

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS  
ESCOLA DE ENFERMAGEM E FARMÁCIA

MARIANA NUNES BARBOSA

**PRÓPOLIS VERMELHA, UMA APOSTA FARMACOLÓGICA: REVISÃO  
SISTEMÁTICA DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS.**

Maceió  
2017

MARIANA NUNES BARBOSA

**PRÓPOLIS VERMELHA, UMA APOSTA FARMACOLÓGICA: REVISÃO  
SISTEMÁTICA DAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia da  
Universidade Federal de Alagoas, como  
requisito parcial para obtenção do grau de  
Graduação em farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Irinaldo Diniz Basílio  
Júnior

Maceió  
2017

**Catálogo na fonte**  
**Universidade Federal de Alagoas**  
**Biblioteca Central**  
**Divisão de Tratamento Técnico**  
**Bibliotecário Responsável: Valter dos Santos Andrade**

B238p    Barbosa, Mariana Nunes.  
          Própolis vermelha, uma proposta farmacológica: revisão sistemática das atividades biológicas / Mariana Nunes Barbosa. – 2017.  
          47 f.: il.

Orientador: Irinaldo Diniz Basílio Júnior.  
Monografia (tcc em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas.  
Escola de Enfermagem e Farmácia. Curso de Farmácia. Maceió, 2017.

Bibliografia: f. 90-94.  
Apêndices: f. 40-47.

1. Própolis vermelha – Composição química. 2. Atividades farmacológicas. I. Título.

CDU: 615.322

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus pois ele reje, guarda e guia todos os meus caminhos.

Agradeço a meus pais Jorge e Maria pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Um agradecimento especial para o meu namorado Edjan, que compartilhou comigo esse momento, foi muito paciente e me ajudou bastante no desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço também aos meus amigos Valdemir, Amanda, Karol, Gabriele, Carmen e Alessandro que sempre torceram por mim e me apoiaram no decorrer da faculdade.

Agradeço também ao meu orientador por gentilmente ter me ajudado no decorrer deste trabalho.

## RESUMO

A própolis é uma resina produzida por abelhas da espécie *Apis mellifera* de diversas partes das plantas. Recentemente foi constatado que as abelhas coletavam principalmente o exsudato resinoso vermelho da *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub para a formação da própolis vermelha brasileira. Neste trabalho, uma pesquisa bibliográfica foi proposta e uma revisão sistemática sobre as atividades farmacológicas da própolis vermelha brasileira foi apresentada. Para isso, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, Google acadêmico, LILACS e Scielo, entre o período de 15 a 20 de fevereiro de 2017. Os descritores utilizados nas buscas foram “Brazilian red própolis”, “Pharmacological activities red propolis” AND “Red Propolis”. Não foram estabelecidos limites quanto ao idioma, considerando para análise trabalhos realizados no período de 2006 a 2016. Dos trabalhos analisados, 73 foram selecionados e abordam o uso de própolis vermelha como antimicrobiana, antioxidante, anticancerígena, anti-inflamatória, cicatrizante, leshimanicida, neuroprotetora e antiaterogênica. A avaliação desses trabalhos sugere que mais estudos sobre a farmacodinâmica e toxicidade da própolis vermelha são necessários para usufruir dos seus benefícios medicinais com mais segurança.

**Palavras-chaves:** Própolis vermelha. Atividades farmacológicas. Composição química.

## ABSTRACT

Propolis is a resin produced by bees of the species *Apis mellifera* from various parts of plants. Recently it was verified that the bees mainly collected the red resinous exudate from *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub for the formation of Brazilian red propolis. In this work, a bibliographic research was proposed and a systematic review on the pharmacological activities of Brazilian red propolis was presented. For this, a bibliographic survey was performed in the databases PubMed, Google academic, LILACS and Scielo, between February 15 and 20, 2017. The descriptors used were "Brazilian red propolis", "Pharmacological activities red própolis" AND "Red Propolis ". No limits were set regarding the language, considering for analysis works performed in the period from 2006 to 2016. Of the studies analyzed, 73 were selected and address the use of red propolis as antimicrobial, antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, healing, leshimanicidal, neuroprotective and antiatherogenic. The evaluation of these studies suggests that more studies on the pharmacodynamics and toxicity of red propolis are needed to enjoy its medicinal benefits more safely.

**Keywords:** Red própolis. Pharmacological activities. Chemical composition.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

|                 |                                                                    |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------|
| ABCA1           | Transportador 1 de Cassete de Ligação de ATP                       |
| ABTS            | Ácido 2,2'-azinobis-3 Etilbenzotiazolina-6-Sulfônico               |
| ALT             | Alanina Aminotransferase                                           |
| A. naeslundii   | <i>Actinomyces naeslundii</i>                                      |
| ApoA-I          | Apolipoproteína A-I                                                |
| A. salina       | <i>Artemia salina</i>                                              |
| AST             | Aspartato Aminotransferase                                         |
| ATCC            | The American Type Culture Collection                               |
| B. subtilis     | <i>Bacillus subtilis</i>                                           |
| C. albicans     | <i>Candida albicans</i>                                            |
| CAT             | catalase                                                           |
| CAPE            | Ácido Cafeico Fenil Éster                                          |
| CCD             | Cromatografia em Camada Delgada                                    |
| CCDAE-FR        | Cromatografia em Camada Delgada de Alta Eficiência em Fase Reversa |
| C. glabrata     | <i>Candida glabrata</i>                                            |
| C. krusei       | <i>Candida krusei</i>                                              |
| CLAE            | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência                           |
| CLAE-FR         | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência em Fase Reversa           |
| CMP             | Colágeno Modificado contendo EHPV                                  |
| CPL             | Carcinoma Pulmonar de Lewis                                        |
| C. parapsilosis | <i>Candida parapsilosis</i>                                        |
| C. tropicalis   | <i>Candida tropicalis</i>                                          |
| CTR             | Feridas Sem Cobertura                                              |
| DMBA            | 9,10-dimetil-1, 2-benzantraceno                                    |
| DMEM            | Dulbecco's Modified Eagle Medium                                   |
| DMSO            | Dimetilsulfóxido                                                   |
| DNA             | Ácido Desoxirribonucleico                                          |
| DPPH            | 2,2-difenil-1-picril-hidrazila                                     |
| E. coli         | <i>Escherichia coli</i>                                            |
| EEPV            | Extrato Etanólico de Própolis Vermelha                             |

|                       |                                                     |
|-----------------------|-----------------------------------------------------|
| EEP                   | Extrato Etanólico de Própolis                       |
| <i>E. faecalis</i>    | <i>Enterococcus faecalis</i>                        |
| EHPV                  | Extrato hidroalcolico de Própolis Vermelha          |
| ELISA                 | Ensaio de Imunoabsorção Enzimática                  |
| eNOS                  | Óxido nítrico-sintase endotelial                    |
| FRAP                  | Poder Antioxidante de Redução do Ferro              |
| Fr-Clo                | Fração Clorofórmica                                 |
| Fr-Hex                | Fração Hexânica                                     |
| GC-EM                 | Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de   |
| Massa                 |                                                     |
| GC-EIMS               | Cromatografia de Gás com Espectrometria de Massa de |
| Impacto por Eletrão   |                                                     |
| GC–MS                 | Cromatografia Gasosa acoplado a Espectrometria de   |
| Massa                 |                                                     |
| GGT                   | Gama Glutamil Transferase                           |
| GSH                   | Glutathione Reduzida                                |
| HDL                   | Lipoproteína de Alta Densidade                      |
| HE                    | Hematoxilina-Eosina                                 |
| <sup>1</sup> H-NMR    | Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de  |
| Protão                |                                                     |
| HPLC-DAD              | Cromatografia Líquida de Alta Precisão com Detector |
| Diode Array           |                                                     |
| IL-6                  | Interleucina 6                                      |
| Inos                  | Óxido nítrico sintase induzida                      |
| <i>K. pneumoniae</i>  | <i>Klebsiella pneumoniae</i>                        |
| <i>L. amazonenses</i> | <i>Leishmania amazonensis</i>                       |
| LC-MS                 | Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de  |
| Massas                |                                                     |
| LDH                   | Lactato desidrogenase                               |
| LPS                   | Lipopolissacarídeo                                  |
| LXR                   | Receptor X do Fígado                                |
| MBC                   | Concentração bactericida mínima                     |
| MIC                   | Concentração inibitória mínima                      |
| MDA                   | malondialdeído                                      |

