

Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia

Sarah R. Lustosa,¹ Alexandre B. Galindo,¹ Lívio C. C. Nunes,^{1,2} Karina P. Randau,³
Pedro J. Rolim Neto*¹

¹Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, 50740-521 Recife-PE, Brasil,

²Núcleo de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal do Piauí, 6400-000 Teresina-PI, Brasil,

³Laboratório de Farmacognosia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, 50740-521 Recife-PE, Brasil

RESUMO: Própolis é uma mistura complexa, formada por material resinoso e balsâmico. Sua composição química é complexa e variada, estando relacionada com a flora de cada região visitada pelas abelhas e com o período de coleta da resina. Inclui flavonóides, ácidos aromáticos, terpenóides e fenilpropanóides, ácidos graxos e vários outros compostos. A própolis tem sido objeto de intensos estudos farmacológicos e químicos nos últimos 30 anos. Em várias partes do mundo é indicada para melhorar a saúde e prevenir doenças. Atualmente, é disponível em várias formas farmacêuticas como cápsulas, extratos, enxaguatório bucal, na forma de pó, entre outras. Ainda são necessários estudos correlacionando a composição química com a atividade biológica, definindo cada tipo de própolis com a sua aplicação terapêutica. É uma tarefa imprescindível para um mercado cada vez maior e exigente em todo o mundo.

Unitermos: Própolis, constituintes químicos, atividade biológica.

ABSTRACT: "Propolis: updates on chemistry and pharmacology". Propolis (bee glue) is a complex mixture, formed by resinous and balsamic material. Its chemical composition is variable and complex, being related with the flora of each region visited by the bees and with the period of resins collection. Flavonoids, aromatic acids, terpenoids and phenylpropanoids, fatty acids, and other compounds are found in propolis. In the last 30 years, propolis has become subject of intense pharmacological and chemical studies. In different parts of the world it is indicated to improve health and prevent illnesses. Currently, it is available in some pharmaceutical forms as capsules, extracts, mouthrinses, powder form, among others. Indeed, studies correlating the chemical composition with the biological activity are necessary, defining each type of propolis with its therapeutic application. It is an essential task for a market ever bigger and demanding in the whole world.

Keywords: Propolis, chemical composition, biological activity.

INTRODUÇÃO

A palavra própolis é derivada do grego *pro-*, em defesa, e *polis-*, cidade ou comunidade, isto é, em defesa da comunidade (Pereira et al., 2002). É uma mistura complexa, formada por material resinoso e balsâmico coletado pelas abelhas dos ramos, flores, pólen, brotos e exudatos de árvores; além desses, na colméia, as abelhas adicionam secreções salivares e enzimas (Pereira et al., 2002; Franco et al., 2000).

Para produção de própolis, abelhas usam materiais resultantes de uma variedade de processos botânicos em diferentes partes das plantas. São substâncias ativamente secretadas pelas plantas bem como exudatos de feridas nas plantas: materiais lipofílicos nas folhas e germes, látex, resinas, etc (Bankova, 2005b; Capasso & Castaldo, 2002).

As abelhas de fato usam a própolis para protegê-las contra insetos e microrganismos, no reparo de frestas ou danos à colméia, no preparo de locais assépticos para postura da abelha rainha e na mumificação de insetos invasores (Marcucci, 1996).

De modo geral, contém 50 - 60% de resinas e bálsamos, 30 - 40% de ceras, 5 - 10% de óleos essenciais, 5% de grão de pólen, além de microelementos como alumínio, cálcio, estrôncio, ferro, cobre, manganês e pequenas quantidades de vitaminas B1, B2, B6, C e E (Park et al., 2002; Burdock, 1998; Funari & Ferro, 2006; Menezes 2005; Woisky et al., 1998).

A coloração da própolis depende de sua procedência. Varia de marrom escuro passando a uma tonalidade esverdeada até o marrom avermelhado. Possui odor característico que pode variar de uma amostra para outra (Marcucci, 1996).

Na Europa, América do Norte e oeste da Ásia, a fonte dominante de própolis é o exudato do botão de álamo (*Populus* sp.). Entretanto, na América do Sul a espécie vegetal do gênero *Populus* não é nativa, existindo uma grande diversidade vegetal para retirada de resina, o que dificulta a correlação da própolis com a fonte produtora (Park et al., 2002). Outras espécies vegetais empregadas como fontes de própolis em várias partes do mundo são pinheiros, carvalho, salgueiro, acácia, entre outras (Markham et al., 1996).

A própolis vermelha é reportada como sendo típica de Cuba e da Venezuela, onde as origens botânicas foram identificadas como *Clusia nemorosa* (Clusiaceae) e *Clusia scrobiculata*, respectivamente (Trusheva et al., 2006).

A própolis é um dos muitos produtos naturais que vem sendo utilizado durante séculos pela humanidade (Vargas et al., 2004). Os egípcios conheciam as propriedades anti-putrefativas da própolis e empregavam para embalsamar cadáveres. Além disso, foi reconhecida por suas propriedades medicinais por médicos gregos e romanos como Aristóteles, Dioscorides, Plínio e Galeno (Capasso & Castaldo, 2002). O uso de extratos de própolis na medicina popular data de 300 a.C. (Da Silva et al., 2006).

