galangina. Este flavonóide apresenta atividade inibitória contra a ciclooxigenase e lipoxigenase, responsáveis pela formação de importantes mediadores biológicos que caracterizam a inflamação. Também há relatos de que o AFEC possui atividade anti-inflamatória por inibir a liberação de

ácido araquidônico da membrana celular, pois este suprime as atividades das enzimas COX-1 e COX-2, as duas formas da enzima ciclooxigenase, sobre o ácido araquidônico. O AFEC isolado apresenta maior atividade que o extrato da própolis, mesmo quando presente em baixas concentrações. A diferença de atividade, entre o extrato de própolis e o AFEC isolado, se deve ao fato do AFEC, mesmo em baixas concentrações, inibir as prostaglandinas endoperóxido sintases, enzimas responsáveis pela produção de prostaglandinas envolvidas nos processos inflamatórios⁽⁴³⁾.

A própolis também tem demonstrado ação anti-inflamatória por inibir a síntese das prostaglandinas e ativar a glândula timo, auxiliando o sistema imune através do estímulo da imunidade celular e da promoção da atividade fagocítica⁽⁴⁴⁾.

Atividade antiprotozoário

Marcucci e colaboradores⁽⁹⁾ trabalhando com extratos de própolis conseguiram isolar quatro compostos com atividade antiprotozoário que foram ativos contra *Tripanossoma cruzi*, o causador da doença de Chagas. São eles ácido 3-prenil-4-hidroxicinâmico, 2,2-dimetil-6-

carboxietenil-2H-1-benzopirano, ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico e 2,2-dimetil-6-carboxietenil-8-prenil-2H-1-benzopirano. Outro grupo também observou atividade antitripanossoma em cobaias tratadas com 50 mg kg⁻¹ do extrato da própolis obtido com dimetilsulfóxido⁽⁴⁵⁾. Este trabalho mostrou que há uma redução estatisticamente significativa na parasitemia desse patógeno.

Extratos hidroalcoólicos da própolis vermelha, coletada no estado de Alagoas, apresentaram atividade antiprotozoária contra *Leishmania amazonensis*, uma das espécies de protozoários causadores da leishmaniose. Foi verificado que cobaias tratadas com extratos na concentração de 25 mg mL⁻¹ tiveram redução na carga parasitária sem apresentar efeitos tóxicos para as formas promastigotas e amastigotas extracelulares do parasita, portanto a própolis intensificou o mecanismo de ativação macrofágica, levando ao abate do *L. amazonensis* sanguíneo⁽⁴⁶⁾. Também foi observada atividade antiprotozoária em camundongos, da espécie *Mus musculos*, tratados com extratos hidroalcoólicos de própolis verde (1,5 mg kg⁻¹ dia⁻¹). O tratamento foi realizado por via oral, via tópica e pelas duas vias ao mesmo tempo, constatando uma redução de aproximadamente 78%, 84% e 90%

da lesão causada por *Leishmania (Viannia) braziliensis*, respectivamente⁽⁴⁷⁾.

Pesquisas recentes nos laboratórios do Instituto Oswaldo Cruz também demonstraram que extratos de própolis causam perda de integridade da membrana plasmática, em formas tripomastigotas do *T. Cruzi*. Isto compromete sua funcionalidade e interfere nas reservas energéticas das mitocôndrias de formas epimastigotas desse parasita. Este grupo também comprovou a ação antiprotozoária da própolis em camundongos infectados com *T. Cruzi* e demonstrou que essa substância apresenta potencial como bloqueador metaciclôgeno, considerando seu efeito sobre as fontes de energia durante a diferenciação parasitária⁽⁴⁸⁾.

Outras atividades farmacológicas

Existem vários relatos na literatura de outras atividades da própolis. O emprego do extrato de própolis diminui as inflamações das vias aéreas em ratos, provavelmente por sua capacidade imunomodulatória de controlar a produção de citocinas⁽⁴⁹⁾. Dessa maneira, a própolis se mostra como um promissor agente no tratamento

da asma. Derivados hidrossolúveis de própolis como o ácido caféico, éster feniletílico do ácido caféico e quercetina podem ser muito úteis na modulação do crescimento tumoral em modelos experimentais⁽⁵⁰⁾. Tem sido descritos muitos estudos que demonstram a atividade da própolis no sistema imunológico (aumentando a atividade lítica contra células tumorais, ativando macrófagos, estimulando anticorpos, etc)⁽⁵¹⁾. Neste sentido, foram ressaltados que os mecanismos envolvidos na quimioprevenção ainda não foram totalmente elucidados.