|                      |                                                               |
|----------------------|---------------------------------------------------------------|
| MFC                  | Concentração Fungicida Mínima                                 |
| mg/mL                | Miligramas por mililitros                                     |
| µg / mL              | Microgramas por mililitros                                    |
| mg / kg              | Miligramas por quilo                                          |
| mm <sup>2</sup>      | Milímetros quadrados                                          |
| MPO                  | Mieloperoxidase                                               |
| MS                   | Espectrometria de Massa                                       |
| MTT                  | Brometo de 3- (4,5-Dimetiltiazol-2-il) -2,5-Difeniltetrazólio |
| NRPE                 | Nanopartículas Carregadas com Extrato de Própolis             |
| Vermelha             |                                                               |
| NO                   | Óxido Nítrico                                                 |
| ORAC                 | Capacidade de Absorbância de Radicais de Oxigênio             |
| PNF-kB               | Fator Nuclear kappa-ativador da cadeia leve de células B      |
| ativadas             |                                                               |
| <i>P.aeruginosa</i>  | <i>Pseudomonas aeruginosa</i>                                 |
| <i>P. mirabilis</i>  | <i>Proteus mirabilis</i>                                      |
| PPAR                 | Receptores Ativados por Proliferadores de Peroxissoma         |
| Q-TOF-MS / MS        | Espectrometria de massa de tempo de voo quadrupolo            |
| RMN                  | Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear               |
| RNAs                 | Ácido Ribonucléico                                            |
| ROS                  | Espécies Reativas de Oxigênio                                 |
| RP-HPLC              | Cromatografia Líquida de Alta Eficiência em Fase Reversa      |
| RTq-PCR              | Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativo em Tempo          |
| Real                 |                                                               |
| <i>S. aureus</i>     | <i>Staphylococcus aureus</i>                                  |
| <i>S. mutans</i>     | <i>Staphylococcus mutans</i>                                  |
| SNI                  | Lesão do nervo ciático                                        |
| SOD                  | superóxido dismutase                                          |
| <i>S. sobrinus</i>   | <i>Streptococcus sobrinus</i>                                 |
| <i>S.Typhimurium</i> | <i>Salmonella typhimurium</i>                                 |
| TCP                  | Pressão do Braço de Cauda                                     |
| UFLC                 | Cromatografia Líquida Ultra Rápida                            |
| TGF-β                | Fator de Transformação do Crescimento Beta                    |
| TGP                  | Transaminase Glutâmica Pirúvica                               |

|                |                                                                                     |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| TNF- $\alpha$  | Fator de Necrose Tumoral Alfa                                                       |
| UHPLC-MS       | Cromatografia Líquida de Ultra-Alta Resolução<br>acoplada a Espectrometria de Massa |
| UPLC-ESI-MS/MS | Espectrometria de massa em tandem por ionização<br>por eletropulverização           |

## SUMÁRIO

|            |                                          |           |
|------------|------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>   | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                  | <b>11</b> |
| <b>2</b>   | <b>OBJETIVOS .....</b>                   | <b>13</b> |
| <b>2.1</b> | <b>Geral .....</b>                       | <b>13</b> |
| <b>2.2</b> | <b>Específicos .....</b>                 | <b>13</b> |
| <b>3</b>   | <b>MÉTODOS .....</b>                     | <b>14</b> |
| <b>4</b>   | <b>RESULTADOS E DISCUSSÕES .....</b>     | <b>15</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Atividade antimicrobiana .....</b>    | <b>27</b> |
| <b>4.2</b> | <b>Atividade antioxidante .....</b>      | <b>29</b> |
| <b>4.3</b> | <b>Atividade anticancerígena .....</b>   | <b>30</b> |
| <b>4.4</b> | <b>Atividade anti-inflamatória .....</b> | <b>32</b> |
| <b>4.5</b> | <b>Atividade cicatrizante .....</b>      | <b>33</b> |
| <b>4.6</b> | <b>Atividade antifúngica .....</b>       | <b>33</b> |
| <b>4.7</b> | <b>Atividade antileishmania .....</b>    | <b>34</b> |
| <b>4.8</b> | <b>Atividade neuroprotetora .....</b>    | <b>35</b> |
| <b>4.9</b> | <b>Atividade antiaterogênica .....</b>   | <b>35</b> |
| <b>5</b>   | <b>CONCLUSÃO .....</b>                   | <b>39</b> |
|            | <b>REFERÊNCIAS .....</b>                 | <b>40</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

Entre os muitos produtos naturais utilizados pela humanidade por tempos remotos, está a própolis, administrada sob diversas formas. Os primeiros registros do uso da própolis pelo homem remontam ao antigo Egito (1700 A.C.; “cera negra”), sendo utilizada para embalsamar os mortos (PEREIRA et al.2015). Os Gregos, entre os quais Hipócrates, adotaram-na como cicatrizante interno e externo (IOIRICH, 1981; PEREIRA; SEIXAS; AQUINO NETO, 2002). Na antiga URSS, a própolis teve importância na medicina humana e veterinária, com aplicações inclusive no tratamento da tuberculose (WOISKY; GIESBRECHT; SALATINO, 1994).

De origem grega, a palavra própolis significa em “defesa da cidade” (MARCUCCI, 1996; SIMÕES; DE ARAÚJO; DE ARAÚJO, 2008), evidenciando a sua importância para a colônia, sendo utilizada para embalsamar insetos mortos no interior da colmeia, no reparo de frestas e proteger contra a invasão de insetos e microrganismos (GHISALBERTI, 1979; ENDLER; OLIVEIRA; AMORIM, 2003).

A própolis é uma resina produzida por abelhas a partir de diversas partes das plantas como gemas vegetativas, gemas florais e exsudados resinosos (GHISALBERTI, 1979). Uma vez coletada, essa substância é enriquecida com secreções salivares, principalmente, a enzima glicosidase, responsável pela hidrólise dos flavonoides glicosilados em agliconas (PARK et al. 1988; BURDOCK 1998). Possui várias propriedades biológicas como anti-hepatotóxica, anti-tumoral, anti-viral, anti-oxidativa, antimicrobiana e anti-inflamatórias (BURDOCK, 1998).

A própolis brasileira pode ser classificada em 13 tipos e a variante vermelha (13º tipo), que teve sua origem botânica identificada como *Dalbergia ecastophyllum* (CABRAL, et al., 2009), tem sido objeto de estudos farmacológicos na última década (SILVA et al., 2008; SIQUEIRA et al., 2008; LIO et al., 2010; PICCINELLI et al., 2011; FRANCHI et al., 2012). Estudos direcionados à atividade biológica têm demonstrado que extratos da própolis vermelha apresentam atividade antifúngica (SIQUEIRA et al., 2008), citotóxica (FRANCHI et al., 2012), antioxidante (CABRAL et al., 2009; FROZZA et al., 2013), anticancerígena (PINHEIRO et al., 2014), cicatrizante (ALMEIDA et al.,

2013; SOUZA et al., 2013) e antimicrobiana (JUNIOR et al., 2012), por vezes superiores aos encontrados para outros tipos de própolis (SIQUEIRA et al., 2008; DA SILVA, 2015). Estes efeitos são frequentemente associados a grandes quantidades de flavonoides como a rutina, liquiritigenina, daidzeína, quercetina, dalbergina, pinocembrina, biochanina A, formononetina e isoliquiritigenina (DA SILVA, 2015). Pelo menos 300 constituintes já foram identificados em diferentes amostras de própolis (BURDOCK, 1998; MOURAO, 2013), dentre eles destacam-se os compostos fenólicos, representados pelos flavonoides agliconas e ácidos fenólicos e seus ésteres (OLDONI, 2007).

Catorze compostos foram identificados a partir da própolis vermelha, incluindo fenóis, triterpenóides, isoflavonóides, benzofenonas preniladas, e naftoquinonas, sendo que alguns deles nunca haviam sido mencionados como componentes da própolis (TRUSHEVA et al. 2006).

A crescente tendência do uso de produtos naturais com finalidade terapêutica tem sido bastante relevante. Atrelado a isso, o grande potencial terapêutico da própolis em substituição da terapia medicamentosa tradicional, tem demonstrado aumento da demanda de própolis e de diversas preparações comerciais à base de própolis. Diante desse contexto emerge o seguinte questionamento: Quais as atividades farmacológicas da própolis vermelha? Neste sentido, torna-se importante avaliar as propriedades farmacológicas desta própolis por meio de fontes primárias elencados em uma revisão bibliográfica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 GERAL:**

Realizar uma pesquisa bibliográfica de trabalhos científicos que tratem das atividades farmacológicas da própolis vermelha brasileira.

### **2.2 ESPECÍFICOS:**

- Realizar um levantamento bibliográfico fundamentado na busca sistemática de trabalhos que abordem as atividades farmacológicas da própolis vermelha brasileira.
- Avaliar a qualidade dos estudos selecionados.
- Caracterizar os estudos incluídos na revisão.

### 3 MÉTODOS

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseado no referencial de Sampaio; Mancini (2007). Após definir um questionamento sobre as atividades farmacológicas da própolis vermelha, foi realizado o levantamento bibliográfico nas bases de dados científicas Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), PUBMED e Google acadêmico, entre o período de 15 a 20 de fevereiro. Utilizou-se os descritores apresentados no quadro 1.

Foram adotados como critérios de exclusão trabalhos que não tenham nenhum conteúdo com o tema desta pesquisa, trabalhos coincidentes e revisões de literatura. E como critérios de inclusão, foram utilizadas pesquisas com ensaios *in vitro* e *in vivo* realizadas com a própolis brasileira nos últimos 10 anos, não sendo estabelecidos limites quanto ao idioma.

**Quadro 1-** Descrição da busca bibliográfica

| Descritores                                    | Base de Dados    | Dia/ano da busca |
|------------------------------------------------|------------------|------------------|
| <b>Brazilian red propolis</b>                  | PubMed           | 16/fev. /17      |
| <b>Pharmacological activities red propolis</b> | Google acadêmico | 17-20/ fev. /17  |
| <b>Red Propolis</b>                            | LILACS           | 15/fev. /17      |
| <b>Red Propolis</b>                            | SCIELO           | 15/fev. /17      |

Fonte: Autor

## 4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No presente trabalho, a pesquisa nas bases de dados resultou em um total de 1.175 trabalhos científicos, porém, somente 73 estavam dentro dos critérios de seleção, sendo que 44 dos mesmos eram artigos. Três estudos disponibilizaram apenas o resumo. A tabela 1 apresenta a distribuição dos trabalhos reportados no levantamento bibliográfico.