Na África do Sul, na guerra ao final do século XIX, foi amplamente utilizada devido às suas propriedades cicatrizantes e na segunda guerra mundial foi empregada em várias clínicas soviéticas (Pereira et al., 2002).

A própolis começou a ser apreciada como meio para tratamento de problemas de saúde nos anos de 1950 e 1960 na ex-União Soviética e em países do leste da Europa, como Bulgária, República Tcheca e Polônia. Nos países do oeste europeu, na América do Sul e do Norte e no Japão, própolis não adquiriu popularidade até 1980. Na metade dos anos 80, própolis tornou-se um importante produto na medicina alternativa e complementar. Japão é o principal importador de própolis, com preferência pela própolis brasileira (Salatino et al., 2005).

O termo própolis já era descrito no século XVI na França e a Farmacopéia de Londres do século XVII lista a própolis como droga oficial (Capasso & Castaldo, 2002; Pereira et al., 2002; Cao et al., 2004). Em 1908 surgiu o primeiro trabalho científico sobre suas propriedades químicas e “composição”, indexado no *Chemical Abstracts* (referência nº 192). Em 1968 surgiu no *Chemical Abstracts* o resumo da primeira patente utilizando a própolis (Romana, para a produção de loções para banho). Até meados do ano 2000, o número de trabalhos publicados citados no *Chemical Abstracts* totaliza 450, oriundos de 39 países (dos cinco continentes), além de 239 patentes (Pereira et al., 2002). Partindo-se então, de 2003 até início de 2008, uma busca realizada no *European Patent Office* tomando-se *Worldwide* como base de dados, mostrou mais de 500 pedidos de patentes relacionados a 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 a própolis: sua composição química e atividade biológica.

No Brasil, o interesse pela própolis aconteceu somente na década de 80 com o trabalho pioneiro de Ernesto Ulrich Breyer, demonstrando em seu livro, “Abelhas e saúde”, as propriedades terapêuticas da própolis e sua utilização como antibiótico natural (Lima, 2006).

COMPOSIÇÃO QUÍMICA

A composição química é bastante complexa e variada, estando intimamente relacionada com a ecologia da flora de cada região visitada pelas abelhas (Park et al., 2002) e com o período de coleta da resina (Rocha et al., 2003). Além disso, a variabilidade genética das abelhas rainhas também influencia na composição química (Park et al., 1998). Deste modo, um número significativo de trabalhos com a química da própolis foi publicado para entender que sua composição varia grandemente e depende da flora local e da região de coleta (Moreira, 1986; Bankova, 2005a; Sousa et al., 2007).

O melhor indicador da origem botânica da própolis é análise da sua composição química comparada com a provável fonte vegetal. A determinação da origem geográfica e, principalmente, a origem vegetal, se faz importante no controle de qualidade e até mesmo na padronização das amostras de própolis para uma efetiva aplicação terapêutica (Park et al., 2002).

Alguns componentes estão presentes em todas as amostras de própolis, enquanto outros ocorrem somente em própolis derivadas de espécies particulares de plantas (Vargas et al., 2004).

A composição química da própolis inclui flavonóides (como a galangina, quercetina, pinocembrina e kaempferol), ácidos aromáticos e ésteres, aldeídos e cetonas, terpenóides e fenilpropanóides (como os ácidos caféico e clorogênico), esteróides, aminoácidos, polissacarídeos, hidrocarbonetos, ácidos graxos e vários outros compostos em pequenas quantidades (Hu et al., 2005; Hayacibara et al., 2005; Ozkul et al., 2004; Matsuda et al., 2002; Rocha et al., 2003). Há também na sua constituição elementos inorgânicos como o cobre, manganês, ferro, cálcio, alumínio, vanádio e silício (Marcucci, 1996). De todos esses grupos de compostos, certamente o que vem chamando mais atenção dos pesquisadores é o dos flavonóides (Lima, 2006). A eles, bem como aos ácidos fenólicos, são atribuídas as propriedades antibacteriana, antiviral e antioxidante (Volpi & Bergonzini, 2006).

Pelo menos 200 compostos foram identificados em diferentes amostras de própolis, com mais de 100 em cada uma (Marcucci et al., 2001). Em 2000, doze tipos distintos de própolis brasileira foram quimicamente

caracterizados e classificados de tipo 1 a 12 (Alencar et al., 2005; Hayacibara et al., 2005).

As amostras tropicais de própolis, especialmente as brasileiras, têm mostrado diferenças significantes nas suas composições químicas em relação à própolis da zona temperada. Por essa razão, a própolis brasileira têm se tornado objeto de grande interesse por parte dos cientistas (Trusheva et al., 2006). A própolis verde brasileira, produzida em São Paulo e Minas Gerais é constituída principalmente de derivados prenilados do ácido *p*-cumárico e possui grande quantidade de flavonóides, muitos dos quais não estão presentes em própolis da Europa, América do Norte e Ásia (Simões et al., 2004).