A própolis também foi investigada em relação a sua atividade cicatrizante e, assim como várias outras propriedades biológicas, a propriedade cicatrizante da própolis está relacionada com flavonóides e ácidos fenólicos⁽⁵²⁾.

A pouco tempo atrás, foi divulgada uma patente sobre a própolis intitulada "Composição bucal de uso tópico, enxaguatório bucal, solução bucal e dentifrício, assim como o uso da referida composição" reivindicando o uso no combate à formação de placa bacteriana dental prevenindo e/ou controlando as cáries, a gengivite, problemas periodontais e/ou infecções causadas por diferentes agentes patogênicos, sem os transtornos do manchamento intenso dentário acarretado pelo uso

prolongado da clorexidina, um antisséptico usado para higiene bucal⁽⁵³⁾.

Apesar das inúmeras comprovações das atividades biológicas da própolis, ainda não há estudos para se dizer qual a composição química mínima que deveria ser exigida, para que a própolis em questão apresente as propriedades farmacológicas desejadas⁽¹⁾.

Toxicologia e alergia

Vários estudos indicam que a própolis apresenta baixa toxicidade inata, o que já era de se esperar, pois os flavonóides, seus principais constituintes, apresentam uma toxicidade muito baixa. Alguns trabalhos antigos demonstraram que a DL₅₀ em ratos variou de 2.050 a mais de 7.340 mg kg⁻¹; Em gatos observou-se a tolerância à administração subcutânea de 100 mg kg⁻¹ de extrato etéreo de própolis e após 48 horas da administração oral de 700 mg kg⁻¹ de própolis não foi observada nenhuma morte, sendo as preparações bem toleradas. Pode-se inferir que 1,4 mg kg⁻¹ dia⁻¹, o que equivale a aproximadamente 70 mg dia⁻¹, é uma dosagem segura para uso em humanos^(6, 54).

Análises de TGP, TGO (duas transaminases responsáveis por processar os aminoácidos do fígado), além de uréia e creatinina, no plasma de camundongos não indicaram toxicidade dos extratos etanólicos de própolis. A administração do extrato em uma única dose de 700 mg kg⁻¹ em doses de até 100 mg kg⁻¹, durante 7 dias não causaram alterações nos níveis plasmáticos das enzimas hepáticas ou metabólitos renais, quando comparadas com o grupo controle⁽⁴⁵⁾. Verificou-se também que soluções de própolis em 20% de acetona não provocaram irritação em porcos da Índia e experimentos com pomadas, demonstraram que estas não são irritantes quando aplicadas em coelhos e ratos tratados com extratos alcoólicos de própolis (aproximadamente 1.900 a 2.500 mg kg⁻¹ dia⁻¹) administrados por via oral, por 30 a 60 dias, não demonstraram alterações na aparência clínica, comportamento, peso e/ou mortalidade⁽⁵⁾.

Constatou-se na Rússia, que geralmente as pessoas alérgicas a picadas de abelhas também são alérgicas ao uso ou à aplicação de própolis, mel, geléia real e pólen. Talvez isso possa ser explicado devido ao fato de secreções glandulares das abelhas, assim como algumas enzimas, fazerem parte dos produtos apícolas. Estima-se que

apenas uma pessoa em cem sofre deste fenômeno^(3, 5).

Usos e aplicações

A própolis apresenta vários usos e pode ser empregada em diversos problemas como: mau hálito (halitose), eczema, úlceras, infecções urinárias, infecções na garganta, inflamação, doenças do coração, diabetes e até mesmo câncer^(1, 54).

Atualmente, a própolis é popularmente usada como um medicamento e está disponível em diversos tipos de formas farmacêuticas como, por exemplo, cápsulas, extratos (hidroalcoólico ou glicólico), como enxaguatório bucal, na forma de pó, dentre outras⁽⁵⁶⁾. Também é empregada em cosméticos e na indústria alimentícia na forma de alimentos funcionais^(51, 57).

Na internet foi constatada a existência de aproximadamente noventa produtos a base de própolis, dentre eles: cápsulas, condicionador, xampu, sabonete, dentifrício, batom, bala, chá, protetor solar, gel pós barba, creme, pomadas, extratos, spray bucal, pastilhas, suspensão, xaropes, comprimidos, gotas nasais além de uma infinidade de cosméticos à base de própolis, como

cremes faciais e outros, disponíveis no mercado brasileiro⁽⁵⁸⁾.