**Tabela 1-** Distribuição dos trabalhos reportados no levantamento bibliográfico no período de 2006 a 2016.

| Base de dados    | Número total de trabalhos | Número de trabalhos selecionados |
|------------------|---------------------------|----------------------------------|
| PubMed           | 54                        | 28                               |
| Google acadêmico | 1090                      | 32                               |
| SCIELO           | 25                        | 9                                |
| LILACS           | 6                         | 4                                |
|                  | <b>(1.175)</b>            | <b>(73)</b>                      |

Fonte: Autor

O quadro 2 apresenta os trabalhos selecionados, o tipo de estudo e a metodologia utilizada.

**Quadro 2-** Estudos selecionados no levantamento bibliográfico.

| Autor/ ano            | Tipo de Estudo                                      | Método                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Franchin et al., 2016 | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (Camundongos) | -Análise por espectrometria de massa (MS);<br>-Migração de neutrófilos <i>in vivo</i> : modelo de peritonite induzida por lipopolissacarídeo (LPS)<br>-Isolamento e quimiotaxia de neutrófilos <i>in vitro</i><br><b>Modelo experimental de inflamação crônica:</b><br>-Artrite induzida por colágeno. |

|                           |                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| De Mendonça et al., 2015  | Estudo <i>in vitro</i>                              | -Teor de compostos fenólicos totais;<br>-Método DPPH;<br>-Ensaio MTT (viabilidade celular).                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Begnini et al., 2014      | Estudo <i>in vitro</i>                              | -Viabilidade celular por imunofluorescência (LIVE/DEAD), ensaios de MTT, e de migração (raspagem das culturas de células 5637);<br>-Indução de apoptose: Citometria de fluxo;<br>-Perfil de expressão gênica: qRT-PCR.                                                                                                                                                                             |
| Cavendish et al., 2015    | Estudo laboratorial (Camundongos)                   | -Caracterização do extrato de própolis por HPLC-DAD;<br>-Modelo de peritonite e edema da pata traseira induzido por carragenina; Teste do campo aberto.                                                                                                                                                                                                                                            |
| Alencar et al. 2007       | Ensaio <i>in vitro</i>                              | -Teor total de polifenóis e flavonoides;<br>-Análise por RP-HPLC e GC-MS;<br>-Concentração inibitória mínima (MIC) e Concentração bactericida mínima (MBC) contra <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus mutans</i> ;<br>-Método DPPH;<br>-Ensaio MTT (viabilidade celular).                                                                                                             |
| Do Nascimento et al. 2016 | Ensaio <i>in vitro</i>                              | -Caracterização da suspensão de nanopartículas carregadas com extrato de própolis vermelha (NRPE);<br>-Método DPPH;<br>-Atividade antileishmania: A morfologia e a viabilidade dos parasitas foram avaliadas em microscópio invertido.                                                                                                                                                             |
| Corrêa et al. 2016        | Estudo laboratorial (Camundongos) e <i>in vitro</i> | -Caracterização química do extrato de própolis;<br>-Modelo de ferimento e análise macroscópica;<br>-Análises histológicas: coloração HE e análise microscópica;<br>-Imuno-histoquímica de neutrófilos, macrófagos e miofibroblastos;<br>-Nível de expressão do fator de transcrição (NF- $\kappa$ B) nas lesões: Western blot.                                                                     |
| Bezerra et al. 2016       | Estudo laboratorial (ratos) e <i>in vitro</i>       | -Análise por HPLC;<br>-Colite induzida com ácido acético a 4%.<br>-Pontuação macroscópica com base nas características do cólon;<br>-Ensaio bioquímicos: Avaliação dos níveis de mieloperoxidase (MPO), medição do nível de malondialdeído (MDA), avaliação da catalase (CAT) e da superóxido dismutase (SOD);<br>-Análise histopatológica;<br>-Avaliação da expressão imuno-histoquímica da iNOS. |
| Bueno-Silva et al. 2016   | Estudo <i>in vitro</i>                              | -Quantificação por HPLC<br>-Migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal, microscopia intravital (laminagem e adesão de leucócitos), quantificação de citocinas TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ e quimiocinas CXCL1 /                                                                                                                                                                           |

|                         |                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         |                                     | KC, CXCL2 / MIP -2, quimiotaxia de neutrófilos induzida por CXCL2 / MIP-2, influxo de cálcio e expressão de CXCR2 em neutrófilos.                                                                                                                                                                                                                                |
| Bueno-Silva et al. 2016 | Estudo <i>in vitro</i>              | -Análise por HPLC;<br>-MIC e MBC contra <i>S. mutans</i> , <i>Streptococcus sobrinus</i> , <i>S. aureus</i> e <i>Actinomyces naeslundii</i> ;                                                                                                                                                                                                                    |
| Frozza et al. 2016      | Estudo Laboratorial (Célula humana) | -Análise por LC-MS: identificação de proteínas expressas diferencialmente nas linhagens celulares Hep-2 e Hek-293 tratadas com própolis vermelha;<br>-Coloração Giemsa: alterações morfológicas.                                                                                                                                                                 |
| Franchin et al. 2016    | Estudo laboratorial (Camundongos)   | Atividade do vestitol:<br>-Migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal em camundongos estimulados por LPS ou Albumina de soro bovino metilado (mBSA);<br>-Modulação de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , CXCL1 / KC e CXCL2 / MIP-2, bem como na adesão e rolamento de leucócitos na microcirculação mesentérica em camundongos;                             |
| Machado et al. 2016     | Estudo <i>in vitro</i>              | -Análise por HPLC;<br>-Determinação dos compostos fenólicos totais;<br>-Determinação da atividade antioxidante <i>in vitro</i> : DPPH e ABTS;<br>-MIC e MBC contra <i>S. aureus</i> e <i>Escherichia coli</i> .<br>-ELISA: Análise das células tumorais B16F10.                                                                                                  |
| Grenho et al. 2015      | Estudo <i>in vitro</i>              | Caracterização físico-química da própolis contendo nano-hidroxiapatita;<br>-Atividade antibacteriana dos materiais contra o crescimento de <i>S. aureus</i> e formação de biofilme: Densidade óptica, as unidades formadoras de colônias;<br>-Atividade metabólica das células bacterianas: ensaio de redução MTT e da atividade da lactato desidrogenase (LDH). |
| Bueno-Silva et al. 2015 | Estudo <i>in vitro</i>              | -Análise por GC-MS;<br>-Adicionou-se própolis vermelha a macrófagos murinos RAW 264.7 após ativação com LPS;<br>-Efeito da própolis na produção de NO e na viabilidade celular (ensaio MTT);<br>Quantificação de citocinas: ELISA;<br>-Ativação das vias de sinalização inflamatória e polarização dos macrófagos: RT-qPCR e Western blot.                       |
| Ribeiro et al. 2015     | Estudo laboratorial (Camundongos)   | -Análise por HPLC;<br>-Carcinogênese induzida por 9,10-dimetil-I, 2-benzantraceno (DMBA);<br>-Análise histomorfológica de espécimes: Coloração HE para análise de microscopia de luz; as secções histológicas foram classificadas em tumores de alta pontuação;                                                                                                  |