As técnicas mais frequentemente utilizadas para a análise e determinação dos constituintes químicos da própolis são a cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (CG-MS) e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (Bankova, 2005b; Sousa et al., 2007). Recentemente, foi encontrada uma própolis vermelha em colméias localizadas ao longo do mar e costas de rios no nordeste brasileiro a qual foi classificada como própolis do grupo 13 (Daugusch et al., 2006). Foi observado que as abelhas coletavam o exudato vermelho da superfície da *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub. (Donnelly et al., 1973; Matos et al., 1975), sugerindo que essa é a origem botânica da própolis vermelha. Então analisou-se comparativamente as amostras de exudatos das plantas e da própolis vermelha, mostrando que o perfil cromatográfico da própolis é exatamente o mesmo da *D. ecastophyllum* (Daugusch et al., 2006). Na Figura 1 apresentamos algumas das principais substâncias identificadas nos mais recentes trabalhos de caracterização desse novo tipo de própolis.

Algumas dessas moléculas apresentadas na Figura 1 são encontradas apenas na própolis vermelha do nordeste do Brasil diferenciando-a dos outros tipos já largamente citadas na literatura. Acredita-se, dessa forma, que tais moléculas possam revelar atividades biológicas ainda não conhecidas em outras amostras.

PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

A própolis tem sido objeto de estudos farmacológicos devido às suas propriedades antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiinflamatória, hepatoprotetora, antioxidante, antitumoral, imunomodulatória, etc. (Bankova, 2005a; Kosalec et al., 2005; Alencar et al., 2005; Simões et al., 2008). Esse potencial biológico se deve a um sinergismo que ocorre entre os muitos constituintes (Marcucci, 1996).

Antimicrobiana

As atividades antibacteriana e antifúngica da própolis têm sido as propriedades biológicas mais

extensivamente estudadas (Kujungiev et al., 1999). São atribuídas principalmente à flavonona pinocebrina, ao flavonol galangina e ao éster feniletil do ácido caféico, com um mecanismo de ação baseado provavelmente na inibição do RNA-polimerase bacteriano (Uzel et al., 2005). Outros componentes como os flavonóides, o ácido caféico, ácido benzóico, ácido cinâmico, provavelmente agem na membrana ou parede celular do microorganismo, causando danos funcionais e estruturais (Scazzocchio et al., 2005).

A própolis possui atividade antibacteriana maior contra bactérias Gram-positivas e limitada contra Gram-negativas (Lu et al., 2005; Marcucci et al., 2001). Estudo realizado com extratos de própolis comercializados no Brasil mostrou atividade antimicrobiana pronunciada contra bactérias Gram-positivas, e atividade menos evidente contra Gram-negativos (Rezende et al., 2006; Packer & Luz, 2007).

Até o momento, não se tem dados que respondam o porquê desta menor atividade dos extratos de própolis contra bactérias Gram-negativas. Estas bactérias possuem uma parede celular quimicamente mais complexa e um teor lipídico maior, o que pode explicar essa maior resistência (Vargas et al., 2004).

Própolis também tem demonstrado excelentes atividades fungistática e fungicida, em testes *in vitro* contra leveduras identificadas como causadores de onicomicoses (Oliveira et al., 2006; Longhini et al., 2007).

Diversos trabalhos tem relatado ao logo de vários anos de pesquisa a atividade sinérgica da própolis associada a diversos antibióticos, inclusive contra cepas resistentes a benzilpenicilina, tetraciclina e eritromicina (Shub et al., 1981), esses e outros autores concluem que a própolis possui ação sinérgica relevante, podendo se constituir como alternativa terapêutica para a resistência microbiana, porém dependente de sua composição (Stepanovic et al., 2003; Fernandes Jr. et al., 2005; Onlen et al., 2007).

Antiinflamatória

A atividade antiinflamatória observada na própolis parece ser devida à presença de flavonóides, especialmente galangina. Este flavonóide apresenta atividade inibitória contra a ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase. Tem sido relatado também que o ácido fenil éster caféico (CAPE), possui atividade antiinflamatória por inibir a liberação de ácido aracdônico da membrana celular, suprimindo as atividades das enzimas COX-1 e COX-2 (Borrelli et al., 2002).

A própolis tem demonstrado ação antiinflamatória também por inibir a síntese das prostaglandinas, ativar a glândula timo, auxiliando o sistema imune pela promoção da atividade fagocítica e estimulando a imunidade celular (Kosalec et al., 2005).