Estima-se que o consumo de própolis no mundo seja de cerca de 700 a 800 ton.ano⁻¹⁽⁵⁹⁾. Nos últimos anos, foi observado um aumento em todo o mundo, no uso de produtos naturais. Mas, apesar disso, e do fato de existir uma considerável quantidade de publicações disponíveis a respeito dos aspectos químicos e biológicos da própolis, sua aplicação terapêutica ainda pode ser considerada incipiente⁽²⁾.

Publicações e patentes

O primeiro trabalho (indexado pelo Chemical Abstracts) sobre a própolis foi publicado 10 anos após o surgimento de uma droga batizada como heroína em 1898. Em aproximadamente 90 anos, o número de estudos publicados citados no Chemical Abstracts totaliza 450, oriundos de 39 países (dos cinco continentes), além de 239 patentes. Foi observado nos últimos anos um crescimento quase exponencial do número total de publicações sobre a própolis, como pode ser visualizado na Figura 4. Os principais países em número de publicações neste assunto tiveram um aumento substancial no nº de artigos publicados nas décadas de 80 e 90: 40% para a Itália (aumentaram de cinco para sete o

número de trabalhos publicados) e 660% para o Japão (aumentaram de

cinco para trinta e oito o número de trabalhos publicados)⁽¹⁾.

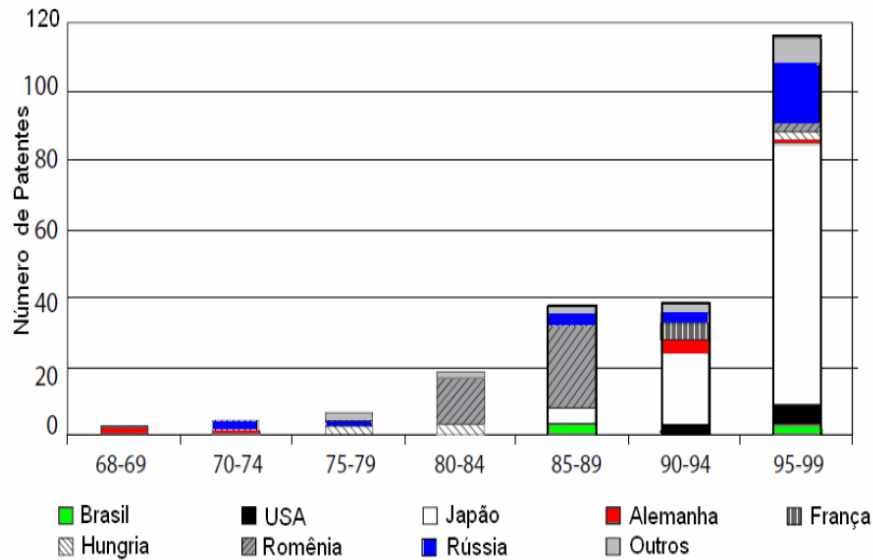


Figura 2. Patentes depositadas sobre a própolis entre os anos de 1968 e 1999⁽¹⁾

Desde a primeira patente (romena) em 1965, até 1999 já foram depositadas cerca de 240 patentes relacionadas à própolis. Até o final da década de 80 o número de patentes era dominada pela antiga URSS e seus países satélites, principalmente a Romênia. Atualmente, para se ter uma idéia, 43% de todas as patentes depositadas (relacionadas à própolis) são japonesas, sendo que a primeira patente japonesa surgiu somente em 1987 (sobre o uso da própolis no controle de odores)⁽¹⁾.

A primeira patente brasileira surgiu somente em 1995 para o uso em tratamento odontológico, na

prevenção de cáries e gengivites. E desde então até 1999 o Brasil possuía apenas três patentes (menos de 2% de todas as patentes depositadas). Quinze patentes (6,2% do total depositado) até o começo de 1999, e todas se referem ao uso da própolis em tratamentos odontológicos. Essa talvez seja uma das aplicações da própolis mais estudada em todo mundo, apresentando relatos científicos desde 1952⁽¹⁾.

Apesar de o Brasil ser um dos maiores produtores e comerciantes da própolis e possuir cerca de 6% do total de trabalhos publicados (27 artigos) e a quinta maior

produtividade científica na área, a atividade de pesquisa no Brasil não reflete em número, nem em conteúdo, do interesse internacional que a própolis brasileira possui, principalmente para os japoneses. Só para se ter uma idéia, embora produza de 10 a 15% da produção mundial, o Brasil atende a cerca de 80% da demanda japonesa⁽¹⁾.