|                     |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                       | -Coloração imuno-histoquímica: método indireto de estreptavidina com biotina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Kamiya et al. 2012  | Estudo Laboratorial (Célula humana)                   | -Células MCF-7 e células de fibroblastos foram semeadas em meio Eagle;<br>-Citotoxicidade do extrato de própolis: ensaio MTT;<br>-Atividade da Caspase-3: ensaio colorimétrico;<br>-Determinação da Fragmentação do DNA: análise por RT-PCR;<br>-Western Blot.                                                                                                                                                                                                                                          |
| Da Costa et al.2015 | Estudo laboratorial (ratos)                           | -Nefrectomia unilateral e contralateral renal induzida;<br>-Caracterização química do extrato de própolis: HPLC;<br><b>Avaliação da função renal</b><br>-Determinação dos níveis de MDA e GSH;<br>-Análises histológicas: as secções foram coradas com HE e avaliadas por microscopia óptica;<br>-Imuno-histoquímica de heme-oxigenase e eNOS;<br>-Western blot: expressão proteica da eNOS e heme-oxigenase nas amostras de rim.                                                                       |
| Lopez et al. 2015   | Estudo <i>in vitro</i>                                | -UHPLC-MS;<br>-MIC, difusão em ágar e diluição em série contra bactérias gram-positivas e gram-negativas;<br>Linhagens celulares HaCaT, queratinócitos humanos e fibroblastos murinos BALB / c 3T3 foram cultivadas em meio RPMI 1640.<br>Ensaio MTT;                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Teles et al. 2015   | Estudo laboratorial (ratos)                           | -Caracterização química do extrato de própolis: HPLC;<br>-Modelo de ablação renal; após um mês, determinou-se a pressão do braço de cauda (TCP) e a excreção diária de proteína urinária; O rim esquerdo foi perfundido; O tecido renal foi então incorporado em parafina, para avaliação adicional da lesão glomerular e intersticial, bem como para análise imunohistoquímica.<br>-Análise de creatinina sérica e potássio;<br>-Determinação de substancias reativas ao ácido tiobarbiturico (TBARS). |
| Machado et al.2016  | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (Célula humana) | -Análise de $^1\text{H}$ -NMR, UPLC-ESI-MS/MS e GC-EIMS;<br>-Ensaio MTT das células tumorais humanas: OVCAR-8, HCT-116, SF-295 e LH-60;<br>-MIC, MBC e MBH (microdiluição em caldo) contra <i>S. aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>E.coli</i> .                                                                                                                                                                                                            |
| Inui et al.2014     | Estudo <i>in vitro</i>                                | -Análise por RP-HPLC;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                        |                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                                                      | -MIC contra <i>S. aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> e <i>P. aeruginosa</i> ;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Bueno-Silva et al.2013 | Estudo laboratorial (Camundongos)                                    | -Espectrometria de massa de alta resolução (QTOF-MS / MS) e ressonância magnética nuclear (RMN);<br>-Avaliação da migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal após injeção intraperitoneal (IP) de carragenano e tratamento com EEP, neovestitol e vestitol;<br>-MIC e MBC contra <i>S. mutans</i> , <i>S. sobrinus</i> , <i>S. aureus</i> e <i>A. naeslundii</i> .                      |
| De almeida et al. 2013 | Estudo laboratorial (ratos)                                          | -Conteúdo de flavonóides<br>-Preparação dos filmes contendo propolis<br>-Queimaduras de segundo grau foram realizados no dorso de ratos e curativos à base de colágeno contendo própolis.<br>-As análises histológicas foram realizadas após 3,7,14,21 e 30 dias para avaliação da resposta inflamatória, taxas de epitalização (ER), contagem miofibroblástica (MC) e padrão de colagenização. |
| Lio et al.2012         | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (Célula humana)                | -Macrófagos THP-1 foram semeados em meio em RPMI1640;<br>-A viabilidade celular foi determinada calorimetricamente;<br>-Medição da atividade transcricional LXR e PPAR e atividade de ABCA1;<br>-RT-PCR em tempo real<br>-Western blot<br>-Ensaio de efluxo de colesterol em macrófagos                                                                                                         |
| Li et al. 2008         | Estudo <i>in vitro</i>                                               | -Citotoxicidade de compostos isolados da própolis contra 3 linhagens celulares de cancro murinho e 3 de cancro humano: Ensaio MTT                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Awale et al. 2008      | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (Célula humana)                | -Extrato MeOH foi cromatografado em gel de sílica;<br>-Células cancerosas humanas PANC-1 foram semeadas em meio Eagle;<br>-Citotoxicidade preferencial em condições de privação de nutrientes;<br>-Western blot e ensaio de coloração nuclear e fragmentação de (DNA ladder);                                                                                                                   |
| Das Neves et al.2016   | Estudo <i>in vitro</i>                                               | -Análise por HPLC;<br>-MIC, MBC contra <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermides</i> , <i>P. aeruginosa</i> e concentração fungicida mínima (MFC) contra <i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. neoformans</i> .                                                                                                                                                                     |
| Siqueira et al.2014    | Estudo <i>in vitro</i> e <i>Ex-vivo</i>                              | -Teor de flavonoides;<br>-Teste do Halo de Inibição e MBC frente ao microrganismo <i>E. faecalis</i> utilizando 31 dentes humanos contaminados.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Nunes et al. 2009      | Estudo laboratorial (ensaio de letalidade em <i>Artemia salina</i> ) | -Identificação dos constituintes voláteis: técnica de headspace dinâmico e análise por GC-MS;                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

|                               |                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               |                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Perfil fitoquímico da própolis através da CCD;</li> <li>-Bioensaio de letalidade sobre <i>Artemia salina</i> de acordo com a metodologia proposta por Meyer et al. (1982): A partir do extrato seco foram preparadas soluções de própolis, que foram ressuspensas em clorofórmio e dimetilsulfóxido (DMSO). 10 espécimes do microcrustáceo, foram colocados em cada um dos tubos e em três tubos controle (clorofórmio + DMSO). Após 24 horas, contou-se o número de mortos e obteve-se o valor da DL50.</li> </ul> |
| Batista et.al 2012            | Estudo laboratorial (ratos)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Quantificação de flavonoides totais</li> <li>-Indução de lesões excisivas na região mediana do dorso de ratos;</li> <li>-Coleta sanguínea e remoção do rim e fígado para análises bioquímica e histológica; análise macroscópica das feridas: ocorrência de inflamação, granulação e epitelização.</li> <li>-Análises bioquímicas: colesterol total, triglicerídeos, glicose, albumina e transaminase glutâmica pirúvica (TGP).</li> </ul>                                                                          |
| Cabral et al.2009             | Estudo <i>in vitro</i>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>-CLAE-FR;</li> <li>-Teor de compostos fenólicos totais;</li> <li>-Atividade antioxidante pela oxidação acoplada do sistema <math>\beta</math>-caroteno/ácido linoleico e DPPH;</li> <li>-MIC e MBC.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Júnior et al. 2012            | Estudo <i>in vitro</i>            | Determinação da MIC contra <i>Shigella flexneri</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> e <i>C.albicans</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Pinheiro et al. 2014          | Estudo laboratorial (ratos)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Análise por UFLC;</li> <li>-Indução de carcinogênese por DMBA em ratos e análise macroscópica das lesões;</li> <li>-Análise histomorfológica: coloração HE e análise microscópica;</li> <li>-Avaliação da classificação tumoral histológica.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Ayres et al.2011              | Estudo laboratorial (Camundongos) | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Os animais foram infectados por formas amastigotas de <i>L. amazonenses</i>;</li> <li>-Estudos histológicos: Coloração Giemsa e HE e análise microscópica dos tecidos lesionados;</li> <li>-Medidas de citoquinas.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Siqueira et al.2015           | Estudo <i>in vitro</i>            | -MFC contra amostras de <i>Candida</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Ayres; Marcucci; Giorgio 2007 | Estudo <i>in vitro</i>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>-Macrófagos foram obtidos a partir de camundongos normais por lavagem peritoneal, cultivados em placas de 24 poços contendo lamínulas de vidro e infectados com formas amastigotas;</li> <li>Avaliação de efeitos da própolis sobre as promastigotas, amastigotas e culturas de macrófagos de <i>L. amazonenses</i>: Ensaio MTT.</li> </ul>                                                                                                                                                                          |

|                                |                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| De Mendonça et al.2015         | Estudo <i>in vitro</i>                        | HPLC; Teor total de ácido polifenólico e flavonóides; UFLC; Atividade antifúngica contra espécies de <i>Candida</i> : difusão em ágar.                                                                                                                                                                                                                                       |
| Albuquerque-Júnior et al. 2009 | Estudo laboratorial (ratos)                   | -Feridas de forma quadrada foram realizadas nos animais;<br>-Secções histológicas foram coradas em picrosirius;<br>-Avaliação do perfil inflamatório e do processo de epitelização;<br>-Avaliação da deposição de colágeno;<br>-Determinação da contagem de micro-vasos e Perímetro microvascular.                                                                           |
| Lotti et al.2011               | Estudo <i>in vitro</i>                        | -HPLC;<br>-Preparação da membrana plasmática a partir da levedura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> ;<br>-Ensaio de atividade de ATPase;<br>-Efluxo de rodamina por células intactas;<br>-MIC contra <i>S. cerevisiae</i> ;<br>-Acumulação intracelular de rodamina.                                                                                                           |
| Da Silva et al. 2006           | Estudo <i>in vitro</i>                        | - Espectrofotometria na região ultravioleta (UV scanning) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).<br>-Teste de disco difusão em ágar contra <i>C. albicans</i> e <i>S. aureus</i> .                                                                                                                                                                               |
| Moraes 2009                    | Estudo <i>in vitro</i>                        | -Espectrofotometria na região UV-visível, CCDAE-FR CLAE-FR;<br>-Determinação da atividade antiradical (DPPH);<br>-Teor de compostos fenólicos totais e flavonoides totais;<br>-Teste de disco difusão em ágar contra <i>S. aureus</i> .                                                                                                                                      |
| Bezerra 2015                   | Estudo clínico <i>in vitro</i>                | -Coleta de amostras de secreção vaginal de 197 pacientes;<br>-Identificação das espécies: meio de cultura cromogênico CHROMagar <i>candida</i> ;<br>-Teste de disco difusão em Agar contra espécies de <i>Candida</i> .                                                                                                                                                      |
| Pinheiro 2009                  | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (ratos) | -Determinação de flavonoides;<br>-Método DPPH;<br>-Técnica de poços por difusão em ágar contra <i>Helicobacter pylori</i> ;<br>-Avaliação da atividade gastroprotetora: Ratos foram tratados com própolis, cimetidina, omeprazol, propilenoglicol e salina; foram sacrificados, seus estômagos foram retirados e cálculos do índice de lesões ulcerativas, foram realizados. |
| Oldoni 2007                    | Estudo <i>in vitro</i>                        | -Espectrofotometria na região UV-visível, CCD, CLAE-FR, CCDAE-FR, GC-EM;<br>-Teor total de ácido polifenólico e flavonoides;<br>- Atividade antioxidante pela oxidação acoplada do sistema $\beta$ -caroteno/ácido linoleico e DPPH.                                                                                                                                         |