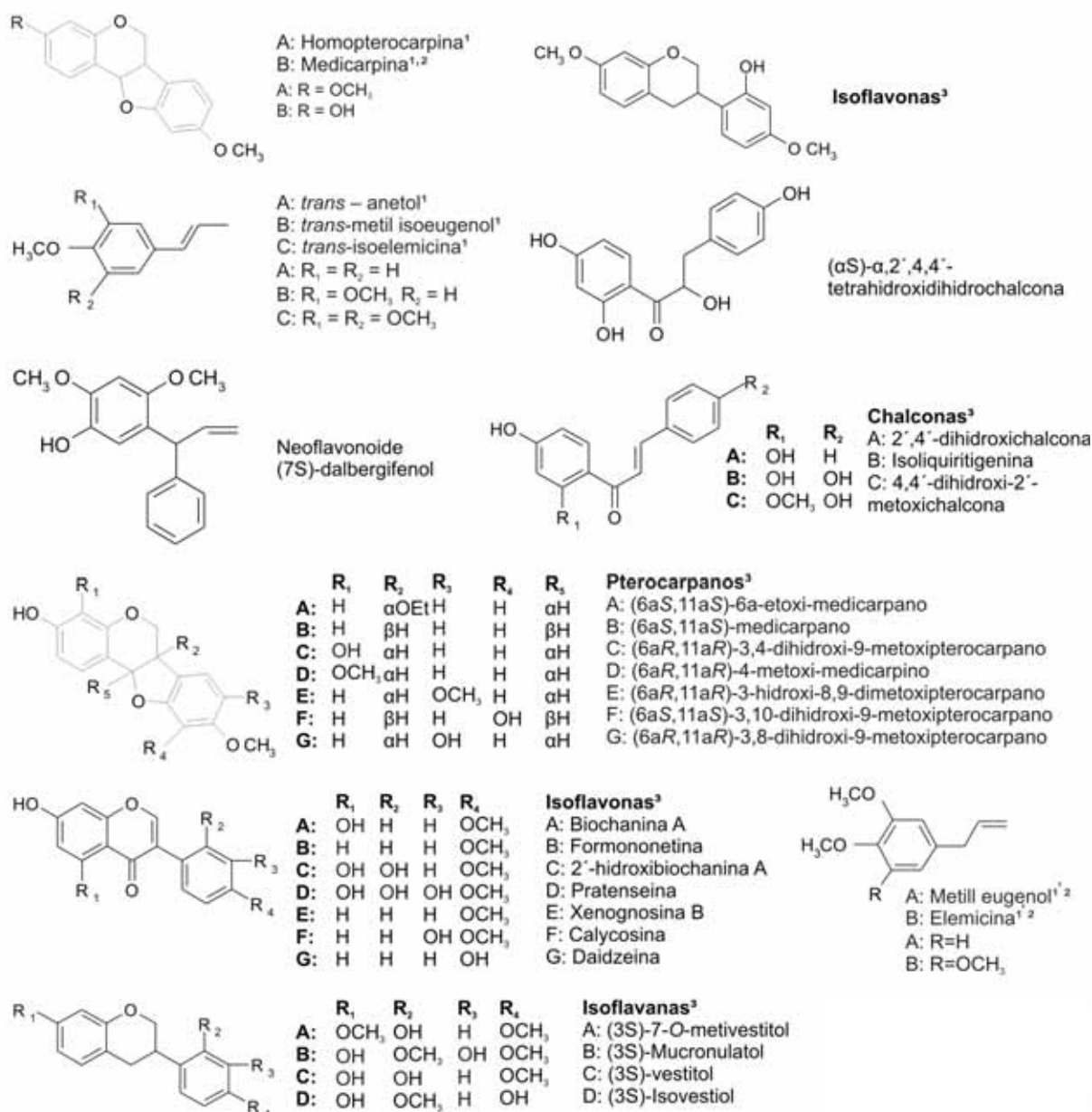


Figura 1. Constituintes químicos da própolis vermelha do nordeste do Brasil. (¹Trusheva et al., 2006; ²Alencar et al., 2005; ³Awale et al., 2008).

Antioxidante

A atividade antioxidante merece especial interesse, pois a própolis poderia ser aplicada topicamente com sucesso para prevenir e tratar a pele danificada (Marquele et al., 2006).

Flavonóides são relatados como os mais abundantes e efetivos antioxidantes na própolis. Existe uma correlação entre o alto conteúdo de flavonóides totais e a atividade anti-radicaís livres em extratos de própolis da Argentina (Ahn et al., 2007). Da Silva et al. (2006) sugerem que os flavonóides desempenham importante papel na atividade antioxidante de extratos de própolis brasileira, mas outros fatores poderiam estar

envolvidos (Choi et al., 2006). Embora estudos com extratos etanólicos de própolis sejam mais comuns, é relatado que o extrato aquoso possui uma boa atividade antioxidante, associada ao alto teor de compostos fenólicos (Mani et al., 2006; Vicentino & Menezes, 2007).

Antiviral

Não existem muitos relatos sobre a atividade antiviral da própolis. Marcucci (1995) cita uma ação virucida da própolis nos vírus do herpes simplex (HSV) e da estomatite vesicular (VSV). Em estudo realizado na Ucrânia, foi comparada a eficácia de pomada de

própolis canadense com pomadas de aciclovir e placebo (veículo) no tratamento de pacientes com herpes genital tipo 2 recorrente. A preparação de própolis contendo flavonóides apresentou-se mais efetiva que as outras duas na cicatrização das lesões e redução dos sintomas locais (Vynograd et al., 2000).

Estudos *in vitro* sugerem que a própolis tem uma potente atividade antiviral contra as variantes X4 e R5 do HIV-1. Atividade similar foi observada com linfócitos CD4⁺ operando, pelo menos em parte, como inibidor da entrada viral (Gekker et al., 2005).