De 2003 até o início de 2008, uma busca realizada no European Patent Office, tomando-se o Worldwide como base de dados, foram encontrados mais de 500 pedidos de patentes relacionados à própolis, o que evidencia um exponencial interesse pela própolis. Esses dados podem ser explicados, também, por um número maior e um maior aprofundamento nos estudos relativos à própolis: sua composição química e atividade biológica⁽⁶⁰⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por muitos anos utilizou-se a própolis, de forma empírica, no tratamento de muitas doenças. Atualmente, com o avanço das

técnicas analíticas, tem sido realizado um estudo mais detalhado da constituição química da própolis e da atividade de seus componentes.

Os vários resultados comprovados por trabalhos científicos mostram o seu potencial para diversos usos e aplicações farmacológicas e confirmam, sem espaço para dúvidas, a sua eficácia, principalmente como antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano.

Assim, podemos dizer que o Brasil, como um dos maiores produtores de própolis do mundo, ainda carece de pesquisas que explorem e elucidem possíveis aplicações dessa substância, sendo necessário o desenvolvimento de estudos que relacionem sua composição química com a atividade biológica. Dessa maneira seria possível correlacionar o tipo de própolis com a sua aplicação terapêutica. Esta tarefa é indispensável para um mercado cada vez maior e mais exigente em todo o mundo.

Nota: Este trabalho é parte da monografia de final de curso de N. R. T. P.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pereira ADS, Seixas FRMS, Neto FRDA. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quim Nova*. 2002;25(2):321-326.

2. Funari CS, Ferro VO. Análise de própolis. *Cienc Tecnol Aliment.* 2006;26(1):171-178.
3. Breyer EU. Abelhas e saúde. 2ª ed. Porto União: Uniporto Gráfica e Editora Ltda; 1982.
4. Manrique AJ, Santana WC. Flavonoides, actividades antibacteriana y antioxidante de propóleos de abejas sin aguijón, *Melipona quadrifasciata*, *Melipona compressipes*, *Tetragonisca angustula* y *Nannotrigona* sp. (Hymenoptera, Apidae, Meliponini) de Brasil y Venezuela. *Zootec Trop.* 2008;26(2):157.
5. Burdock GA. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food Chem Toxicol.* 1998;36(4):347-363.
6. Ahn MR, Kumazawa S, Usui Y, Nakamura J, Matsuka M, Zhu F, et al. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China. *Food Chem.* 2007;101(4):1383-1392.
7. Mohammadzadeh S, Shariatpanahi M, Hamed M, Ahmadkhaniha R, Samadi N, Ostad SN. Chemical composition, oral toxicity and antimicrobial activity of Iranian propolis. *Food Chem.* 2007;103(4):1097-1103.
8. Alencar SM, Oldoni TLC, Castro ML, Cabral ISR, Costa-Neto CM, Cury JA, et al. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: Red propolis. *J Ethnopharmacol.* 2007;113(2-5):278-283.
9. Kumazawa S, Ueda R, Hamasaka T, Fukumoto S, Fujimoto T, Nakayama T. Antioxidant Prenylated Flavonoids from Propolis Collected in Okinawa, Japan. *J Agric Food Chem.* 2007;55(19):7722-7725.
10. Marcucci MC, Ferreres F, García-Viguera C, Bankova VS, DE Castro SL, Dantas AP, et al. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol.* 2001;74(2):105-112.

11. Kalogeropoulos N, Konteles SJ, Troullidou E, Mourtzinos I, Karathanos VT. Chemical composition, antioxidant activity and antimicrobial properties of propolis extracts from Greece and Cyprus. *Food Chem.* 2009;116(2):452-461.
12. Walker P, Crane E. Constituents of Propolis. *Apidologie.* 1987;18(2) :327-334.
13. Marcucci MC. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie.* 1995;26(2):83-99.
14. Fontana JD, Passos M, Santos MHRD, Fontana CK, Oliveira BH, Schause L, et al. Profiling propolis flavonoids by means of micellar electrokinetic capillary chromatography, capillary gas chromatography and bactericidal action. *Chromatographia.* 2000;52(3-4):147-151.
15. Bankova VS, Castro SLD, Marcucci MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie.* 2000;31(1):3-15.
16. Chang R, Piló-Veloso D, Morais SAL, Nascimento EA. Analysis of a Brazilian green propolis from *Baccharis dracunculifolia* by HPLC-APCI-MS and GC-MS. *Braz J Pharmacogn.* 2008;18(4):549-556.
17. Buriol L, Finger D, Schmidt EM, Santos JMT, Rosa MR da, Quináia SP, et al. Composição química e atividade biológica de extrato oleoso de própolis: uma alternativa ao extrato etanólico. *Quim Nova.* 2009;32(2):296-302.
18. Park YK, Ikegaki M, Alencar SM. Classificação da própolis brasileiras a partir de suas características físico-químicas e propriedades biológicas. *Mensagem Doce.* 2000;58(1):2-7.
19. Lima A. Fortaleza Natural: Produtos de própolis mostram eficiência no tratamento e na prevenção de doenças bucais. *Minas Faz Ciência.* 2009;36(8).
20. Manrique AJ. Actividad antimicrobiana de propóleos provenientes de las zonas climáticas del estado Miranda, Venezuela. Efecto de la variación estacional. *Zootec Trop.* 2006;24(1):43-53.