|                   |                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bittencourt 2008  | Estudo <i>in vitro</i>                                      | -Determinação da concentração de flavonoides; Técnica de difusão em disco contra <i>C. albicans</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| De Abreu 2008     | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (ratos e camundongos) | -Modelo de edema de orelha induzido por óleo de cróton em camundongos e o edema de pata induzido por carragenina em ratos;<br><b>Atividade fungicida</b><br>-7 Espécies de <i>Candida sp.</i> de interesse clínico à ação da própolis vermelha e verde, pelo ensaio de inibição em placas de Petri usando discos de papel.                                                                                                                                                                                                                                       |
| Moraes et al.2008 | Estudo <i>in vitro</i>                                      | Extração dos compostos fenólicos de própolis com água destilada e diferentes concentrações de etanol;<br>Extração dos compostos químicos da própolis; CCDAE-FR, CLAE-FR;<br>Antibiograma usando <i>S. aureus</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Alves 2006        | Estudo <i>in vitro</i>                                      | -Teor de flavonoides e fenóis;<br>-Descoloração do sistema $\beta$ -caroteno/ácido linoleico e DPPH usando a rutina como referência;<br>-Método de macrodiluição em caldo, seguida de crescimento em placa, usando cepas de <i>B. subtilis</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Salmonella typhimurium</i> e <i>C. albicans</i> .                                                                                                                                                  |
| Almeida 2009      | Estudo laboratorial (ratos)                                 | -Determinação de flavonoides totais;<br>-Extração de colágeno tipo I e obtenção do filme bioativo de colágeno contendo própolis;<br>-Induções de queimadura e aplicação do biomaterial em ratos;<br>-Sacrifício dos animais e excisão da ferida;<br>-Secções histológicas foram coradas em HE para análise morfológica do infiltrado;<br>-Análise quantitativa da microvasculatura: nº de vasos por campo histológico e perímetro vascular médio;<br>-Determinação do grau de epiteliação;<br>-Análise quantitativa de mastócitos;<br>-Avaliação da fibroplasia. |
| Barreto 2008      | Estudo laboratorial (ratos)                                 | Extratos hidroalcóolicos de própolis vermelha foram incorporados a filmes bioativos, preparados a partir de colágeno I extraído de tendão bovino, e aplicados sobre feridas cirúrgicas padronizadas previamente confeccionadas em dorso de ratos;<br>Os espécimes removidos foram fixados e secções histológicas foram coradas em HE, azul de toluidina e Picrossírius.<br>As variáveis analisadas foram: o padrão inflamatório, o índice de reepitelização, o comportamento da microvasculatura,                                                                |

|                |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                       | população de mastócitos e padrão de colagenização.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Mourão 2013    | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (ratos)         | <p><b>Atividade antioxidante in vitro</b><br/>Atividade antioxidante <i>on-line</i> por CLAE-FR; poder antioxidante de redução do Ferro (método FRAP); método ABTS; capacidade de absorbância de radicais de oxigênio (ORAC);</p> <p><b>Atividade antioxidante in vivo</b><br/>Grupos de animais foram tratados com Acetaminofem, ácido ascórbico, quercetina, própolis (150, 300 e 600 mg/kg); avaliação da função hepática: ALT, AST E GGT; atividade de sequestro do radical superóxido (O<sub>2</sub>) pela enzima Superóxido dismutase na amostra de plasma e fígado; atividade antioxidante <i>on-line</i> por CLAE-FR modificada para amostras de plasma; Western blot para as enzimas superóxido Dismutase e Catalase;</p> <p><b>Histopatologia</b><br/>Análise macroscópica do tecido e coloração HE</p> |
| Corrêa 2011    | Estudo <i>in vitro</i>                                | <p>-Elaboração de filmes com diferentes concentrações de pectina e propilenoglicol;</p> <p>-Avaliação da atividade antifúngica dos filmes contra <i>A. alternata</i> (crescimento micelial).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Cabral 2008    | Estudo <i>in vitro</i>                                | <p>Fracionamento do EEP pela técnica de extração líquido-líquido utilizando os solventes hexano e clorofórmio;</p> <p>Isolamento dos compostos com atividade bacteriana: CLAE;</p> <p>Análises físico-químicas: Espectrofotometria na região UV-visível dos compostos isolados, CCD, CLAE-FR;</p> <p>Identificação química dos compostos isolados: Ressonância magnética nuclear (RMN);</p> <p><b>Atividade antibacteriana</b><br/>-Cepas: <i>S. aureus</i>, <i>S. mutans</i> e <i>A. naeslundii</i>.<br/>-Teste de difusão em ágar, MIC, MBC; atividade antibacteriana pelo método da autobiografia;</p>                                                                                                                                                                                                         |
| Cavendish 2014 | Estudo laboratorial (camundongos)                     | <p><b>Avaliação da atividade antinociceptiva</b><br/>Contorções abdominais induzidas pelo ácido acético nos animais pré-tratados com EHPV, teste da formalina, teste da nocicepção induzida por glutamato, avaliação da atividade motora.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Araújo, 2014   | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (célula humana) | <p>-Caracterização química do EHPV e extrato hidroalcóolico da <i>D. ecastophyllum</i>: CLAE-FR;</p> <p>-Viabilidade <i>in vitro</i> sobre formas promastigotas de <i>L. chagasi</i> e <i>L. amazonensis</i>: avaliação em microplacas de 96 poços adicionados 100 mL dos extratos em meio Schneider e 100 mL da</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                   |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                       | cultura de promastigotas; a absorbância foi lida em leitor de microplacas;<br>- Ensaio de MTT.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Costa 2007                        | Estudo <i>in vitro</i>                | -Cultivo das linhagens de células B16F10, K562, RPMI8226, MRC-5, HL60;<br>-Efeitos citotóxicos das frações de própolis vermelha: ensaio de viabilidade celular foi feito diluindo as células em solução azul de tripan e contadas em câmara de Neubauer;<br>-Avaliação por citometria de fluxo;<br>-Avaliação das fases do ciclo celular e fragmentação do DNA (Iodeto de propídio);<br>-Avaliação de apoptose por fosfatidilserina; IC <sub>50</sub> e capacidade inibitória de proliferação celular.                                                            |
| Nunes 2008                        | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial | -Perfil fitoquímico da própolis através de CCD;<br>-Bioensaio de letalidade sobre <i>A. salina</i> ;<br>-Atividade antioxidante pelo método DPPH;<br>-Atividade antioxidante in vivo em linhagens de <i>S. cerevisiae</i> ;<br>-Atividade antigenotóxica em animais;<br>-Teste de inibição em placa para fungos e leveduras;<br>-Indução de edema de orelha e pata em camundongos;<br>-Desenvolvimento de gel vaginal contendo EEPV.                                                                                                                              |
| Dos Santos                        | Estudo laboratorial (ratos)           | <b>Atividade antioxidante:</b> DPPH;<br><b>Ensaio biológico</b><br>Procedimentos cirúrgicos de Laminectomia e medular em ratos; administração de EHPV no dia da cirurgia e durante 15 dias subsequente; os animais foram submetidos à natação;<br>Teste de comportamento avaliado pela escala de BASSO, BEATTIE e BRESNAHAN;<br><b>Avaliação histológica</b><br>Os animais foram sacrificados e o tecido medular em torno da área cirúrgica foi retirado; coloração de HE para avaliar a densidade de neurônios marcados e o perfil das alterações inflamatórias. |
| Garcia; dos Santos; Felipe, 2011. | Estudo <i>in vitro</i>                | Filtração e liofilização do EEPV;<br><b>Atividade antibacteriana do EEPV</b><br>Cultivo de <i>S. mutans</i> e <i>Lactobacillus casei</i> ;<br>Teste de difusão em ágar;<br>Desenvolvimento de um enxaguatório bucal contendo o extrato de própolis; em seguida, a formulação foi testada utilizando o método de difusão em ágar sangue para <i>S. mutans</i> e ágar MRS para <i>L. casei</i> e a clorexidina como padrão.                                                                                                                                         |
| Souza 2013                        | Estudo laboratorial (ratos)           | -Extração do Colágeno a partir de tendão bovino;                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                        |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                        |                                       | <p>-Modificação do polímero utilizando maltodextrina;</p> <p>-Desenvolvimento de Membranas Bioativas de colágeno, Colágeno modificado e EHPV por casting process (desidratação de uma solução filmogênica);</p> <p>-Confecção das feridas nos animais e tratamento dos animais com membranas de colágeno contendo EHPV;</p> <p>5 animais de cada grupo foram mortos e foi realizada a remoção dos espécimes equivalentes a área cicatricial;</p> <p>-Determinação do Índice de Retração Clínica das Feridas;</p> <p>-Procedimentos Histológicos Histoquímicos: coloração HE e Picrossírius;</p> <p>-Análise Semiquantitativa da Intensidade da Reação Inflamatória (secções coradas em HE);</p> <p>-Análise da Deposição Colagênica (secções coradas em Picrossírius).</p> |
| Dos santos et al. 2015 | Estudo <i>in vitro</i>                | <p>Partição líquido-líquido do extrato com os solventes orgânicos hexano e metanol;</p> <p>Atividade antibacteriana frente aos micro-organismos gram-positivos (<i>S.aureus</i>, <i>Streptococcus agalactiae</i> e <i>Enterococcus spp.</i>) e gram-negativos (<i>E. coli</i>, <i>Klebsiella spp</i>, <i>P. mirabilis</i> e <i>P. aeruginosa</i>) utilizando o Método de difusão Kirby-Bauer modificado.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Bueno-Silva, 2012      | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial | <p>- Fracionamento bioguiado do extrato etanólico da própolis vermelha (EEP);</p> <p>- Identificação e isolamento dos compostos ativos:</p> <p>Análise por espectrometria de massa de alta resolução (Q-TOF-MS / MS) e RMN;</p> <p>Avaliação do potencial anticárie dos compostos ativos utilizando modelos:</p> <p>a) <i>in vitro</i> de inibição de biofilme oral monoespécie nos níveis molecular (Cultura de biofilmes de <i>S. mutans</i>, Purificação de RNAs do biofilme), estrutural e bioquímico;</p> <p>b) de cárie animal submetido a um severo desafio cariogênico;</p> <p>- Avaliação das propriedades anti-inflamatórias do EEP e de seus compostos isolados;</p>                                                                                            |
| Galindo 2007           | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial | <p>-GC-MS;</p> <p>-Ensaio de toxicidade sobre <i>A. salina</i> de acordo com a metodologia proposta por Meyer et al. (1982);</p> <p>-Quantificação de fenóis totais e flavonoides;</p> <p><b>Estudo de cicatrização <i>in vivo</i></b></p> <p>-Foram realizadas queimaduras no dorso de ratos;</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                       |                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- os animais foram tratados com creme à base de extrato de própolis;</li> <li>-Avaliação macroscópica das feridas;</li> <li>-Desenvolvimento de gel da base de EHPV;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Lopez 2014            | Estudo <i>in vitro</i>      | <p>Ensaio do DPPH e ORAC;</p> <p>Determinação de Flavonoides totais;</p> <p>Ensaio <i>in vitro</i> frente a bactérias (Gram-positivas e Gram-negativas) e leveduras, cepas padrão e de isolados clínicos.</p> <p>Método de difusão em ágar pela técnica de poço em camada dupla e MIC.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Bezerra 2016          | Estudo laboratorial (ratos) | <ul style="list-style-type: none"> <li>-CLAE;</li> <li>-Indução de colite química com ácido acético em ratas via IP.</li> <li>-Eutanásia dos animais, exame macroscópico post-mortem e análise microscópica;</li> <li>-Dosagem da mieloperoxidase;</li> <li>-Ensaio antioxidantes: Determinação da Lipoperoxidação; determinação da Atividade da Superóxido Dismutase; determinação da atividade da catalase;</li> <li>-Expressão imunohistoquímica da iNOS.</li> </ul>                                                                                                                   |
| Costa 2013            | Estudo laboratorial (ratos) | <p>Os animais foram tratados com EEP e submetidos ao modelo Isquemia/Reperusão renal-insuficiência renal aguda;</p> <p>Coleta de sangue, urina e tecido;</p> <p>Avaliação da função renal: Dosagem de creatinina plasmática e urinária, <i>clearance</i> de creatinina, dosagem de ureia, dosagem de MDA urinário e no tecido renal, determinação de Glutathione Reduzida (GSH) no tecido renal;</p> <p>Análise histológica: coloração HE e análise morfológica do rim esquerdo;</p> <p>Imunohistoquímica para eNOS e heme-oxigenase pelo método estrepto-avidina-biotina-peroxidase;</p> |
| Aguiar 2015           | Estudo <i>in vitro</i>      | <p>Teor de fenólicos e flavonoides;</p> <p>Sequestro do radical DPPH;</p> <p>Ensaio para inibição da enzima acetilcolinesterase.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Barbosa 2014          | Estudo laboratorial (ratos) | <ul style="list-style-type: none"> <li>-HPLC;</li> <li>-Lesão do nervo ciático (SNI) em ratos e tratamento com EHPV;</li> </ul> <p><b>Avaliação neurológica</b></p> <p>Escala de avaliação locomotora de Bresnahan (BBB); índice de função ciático; desempenho da Caminhada do Feixe; reflexo de retirada; testes de reflexão de correção e colocação.</p>                                                                                                                                                                                                                                |
| Araújo; Marcucci 2011 | Estudo <i>in vitro</i>      | <p>Atividade antimicrobiana da própolis vermelha contra <i>E. faecalis</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Método de diluição em ágar;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                     |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     |                                                       | Estudo da associação de antibiótico com própolis (sinergismo): <i>S. aureus</i> foi utilizada como controle de qualidade da Vancomicina para os procedimentos microbiológicos envolvendo a MIC.                                                                                                                                                                                                                                        |
| De Oliveira 2010    | Estudo laboratorial (ratos)                           | Determinação de flavonoides totais; Extração do colágeno tipo I obtido de tendão bovino e obtenção do filme bioativo de colágeno contendo própolis; indução da Queimadura em ratos e aplicação de biomaterial; Sacrificio dos animais e obtenção dos espécimes; Análise Morfológica do Infiltrado Inflamatório; Determinação do grau de epiteliação; estudo morfológico das fibras colágenas; Análise quantitativa de miofibroblastos. |
| Frozza et al. 2012  | Estudo <i>in vitro</i> e laboratorial (célula humana) | -Espectrometria em massa;<br>-Determinação do teor total de fenóis;<br>-DPPH;<br>-Ensaio SOD e CAT;<br>-Células Hep-2, HeLa e Hek-293 não-tumorais foram cultivadas em DMEM;<br>-Citotoxicidade: Ensaio MTT ensaio clonogênico.                                                                                                                                                                                                        |
| Trusheva et al.2006 | Estudo <i>in vitro</i>                                | -RMN e cromatografia em coluna de sílica gel;<br>-Teste de difusão em ágar com cepas de <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> e <i>C. albicans</i> ;<br>-DPPH.                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Fonte: Autor