Cicatrizante

A propriedade cicatrizante da própolis, assim como várias outras propriedades biológicas, está relacionada com flavonóides e ácidos fenólicos (Arvouet-Grand et al., 1994). Em estudo comparado da propriedade cicatrizante de um creme de própolis com um de sulfadiazina de prata, foi demonstrado que os ferimentos tratados com própolis apresentaram menos inflamação e mais rápida cicatrização do que aqueles tratados com sulfadiazina de prata (Gregory et al., 2002).

Imunomodulatória

Sy et al. (2006) demonstraram que o tratamento com extrato de própolis atenua as inflamações das vias aéreas em ratos, provavelmente por sua habilidade em modular a produção de citocina. Sendo assim, seria um novo agente no tratamento da asma. Orsolich et al. (2004) demonstraram que derivados hidrossolúveis de própolis, ácido caféico, éster feniletil do ácido caféico e quercetina poderiam ser extremamente úteis no controle do crescimento tumoral em modelos experimentais. Nos últimos anos muitos estudos tem demonstrado a atividade da própolis no sistema imunológico (ativando macrófagos, aumentando a atividade lítica contra células tumorais, estimulando anticorpos, etc) como apresentado numa extensa revisão realizada por Sforcin (2000), todavia, cita que os mecanismos envolvidos na quimioprevenção ainda não são completamente conhecidos.

Outras propriedades

Há relatos de que a própolis baixa a pressão arterial e os níveis de colesterol no sangue. (Capasso & Castaldo, 2002). Em muitos países, a própolis e o mel são usados para o tratamento de infecções das vias aéreas (Tavares et al., 2006).

Como antiprotozoário, a própolis mostrou-se ativa contra *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas* spp. e *Giardia lamblia* (Dantas et al., 2006). Testes *in vitro* com extratos de própolis foram realizados contra *Trypanosoma cruzi* e mostraram atividade contra as

formas epimastigotas desse parasita, sendo uma possível alternativa para o tratamento da Doença de Chagas (Prytyk et al., 2003). Giorgio et al. (2006) estudaram a atividade da própolis brasileira no tratamento da leishmaniose observando ser eficaz em culturas de macrófagos infectados, baseado nesse e em outros estudos requisitaram patente para um método de tratamento para leishmania com própolis brasileira. Mais tarde outros estudos realizados com própolis vermelha, oriunda do nordeste do Brasil, mostrou ser ativo contra leishmania sem ser tóxico para os macrófagos (Ayres et al., 2007).

Própolis também tem sido bastante utilizada em odontologia, estando presente em enxagüatórios bucais e cremes dentais para prevenir cáries e tratar gengivites e estomatites (Pietta et al., 2002). Em experimentos na área de Endodontia, Cariologia, Cirurgia Oral, Periodontia e Patologia Oral, teve uma atuação positiva na reorganização tecidual, ação antiinflamatória e antibacteriana (Manara et al., 1999). Recentemente, foi publicada uma patente sobre a própolis intitulada “Composição bucal de uso tópico, enxagüatório bucal, solução bucal e dentrífcio, bem como o uso da referida composição” reivindicando o uso no combate à formação de placa bacteriana dental prevenindo e/ou controlando a gengivite, problemas periodontais e/ou as cáries, infecções causadas por diferentes etiologias, sem os inconvenientes do manchamento intenso dentário provocado pelo uso contínuo da clorexidina (D’Oliveira, 2007).

PANORAMA ATUAL

A própolis é usada em várias partes do mundo onde é indicada para melhorar a saúde e prevenir doenças como inflamação, doenças do coração, diabetes e câncer. (Kadota et al., 2002) Problemas tratados com própolis incluem mau hálito (halitose), eczema, infecções na garganta, úlceras e infecções urinárias. (Pereira et al., 2002).

Atualmente, a própolis é usada como um remédio popular e está disponível na forma de cápsulas, como um extrato (hidroalcoólico ou glicólico), como enxagüatório bucal, na forma de pó, entre outras (Capasso & Castaldo, 2002; Soares et al., 2006). Também é empregada em cosméticos e na indústria alimentícia na forma de alimentos funcionais (Alencar et al., 2005; Sforcin et al., 2000).

Em busca recentemente realizada na internet foi constatado a existência de aproximadamente noventa produtos a base de própolis (dentre eles cápsulas, condicionador, xampu, sabonete, dentrífcio, batom, bala, chá, protetor solar, gel pós barba, creme, pomada, etc) disponíveis no mercado brasileiro.

A maioria dos produtos à base de própolis comercializados no Brasil possuem registro no Ministério da Agricultura, que preconiza os limites para fixação de identidade e qualidade da própolis na Instrução

Normativa nº 3, de 19 de janeiro de 2001 (Brasil, 2001). Os produtos que contêm própolis e que apresentem indicações terapêuticas podem ser registrados como medicamentos específicos segundo a Resolução-RDC nº 132, de 29 de maio de 2003, D.O.U. de 02/10/2003, sendo classificados como opoterápicos (Brasil, 2003). A comprovação de segurança e eficácia segue a nota técnica da Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos (CATEF, 2005).