21. Trusheva B, Popova M, Bankova V, Simova S, Marcucci MC, Miorin PL, et al. Bioactive Constituents of Brazilian Red Própolis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2006;3(2):249-254.

22. Uzel A, Sorkun K, Önçag Ö, Çogulo D, Gençay Ö, Salih B. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiol Res.* 2005;160(2):189-195.

23. Scazzocchio F, D'auria FD, Alessandrini D, Pantanella F. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. *Microbiol Res.* 2005;161(4):327-333.

24. Lu L, Chen Y, Chou C. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol.* 2005;102(2):213-220.

25. Rezende GPSR, Pimenta FC, Costa LRRS. Antimicrobial activity of two Brazilian commercial propolis extracts. *Braz J Oral Sci.* 2006;5(16):967-970.

26. Packer JF, Luz MMS. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Rev Bras Farmacogn.* 2007;17(1):102-107.

27. Vargas AC, Loguercio AP, Witt NM, Costa MM da, Sá e Silva M, Viana LR. Atividade antimicrobiana "i n vitro" de extrato alcoólico de própolis. *Cienc Rural.* 2004;34(1):159-163.

28. Chen CN, Wu CL, Lin JK. Propolin C from propolis induces apoptosis through activating caspases, Bid and cytochrome c release in human melanoma cells. *Biochem Pharmacol.* 2004;67(1):53-66.

29. Huang WJ, Huang CH, Wu CL, Lin JK, Chen YW, Lin CL, et al. Propolin G, a Prenylflavanone, Isolated from Taiwanese Propolis, Induces Caspase-Dependent Apoptosis in Brain Cancer Cells. *J Agric Food Chem.* 2007;55(18):7366-7376.

30. Weng MS, Liao CH, Chen CN, Wu CL, Lin JK. Propolin H from Taiwanese Propolis Induces G1 Arrest in Human Lung Carcinoma Cells. *J Agric Food Chem.* 2007;55(13):5289-5298.

31. Fontana JD, Adelman J, Passos M, Maraschin M, Lacerda CA de, Lanças FM. Propolis: chemical micro-heterogeneity and bioactivity. New Jersey: Humana press; 2004. p.203-218.

32. Nagai T, Sakai M, Inoue R, Inoue H, Suzuki N. Antioxidative activities of some commercially honeys, royal jelly, and propolis. *Food Chem.* 2001;75(2):237-240.

33. Russo A, Cardile V, Sanchez F, Troncoso N, Vanella A, Garbarino JA. Chilean propolis: antioxidant activity and antiproliferative action in human tumor cell lines. *Life Sci.* 2004;76(5):545-558.

34. Russo A, Longo R, Vanella A. Antioxidant activity of propolis: role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia.* 2002;73(1):21-29.

35. Kumazawa S, Ueda R, Hamasaka T, Fukumoto S, Fujimoto T, Nakayama T. Antioxidant Prenylated Flavonoids from Propolis Collected in Okinawa, Japan. *J Agric Food Chem.* 2007;55(19):7722-7725.

36. Santos VR, Pimenta FJGS, Aguiar MCF, Carmo MAV do, Naves MD, Mesquita RA. Oral Candidiasis Treatment with Brazilian Ethanol Propolis Extract. *Phytother Res.* 2005;19(7):652-654.

37. Koç NA, Silici S. Comparative study of in vitro methods used to analyse the antifungal activity of propolis against *Trichophyton rubrum* and *Trichophyton mentagrophytes*. *Annals of Microbiology.* 2008;58(3):543-547.