#### 4.1 Atividade antimicrobiana

Dos trabalhos aqui analisados, 25 abordaram a atividade antibacteriana da própolis vermelha brasileira. Lopez (2014) observou a ação antimicrobiana de amostras de própolis vermelha dos Estados de Sergipe, Alagoas e Paraíba frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Verificou-se que a amostra de Alagoas apresentou melhor atividade. As amostras de Paraíba também apresentaram boa atividade, mas amostras de Sergipe apresentaram valores de MIC mais elevados para várias bactérias (0,5 mg.mL<sup>-1</sup>), indicando que é necessária uma dose maior desta própolis para inibir o crescimento das bactérias.

A proposta do trabalho de Trusheva et al. (2006) foi isolar três compostos da própolis vermelha Alagoana e testar sua atividade antibacteriana. Os isoflavonóides isoflavona e pterocarpano demonstraram eficácia contra *S. aureus*,

*E. coli* e *C. albicans*. Bueno-Silva (2012) também investigou a atividade antimicrobiana de compostos isolados da própolis vermelha brasileira. O neovestitol apresentou MIC variando de  $<6,25 \mu\text{g} / \text{mL}$  a  $25-50 \mu\text{g} / \text{mL}$  e MBC variando de  $25-50 \mu\text{g} / \text{mL}$  a  $50-100 \mu\text{g} / \text{mL}$ , enquanto vestitol apresentou MIC variando de  $25-50 \mu\text{g} / \text{mL}$  a  $50-100 \mu\text{g} / \text{mL}$  e MBC variando de  $25-50 \mu\text{g} / \text{mL}$  a  $50-100 \mu\text{g} / \text{mL}$  frente as espécies *S. mutans*, *S. sobrinus*, *S. aureus* e *Actinomyces naeslundii*.

Cabral (2008) analisou a ação antibacteriana do extrato etanólico e das frações hexânica e clorofórmica da própolis vermelha Alagoana contra as espécies gram-positivas *S. mutans*, *S. aureus* e *A. naeslundii* e constatou que a atividade antibacteriana se concentrou na fração clorofórmica.

Siqueira (2008) avaliou a eficácia antibacteriana do EHPV produzida em Brejo Grande/SE contra *E. faecalis*, bactéria anaeróbia facultativa comumente encontrada em infecções endodônticas recorrentes, relatando-se boa efetividade antibacteriana em concentrações de 7,5% e 10% quando comparada ao hipoclorito de sódio a 2,5%.

Alencar et al. (2007) demonstraram a atividade antimicrobiana da própolis vermelha contra *S. aureus* ATCC 25923 e *S. mutans* UA159, onde fração clorofórmica se mostrou a mais ativa, com MIC variando de 25 a  $50 \mu\text{g} / \text{mL}$ .

Inui et al. (2014) identificou a quantidade e a atividade antibacteriana dos compostos fenólicos na própolis vermelha brasileira contra *S. aureus*, *B. subtilis* e *P. aeruginosa*, constatando que o composto medicarpina exibiu a atividade antibacteriana mais potente entre todos os compostos ensaiados.

Pinheiro (2009) determinou a atividade antimicrobiana do EHPV da região de Brejo Grande-SE frente ao *H. pylori*, onde halos médios de  $13 \pm 2 \text{ mm}$  foram observados quando foi utilizado extrato à 10%.

Lopez et al. (2015) testaram a atividade antimicrobiana de sete amostras de própolis vermelha brasileira. Observaram que as amostras exibiram melhor atividade contra a maioria das bactérias Gram-negativas, com uma concentração inibitória mínima entre  $6.25 \mu\text{g} / \text{mL}^{-1}$  e  $500 \mu\text{g} / \text{mL}^{-1}$ . Já o trabalho de Junior et al. (2012), mostrou que o extrato etanólico apresentou 100% de atividade antimicrobiana frente a cepas gram-positivas e 62,5% frente a cepas gram-negativas (eficiência em 76,9% das espécies analisadas). A fração acetanólica apresentou atividade antimicrobiana em face dos 100% das espécies

analisadas. Enquanto a fração hexânica apresentou pior desempenho quando comparadas às outras frações, com eficiência em 76,9% das espécies, atividade semelhante ao observado com o extrato bruto.