O consumo de própolis no mundo é estimado em cerca de 700-800 toneladas / ano (Da Silva et al., 2006). Faltam estatísticas oficiais sobre o volume de própolis produzido anualmente no Brasil, o que é exportado e o que é consumido pelo mercado interno. Existem apenas avaliações de produtores e exportadores que situam a produção brasileira entre 49 e 150 toneladas anuais. O cálculo de 150 toneladas pode estar superestimado, mas é mais realista. O consenso é que o Brasil é o segundo maior produtor mundial, logo atrás da China (Lima, 2006).

Nas últimas décadas, foi observado um aumento, em todo o mundo, no uso de produtos naturais (Hayacibara et al., 2005). Entretanto, apesar desse aumento e do fato de existir uma considerável quantidade de informações disponíveis no que concerne aos aspectos químicos e biológicos da própolis, sua aplicação terapêutica ainda pode ser considerada incipiente (Funari & Ferro, 2006).

Atualmente, inúmeros trabalhos demonstram as atividades biológicas da própolis bem como suas aplicações terapêuticas. Essas virtudes conduzem a própolis a um verdadeiro modismo. Porém, é preciso estabelecer alguns pontos importantes. Apesar de ser aceita por órgãos regulatórios como produto com finalidade terapêutica, a própolis precisa ser padronizada quimicamente para garantir sua qualidade, eficácia e segurança. O que não é fácil, pois, como já foi visto vários fatores podem interferir na sua composição química. Também são necessários estudos que relacionem a composição química com a atividade biológica, pois assim seria possível correlacionar o tipo de própolis com a sua aplicação terapêutica. Isso é uma tarefa imprescindível para um mercado cada vez maior e exigente em todo o mundo.

REFERÊNCIAS

- Ahn M, Kumazawa S, Usui Y, Nakamura J, Matsuka M, Zhu F, Nakayama T 2007. Antioxidant activity and constituents of propolis collected in various areas of China. *Food Chem* 101: 1400-1409.
- Alencar SM, Aguiar CL, Guzmán JP, Park YK 2005. Composição química de *Baccharis dracunculifolia*. *Ciência Rural* 35: 909-915.
- Arvouet-Grand A, Vennat B, Pourrat A, Legret P 1994. Standardization of propolis extract and identification of principal constituents. *J Pharm Belg* 49: 462-468.
- Awale S, Li F, Onozuka H, Esumi H, Tezuka Y, Kadota S 2008. Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic PANC-1 cancer cell line in nutrient-deprived condition. *Bioorgan Med Chem* 16: 181-189.
- Ayres DC, Marcucci MC, Giorgio S. 2007. Effects of Brazilian propolis in *Leishmania amazonensis*. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 102: 215-220.
- Bankova V 2005a. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *J Ethnopharmacol* 100: 114-117.
- Bankova V 2005b. Recent trends and important developments in propolis research. *e CAM* 2: 29-32.
- Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, Ialenti A 2002. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* 73: S53-S63.
- Brasil 2001. Ministério da Agricultura. Instrução Normativa nº3 – Anexo VI – Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de própolis. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 19 Jan. 2001.
- Brasil 2003. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 132, de 29 de Maio de 2003. *Diário Oficial da União*, de 02 de Outubro de 2003.
- Burdock GA 1998. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chem Toxicol* 36: 347-363.
- Cao YH, Wang Y, Yuan Q 2004. Analysis of flavonoids and phenolic acid in propolis by capillary electrophoresis. *Chromatographia* 59: 135-140.
- Capasso F, Castaldo S 2002. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia* 73: S1-6
- CATEF 2005. Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos. Nota Técnica sobre o Registro de Produtos Contendo Própolis 2005. Disponível em <E:\Própolis\Anvisa - Instituição - Câmaras Técnicas - Câmara Técnica de Medicamentos Fitoterápicos - CATEF.htm> Acesso em: 10/10/2006.
- Choi YM, Noh DO, Cho SY, Suh HJ, Kim KM, Kim JM 2006. Antioxidant and antimicrobial activities of propolis from several regions of Korea. *LWT* 39: 756-761.
- Da Silva JFM, Souza MC, Matta SR, Andrade MR, Vidal FVN 2006. Correlation analysis between phenolic levels of Brazilian propolis extracts and their antimicrobial and antioxidant activities. *Food Chem* 99: 431-435.
- Dantas AP, Olivieri BP, Gomes FHM, De Castro SL 2006. Treatment of *Trypanosoma cruzi*-infected mice with propolis promotes changes in the immune response. *J Ethnopharmacol* 103: 187-193.
- Daugusch A, Moraes CS, Fort P, Pacheco E, Lima IB, Abreu JÁ, Park, YK. Própolis Vermelha e sua origem botânica, *Mensagem Doce*, 2006, nº 89, disponível em: <http://www.apacame.org.br/mensagemdoce/89/msg89.htm>, acessada em fevereiro de 2008.
- D'Oliveira, RJD 2007. Composição bucal de uso tópico, exagatório bucal, solução bucal e dentríficio, bem como o uso da referida composição. *BR/RJ PI 0502111-1 A*.
- Donnelly, DMX; Keenan, PJ; Prendergast, JP. 1973. Isoflavonoids of *Dalbergia ecastophyllum*. *Phytochemistry* 12: 1157-1161.
- Fernandes Jr. A, Balestrin EC, Betoni JEC, Orsi RO,