38. Shub TA, Kagramanova KA, Voropaeva SD, Kivman GYA. Effect of propolis on strains of *Staphylococcus aureus* resistant to antibiotics. *Antibiotiki.* 1981;26(4):268-71.

39. Fernandes JrA, Balestrin EC, Betoni JEC, Orsi RO, Cunha MLRS, Montelli, AC. Propolis: anti-*Staphylococcus aureus* activity and synergism with antimicrobial drugs. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005;100(5):63-66.

40. 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.* 2007;162(1):62-68.

41. Gekker G, Hu S, Spivak M, Lokensgard JR, Peterson PK. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. *J Ethnopharmacol.* 2005;102(2):158-163.

42. Drago L, Vecchi E de, Nicola L, Gismondo MR. In vitro antimicrobial activity of a novel propolis formulation (Actichelated® propolis). *J Appl Microbiol.* 2007;103(5):1914-1921.

43. Borrelli F, Maffi AP, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, et al. Phytochemical compounds involved in the an ammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia.* 2002;73(7):S53-S63.

44. Kosalec I, Pepeljnjak S, Bakmaz M, Vladimir-Knezevic S. Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercial y available propolis product. *Acta Pharm.* 2005;55(1):423-430.

45. Dantas AP, Olivieri BP, Gomes FHM, De Castro SL. Treatment of *Trypanosoma cruzi* - infected mice with propolis promotes changes in the immune response. *J Ethnopharmacol.* 2006;103(2):187-196.

46. Ayres DC, Marcucci MC, Giorgio S. Effects of Brazilian propolis on *Leishmania amazonensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2007;102(2):215-220.

47. Pontin K, Filho AAS, Santos FF, Silva MLA, Cunha WR, Nanayakkara NP, et al. In vitro and in vivo antileishmanial activities of a Brazilian green propolis extract. *Parasitology Research.* 2008;103(2):487-492.

48. Salomão K, Pereira PRS, Campos LC, Borba CM, Cabello PH, Marcucci MC, et al. Brazilian Propolis: Correlation Between Chemical Composition and Antimicrobial Activity. *Int Immunopharmacol.* 2008;5(3):317-324

49. Sy LB, Wu YL, Chiang BL, Wang YH, Wu WM. Propolis extracts exhibit an immunoregulatory activity in an OVA-sensitized airway inflammatory animal model. *Int Immunopharmacol.* 2006;6(6):1053-1060.

50. Orsolic N, Knezevic AH, Sver L, Terzic S, Basic I. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol.* 2004;94(2):307-315.

51. Sforcin JM,; Fernandes JrA, Lopes CAM, Bankova V, Funari SRC. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *J Ethnopharmacol.* 2000;73(9):243-249.

52. Arvouet-Grand A, Vennat B, Pourrat A, Legret P. Standardization of propolis extract and identification of principal constituents. *J Pharm Belg.* 1994;49(6):462-468.

53. D'oliveira RJD. Composição bucal de uso tópico, enxaguatório bucal, solução bucal e dentifrício, bem como o uso da referida composição. BR/RJ PI 0502111, 2007.

54. Dobrowolski JW, Vohora SB, Sharma K, Shah AS, Naqvi SAH, Dandiya PC. Antibacterial, antifungal, antiamebic, antiinflammatory and antipyretic studies on propolis bee products. *J Ethnopharmacol.* 1991;35(1):77-82.

55. Banskota AH, Nagaoka T, Sumioka LY, Tezuka Y, Awale S, Midorikawa K, et al. Antioproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *J Ethnopharmacol.* 2002;80(2):67-73.

56. Soares AKA, Carmo GC, Quental DP, Nascimento DF, Bezerra FAF, Moraes MO, et al. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo Mikania glomerata, Grindelia robusta, Copaifera officinalis, Myroxylon toluifera, Nasturtium officinale, própolis e mel em voluntários saudáveis. *Rev Bras Farmacogn.* 2006;16(4):447-454.

57. Alencar SM, Aguiar CL, Guzmán JP, Park YK. Composição química de *Baccharis dracunculifolia*. *Cienc Rural*. 2005;35(4):909-915.

58. PRÓPOLIS. Disponível em: <<http://www.brasilapicola.com.br/node/105>>. Acesso em: 22 maio 2009.

59. 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*. 2006;99(3):431-435.

60. Lustosa SR, Galindo AB, Nunes LCC, Randau KP, Neto R, Pedro J. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Rev Bras Farmacogn*. 2008;18(3):447-454.