De acordo com BANKOVA et al. (1999) e MARCUCCI et al. (2001), a própolis exerce maior atividade antibacteriana contra as bactérias Gram positivas, devido aos flavonoides, ácidos e ésteres aromático presentes na resina, os quais atuam sobre a estrutura da parede celular desses microrganismos por meio de um mecanismo de ação ainda não elucidado. Bactérias Gram negativas possuem uma parede celular quimicamente mais complexa e um teor lipídico maior, o que pode explicar essa maior resistência (LUSTOSA et al., 2008; VARGAS et al., 2004).

A própolis é bacteriostática e bactericida, pois seu efeito antibiótico é diretamente proporcional a sua concentração (BANKOVA et al., 1983). As atividades antibacteriana e antifúngica da própolis estão relacionadas principalmente com a flavonona pinocembrina, o flavonol galangina e o éster feniletil do ácido caféico, com uma provável inibição da enzima RNA polimerase bacteriana (UZEL, et al. 2005). Outros constituintes como os flavonóides, o ácido caféico, ácido benzóico, ácido cinâmico, certamente agem na membrana ou parede celular do microrganismo, provocando danos funcionais e estruturais (SCAZZOCCHIO et al. 2005).

## **4.2 Atividade antioxidante**

Patologias cardiovasculares, angiogênese, artrites, câncer, diabetes, enfermidade de Parkinson e Alzheimer estão relacionadas com a oxidação das espécies reativas de oxigênio (ROS), que são formadas nas células a partir das reações bioquímicas e de fatores externos. Um desequilíbrio na formação das ROS gera o acúmulo destas espécies, causando danos aos lipídios, proteínas e DNA, fenômeno conhecido como estresse oxidativo. A propriedade antioxidante da própolis vermelha confere-lhe a neutralização desses radicais livres mediante diferentes mecanismos (LOPEZ et al. 2014).

Sobre a atividade antioxidante da própolis vermelha brasileira foram selecionados dezoito trabalhos. Oldoni (2007) evidenciou a atividade antioxidante do extrato etanólico da própolis vermelha (EPPV) de Alagoas e de

suas frações hexânica (fr-Hex) e clorofórmica (fr-Clo), onde a fr-Hex apresentou maior atividade pelo método DPPH. De Mendonça et al. (2015) remataram por sua vez, que a fração clorofórmica do EEPV de Alagoas apresentou maior atividade de sequestro do radical DPPH quando comparada as frações hexânica e acetanólica.

Cabral et al. (2009) demonstraram que a própolis vermelha do Estado de Alagoas possui alta atividade antioxidante e que as sub frações são mais bioativas que as frações e o extrato etanólico de própolis, demonstrando que a atividade antioxidante não é resultante de um efeito sinérgico entre os vários compostos presentes no extrato bruto.

A fim de testar sua atividade biológica, Trusheva et al. (2006) isolaram três compostos da própolis vermelha Alagoana, dentre estes, a mistura de benzofenonas preniladas, demonstrou atividade antioxidante significativa.

Machado et al. (2016) determinaram a atividade antioxidante *in vitro* (DPPH e ABTS) de amostras de própolis vermelha, verde e marrom. Pelo método ABTS, a melhor atividade antioxidante foi identificada no extrato de própolis vermelha do estado de Sergipe.

Outro trabalho selecionado, foi o de Galindo (2007), o qual evidenciou a capacidade antioxidante do EEPV do Estado de Pernambuco, comprovando que tal capacidade é atribuída ao seu teor de compostos fenólicos. Galindo relata que antioxidantes fenólicos agem como sequestradores de radicais livres e por vezes como quelantes de metais, agindo tanto na etapa de iniciação, como na propagação do processo oxidativo.

#### **4.3 Atividade anticancerígena**

Também é conhecida a atividade anticancerígena da própolis vermelha. Foram selecionadas quatorze pesquisas científicas que abordaram esse assunto. Begnini et al. (2014), investigou os efeitos da própolis vermelha de Sergipe na apoptose e migração potencial em células de câncer de bexiga humanos. Os resultados mostraram que o extrato de própolis apresentou efeito antiproliferativo e citotóxico em células de cancro da bexiga. Além disso concentrações mais baixas de tratamento de própolis vermelha foram eficientes para diminuir a migração de células cancerosas da bexiga *in vitro*.

Nunes et al. (2009) realizaram um bioensaio de toxicidade com própolis vermelha de Pernambuco em *A. salina*, que demonstrou  $DL_{50}$  de 18,9  $\mu\text{g/mL}$ . Este resultado sugere uma atividade antitumoral, devido a  $DL_{50}$  ser menor que 1000  $\mu\text{g/mL}$ , dosagem letal máxima para uma substância ser considerada ativa (MCLAUGHLIN, 1993). Já o trabalho de Kamiya et al. (2012), investigou se o extrato etanólico de própolis vermelha brasileira induz apoptose em células MCF-7 de cancro da mama humanas e fibroblastos humanos. Observaram que o extrato de própolis vermelha brasileira reduziu significativamente a viabilidade das células MCF-7 através da indução da disfunção mitocondrial, atividade da caspase-3 e fragmentação de DNA, mas não afetou aos fibroblastos.

No trabalho de Alencar et al. (2007), o extrato etanólico de própolis vermelha Alagoana mostrou atividade citotóxica *in vitro* contra as células tumorais HeLa com um  $IC_{50}$  de 7,45  $\mu\text{g} / \text{mL}$ . O autor relata que de acordo com as recomendações do National Cancer Institute, EUA, um produto é considerado ativo quando o  $IC_{50}$  é atingido com uma concentração inferior a 4  $\mu\text{g/mL}$ , entretanto, isto é válido para compostos puros.

Machado et al. (2016), realizaram um estudo comparativo da ação citotóxica de diferentes amostras de própolis. Os resultados revelaram que a própolis verde apresentou baixa inibição para as linhagens celulares de tumores estudados. As amostras de própolis marrom e vermelha tiveram o maior potencial citotóxico, com inibição de 75% em pelo menos duas linhagens de células tumorais. A própolis amarela mostrou alta atividade citotóxica apenas contra células tumorais OVCAR-8, mostrando maior especificidade contra carcinoma de ovário.

Li et al. (2008) isolaram 42 compostos fenólicos do extrato metanólico da própolis vermelha da Paraíba, para testar a atividade citotóxica contra seis células de câncer *in vitro*. Entre os compostos testados, a 7-hidroxi-6-metoxiflavavanona exibiu a atividade mais potente contra o melanoma, Carcinoma Pulmonar de Lewis (CPL), adenocarcinoma do pulmão e fibrossarcoma e o mucronulatol contra CPL e adenocarcinoma do pulmão. Estes dados foram comparáveis aos dos fármacos anticancerígenos clinicamente utilizados, 5-fluorouracil e doxorrubicina.

Para Cavalcante (2011), a ação antiproliferativa da própolis em células tumorais pode ter relação direta com o efeito sinérgico dos seus constituintes. O

ácido cafeico fenil éster (CAPE) é um composto isolado da própolis cuja possível ação antitumoral tem sido investigada.

#### **4.4 Atividade anti-inflamatória**

Sobre a ação anti-inflamatória da própolis vermelha foram selecionados quinze trabalhos. Franchin et al. (2016), avaliaram a atividade do neovestitol, um isoflavonoide isolado da própolis vermelha brasileira, na inflamação aguda e crônica. Para a inflamação aguda, descobriram que neovestitol reduz a migração de neutrófilos, rolamento e adesão de leucócitos. Na inflamação crônica, o neovestitol também reduziu o escore clínico e lesões articulares em um modelo de artrite induzida por colágeno. Além disso, o pré-tratamento com neovestitol reduziu os níveis de IL-6.

Corrêa et al. (2016) demonstraram experimentalmente o efeito do extrato da própolis vermelha brasileira sobre a inflamação e cicatrização de feridas em ratos. O grupo tratado com própolis apresentou fechamento mais rápido da ferida, menos neutrófilos por mm<sup>2</sup> e macrófagos no tecido analisado, regulação por diminuição do fator inflamatório PNF-kB, e reduziu a produção das citocinas inflamatórias, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IL-6.

Bezerra et al. (2016) utilizaram o extrato hidroalcoólico de propólis vermelha (EHPV) na colite ulcerativa em modelo de roedor. Os animais tratados com EHPV 10 mg/kg mostraram redução significativas nos níveis de mieloperoxidase-MPO, bem como nos escores macroscópicos e histológicos de dano tecidual e na expressão imuno-histoquímica da iNOS. Estes resultados demonstram que a administração oral do EHPV promoveu atividade antiinflamatória provavelmente relacionada com a via de inibição da iNOS.

Cavendish et al. (2015) demonstraram a atividade significativa do EHPV e seu biomarcador, a formononetina, como antiinflamatórios em camundongos. Os tratamentos EEPV (10 e 30 mg / kg) e formononetina (10 mg/Kg) causaram uma inibição significativa da resposta do edema. Todas as doses de EEPV e formononetina também inibiram a migração de leucócitos induzida por carragenina.