- Cunha MLRS, Montelli AC 2005. Propolis: anti-*Staphylococcus aureus* activity and synergism with antimicrobial drugs. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 100: 563-66.
- Franco SL, Bruschi ML, Moura LPP, Bueno JHP 2000. Avaliação Farmacognóstica da própolis da região de Maringá. *Rev Bras Farmacogn* 9: 1-10.
- Funari CS, Ferro VO 2006. Análise de Própolis. *Ciênc Tecnol Aliment* 26: 171-178.
- Gekker G, Hu S, Spivak M, Lokensgard JR, Peterson PK 2005. Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4⁺ lymphocyte and microglial cell cultures. *J Ethnopharmacol* 102: 158-163.
- Giorgio S, Ribeiro MCM, Ayres DC 2006. Composições medicamentosas a base de própolis brasileira tipificada com atividade leishmanicida e método de tratamento. *BR/SP PI 0601863-7 A*.
- Gregory SR, Piccolo N, Piccolo MT, Piccolo MS, Hegggers JP 2002. Comparison of propolis skin cream to silver sulfadiazine: a naturopathic alternative to antibiotics in treatment of minor burns. *J Alter Complement Med* 8: 77-83.
- Hayacibara MF, Koo H, Rosalen PL, Duarte S, Franco EM, Browen WH, Ikegaki M, Cury JA 2005. In vitro and vivo effects of isolated fractions of Brazilian propolis on caries development. *J Ethnopharmacol* 101: 110-115.
- Hu F, Hepburn HR, Li Y, Chen M, Radloff SE, Daya S 2005. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol* 100: 276-283.
- Kadota S, Banskota AH, Nagaoka T, Sumioka LY, Tezuca Y, Awale S, Midorikawa K, Matsushige K 2002. Anti-proliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *J Ethnopharmacol* 80: 67-73.
- Kosalec I, Pepeljnjak S, Bakmaz M, Vladimir-Knezevic S 2005. Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis product. *Acta Pharm* 55: 423-430.
- Kujumgiev A, Tsvetkova I, Serkedjieva Y, Bankova V, Christov R, Popov S 1999. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographic origin. *J Ethnopharmacol* 64: 235-240.
- Lima MG 2006. A produção de própolis no Brasil. São João da Boa Vista: São Sebastião Editora e Gráfica.
- Longhini R, Raksa SM, Oliveira ACP, Svidzinski TIE, Franco SL 2007. Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. *Rev Bras Farmacogn* 17: 388-395.
- Lu L, Chen Y, Chou C 2005. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. *Int J Food Microbiol* 102: 213-220.
- Manara LRB, Gromatzky A, Conde MC, Bretz WA 1999. Utilização da própolis em odontologia. *Rev FOB* 7: 15-20.
- Mani F, Damasceno HCR, Novelli ELB, Martins EAM, Sforcin JM 2006. Propolis: Effect of different concentrations, extracts and intake period on seric biochemical variables. *J Ethnopharmacol* 105: 95-98.
- Marcucci MC 1995. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie* 26: 83-99.
- Marcucci MC 1996. Propriedades biológicas e terapêuticas dos constituintes químicos da própolis. *Quim Nova* 19: 529-536.
- Marcucci MC, Ferreres F, Garcia-Viguera C, Bankova VS, De Castro SL, Dantas AP, Valente PHM, Paulino N 2001. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. *J Ethnopharmacol* 74: 105-112.
- Markham KR, Mitchel KA, Wilkins AL, Daldy JA, Lu Y 1996. HPLC and CG-MS identification of the major organic constituents in New Zealand propolis. *Phytochemistry* 42: 205-211.
- Marquele FD, Oliveira ARM, Bonato PS, Lara MG, Fonseca MJV 2006. Propolis extract release evaluation from topical formulations by chemiluminescence and HPLC. *J Pharm Biomed Anal* 41: 461-468.
- Matos FJA, Gottlieb OR, Andrade CHS 1975. Flavonoids from *D. ecastophyllum*. *Phytochemistry* 14: 825-826.
- Matsuda AH, Machado LB, Mastro NL 2002. Thermal analysis applied to irradiated propolis. *Radiat Phys Chem* 63: 353-355.
- Menezes H 2005. Própolis: Uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. *Arq Inst Biol* 72: 405-411.
- Moreira TF 1986. Composição química do própolis: Vitaminas e aminoácidos. *Rev Bras Farmacogn* 1: 12-19.
- Oliveira ACP, Shinobu CS, Longhini R, Franco SL, Svidzinski TIE 2006. Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from onychomycosis lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 101: 493-497.
- Onlen Y, Tamer C, Oksuz H, Duran N, Altug ME, Yakan S 2007. Comparative trial of different anti-bacterial combinations with propolis and ciprofloxacin on *Pseudomonas keratitis* in rabbits. *Microbiol Res* 162: 62-68.
- Orsolíc N, Knezevic AH, Sver L, Terzic S, Basic I 2004. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. *J Ethnopharmacol* 94: 307-315.
- Ozkul Y, Silici S, Eröglu E 2004. The anticarcinogenic effect of propolis in human lymphocytes culture. *Phytomedicine* 12: 742-747.
- Packer JF, Luz MMS 2007. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. *Rev Bras Farmacogn* 17: 102-107.
- Park YK, Ikegaki I M, Abreu JAS, Alcici NMF 1998. Estudo da preparação dos extratos de própolis e suas aplicações. *Ciênc Tecnol Aliment* 18: 313-318.
- Park YK, Alencar SM, Scamparine ARP, Aguiar CL 2002. Própolis produzida no sul do Brasil, Argentina e Uruguai: Evidências fitoquímicas de sua origem vegetal. *Ciência Rural* 2: 997-1003.
- Pereira AS, Seixas FRMS, Aquino Neto FR 2002. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quim Nova* 25: 321-326.
- Pietta PG, Gardana C, Pietta AM 2002. Analytical methods for quality control of propolis. *Fitoterapia* 73: S7-S20.
- Prytyk E, Dantas AP, Salomão K, Pereira AS, Bankova VS, De Castro SL, Aquino Neto FR 2003. Flavonoids and trypanocidal activity of Bulgarian propolis. *J Ethnopharmacol* 88: 189-193.
- Rezende GPSR, Pimenta FC, Costa LRRS 2006. Antimicrobial activity of two Brazilian commercial propolis

- extracts. *Braz J Oral Sci* 5: 967-970.
- Rocha L, Dos Santos LR, Arcenio F, Carvalho ES, Lúcio EMRA, Araújo GL, Teixeira LA, Sharapin N 2003. Otimização do processo de extração de própolis através da verificação da atividade antimicrobiana. *Rev Bras Farmacogn* 13: 71-74.
- Salatino A, Teixeira EW, Negri G, Message D 2005. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. *e CAM* 2: 33-38.
- Scazzocchio F, D'Auria FD, Alessandrini D, Pantanella F 2005. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. *Microbiol Res* 4: 327-333.
- Sforcin JM, Fernandes JR A, Lopes CAM, Bankova V, Funari SRC 2000. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *J Ethnopharmacol* 73: 243-249.
- Shub TA, Kagramanova KA, Voropaeva SD, Kivman GYA (1981). Effect of propolis on strains of *Staphylococcus aureus* resistant to antibiotics. *Antibiotiki* 26: 268-71.
- Simões LMC, Gregorio LE, Da Silva Filho AA, De Souza ML, Azzolini AECS, Bastos JK, Lucisano-Valin YM 2004. Effect of Brazilian green propolis on the production of reactive oxygen species by stimulated neutrophils. *J Ethnopharmacol* 94: 59-65.
- Simões CC, Araújo DB, Araújo RPC 2008. Estudo in vitro e ex vivo da ação de diferentes concentrações de extratos de própolis frente aos microrganismos presentes na saliva de humanos. *Rev Bras Farmacogn* 18: 84-89.
- Soares AKA, Carmo GC, Quental DP, Nascimento DF, Bezerra FAF, Moraes MO, Moraes MEA 2006. 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* 16: 447-454.
- Sousa JPB, Furtado NAJC, Jorge R, Soares AEE, Bastos JK 2007. Perfis físico-químico e cromatográfico de amostras de própolis produzidas nas microrregiões de Franca (SP) e Passos (MG), Brasil. *Rev Bras Farmacogn* 17: 85-93.
- Stepanovic S, Antic N, Dakic I, Vlahovic MS 2003. *In vitro* antimicrobial activity of propolis and synergism between propolis and antimicrobial drugs. *Microbiol Res* 158: 353-357.
- Sy LB, Wu Y, Chiang B, Wang Y, Wu W 2006. Propolis extracts exhibit an immunoregulatory activity in an OVA-sensitized airway inflammatory animal model. *Int Immunopharmacol* 6: 1053-1060.
- Tavares JP, Martins IL, Vieira AS, Lima FAV, Bezerra FAF, Moraes MO, Moraes MEA 2006. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico a base de associações de plantas, mel e própolis. *Rev Bras Farmacogn* 16: 350-356.
- Trusheva B, Popova M, Bankova V, Simova S, Marcucci MC, Miorin PL, Pasin FR, Tsvetkova I 2006. Bioactive constituents of Brazilian red propolis. *e CAM* 3: 249-254.
- Uzel A, Sorkun K, Önçag Ö, Çogulo D, Gençay Ö, Salih B 2005. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiol Res* 160: 189-195.
- Vargas AC, Loguercio AP, Witt NM, Da Costa MM, Sá e Silva M, Viana LR 2004. Atividade antimicrobiana "in vitro" de extrato alcoólico de própolis. *Ciência Rural* 34: 159-163.
- Vicentino ARR, Menezes FS 2007. Atividade antioxidante de tinturas vegetais, vendidas em farmácias com manipulação e indicadas para diversos tipos de doenças pela metodologia do DPPH. *Rev Bras Farmacogn* 17: 384-387.
- Volpi N, Bergonzini G 2006. Analysis of flavonoids from propolis by on-line HPLC-electrospray mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* 42: 354-361.
- Vynograd N, Vynograd I, Sosnowski ZA 2000. Comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine* 7: 1-6.
- Woisky RG, Salatino A 1998. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. *J Apicult Res* 37: 99-105.