A atividade antiinflamatória da própolis parece estar relacionada com a presença de flavonóides, especialmente galangina. Este flavonoide apresenta

atividade inibitória contra a ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase. Sabe-se também que o ácido fenil éster caféico (CAPE), inibe a liberação de ácido araquidônico da membrana celular, suprimindo as atividades das enzimas COX-1 e COX-2 (BORRELLI et al., 2002). A própolis tem demonstrado ação antiinflamatória ainda, por ativar a glândula timo, auxiliando o sistema imune pela promoção da atividade fagocítica e estimulando a imunidade celular (KOSALEC et al., 2005).

#### **4.5 Atividade cicatrizante**

Em relação à atividade cicatrizante da própolis vermelha foram selecionados oito trabalhos. Albuquerque-Júnior et al. (2009), investigaram o efeito do EHPV de Sergipe- **G3** incorporada em matrizes filmogênicas de colágeno tipo I bovino sobre a cicatrização por segunda intenção em ratos. Os autores observaram que **G3** apresentou mudança do perfil inflamatório agudo para crônico, melhor epitelização, e substituição de fibras de colágeno Tipo III pelo do tipo I, aprimorando o processo de reparo.

Almeida (2012) comparou a ação cicatrizante dos extratos hidroalcóolicos de própolis verde e vermelha incorporados à filmes de colágeno em queimaduras dérmicas em ratos, e constatou que a variedade vermelha proporcionou os melhores resultados.

Outro trabalho selecionado foi o de Souza (2013), o qual avaliou a atividade cicatrizante de membrana de colágeno contendo EHPV em roedores. Notou-se que CMP- (colágeno modificado contendo EHPV) apresentou menor tensão, permeabilidade e índice de intumescimento do que o grupo C- (colágeno puro). CMP promoveu aumento do índice de retração clínica das feridas em 3, 14 e 21 dias comparado com CTR- feridas sem cobertura (controle) e promoveu desenvolvimento precoce do tecido de granulação e formação de apêndices cutâneos, bem como uma melhor organização da deposição de colágeno. O autor relata que existe uma correlação entre as propriedades de regeneração tecidual como cicatrização de feridas, com a atividade antioxidante da própolis.

#### **4.6 Atividade antifúngica**

Foram selecionados oito trabalhos científicos abordando a ação antifúngica da própolis vermelha. Bezerra (2015), realizou um estudo clínico in vitro da própolis vermelha brasileira com amostras de secreção vaginal coletadas de 197 pacientes onde foram identificadas as espécies *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e outras espécies não identificadas pelo meio de cultura. A ação antifúngica foi verificada em quatro concentrações diferentes: 25%, 50%, 75% e 100%. Os resultados dessa pesquisa apontam que houve ação antifúngica do extrato etanólico de própolis (EEP), uma vez que ocorreu inibição em 81,25% das amostras analisadas. A concentração de própolis a 25% demonstrou ser a mais efetiva, porém, nas demais concentrações também se observou ação antifúngica.

Nunes (2008), testou a sensibilidade de sete espécies do gênero *Cândida* à própolis vermelha e da própolis verde. Observou-se pelo menos uma discreta inibição para a maioria das cepas, com atividade mais efetiva para o EHPV.

De Mendonça et al. (2015), também evidenciaram a ação fungicida do EHPV de Sergipe contra diferentes espécies de *Candida* (*C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. glabrata*).

#### **4.7 Atividade antileishmania**

Também é relatado na literatura sobre a ação leishmanicida da própolis vermelha brasileira. Foram selecionados dois trabalhos abordando este assunto. Ayres, Marcucci e Giorgio (2007), avaliaram o efeito do EEPV e de própolis verde sobre formas promastigotas, amastigotas e macrófagos murinos infectados com *Leishmania amazonensis*. Constataram que todas as amostras de EEP foram capazes de reduzir a porcentagem de macrófagos, mas o EEPV coletado no Estado de Alagoas e contendo alta concentração de compostos prenilados e benzofenonas (MARCUCCI; BANKOVA, 1999; MARCUCCI et al., 2001), mostrou-se o mais ativo. Contudo o mesmo não apresentou toxicidade sobre as formas promastigotas e amastigotas. Os autores observaram que concentrações de 6 µg/mL do EEPV reduziram em 84,5% o nível de infecção e em concentrações maiores nenhum macrófago foi encontrado infectado, sugerindo que a própolis intensifica o mecanismo de ativação de macrófagos levando a morte de *L. amazonensis*.

A proposta de Gomes Do Nascimento et al. (2016), foi avaliar a atividade citotóxica de nanopartículas poliméricas carregadas com extrato de própolis vermelha brasileira para terapia antileishmania. O extrato etanólico de própolis (EEP) e as nanopartículas de extrato de própolis vermelha - NRPE apresentaram atividade antileishmania comprovada por valores de IC<sub>50</sub>. O EEP mostrou um IC<sub>50</sub> de 38 µg / mL e amostras de NRPE mostraram um IC<sub>50</sub> de 31.3 µg/mL (NRPE A1), 47.2 µg/mL (NRPE A2), 154.2µg/mL (NRPE A3) e 193.2 µg/mL (NRPE A4). Com isso, os autores concluíram que as composições de nanopartículas carregadas com EEP mantiveram uma atividade antileishmania semelhante ao EEP.

Segundo Oda et al. (2011), os mecanismos pelos quais o extrato de própolis exerce seu efeito leishmanicida *in vivo* não estão elucidados. Parece ser atribuído, pelo menos em parte, à ativação de macrófagos. Os autores relatam que os macrófagos estão envolvidos em muitas funções, como fagocitose, liberação de enzimas, geração de radicais livres e mediadores de processos inflamatórios.

#### **4.8 Atividade neuroprotetora**

Não existem muitos relatos sobre a atividade neuronal da própolis vermelha brasileira. BARBOSA 2014, avaliou os efeitos da administração oral do EHPV sobre a recuperação funcional, após lesão do nervo ciático em ratos. Os resultados dos grupos tratados com o EHPV foram comparados aos encontrados no grupo tratado com Ibuprofeno, o qual apresenta efeitos regenerativos sobre o nervo periférico lesionado. Os resultados apontam para um efeito de plasticidade, provavelmente devido ao efeito da formononetina quantificada através da cromatografia e descrita na literatura como agente neuroprotetor (SUN et al., 2012). O EHPV induziu à recuperação do nervo ciático, mostrando efeitos melhores que as drogas anti-inflamatórias convencionais utilizadas no tratamento de lesão do nervo ciático.

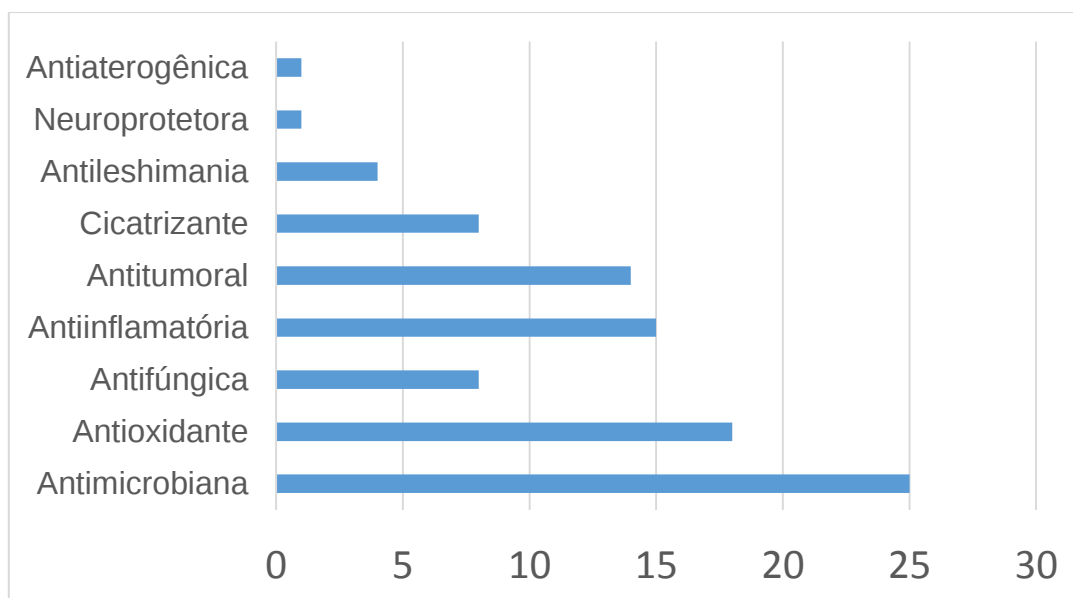
#### **4.9 Atividade antiaterogênica**

Outro potencial da própolis vermelha que tem sido pouco estudado é o seu efeito antiaterogênico. LIO et al. 2012, estudaram os efeitos de EEPV na expressão de ABCA1 e o efluxo de colesterol em macrófagos. Constataram que o EEPV promove o efluxo de colesterol em macrófagos mediado por ApoA-I através do aumento da expressão de ABCA1 pela indução de PPAR / LXR, sugerindo que o EEPV pode regular a transcrição de ABCA1 pelo aumento da atividade transcricional LXR. Neste mesmo artigo, constatou-se que a formononetina aumenta a transcrição de LXR, representando um dos principais constituintes da própolis vermelha envolvidos na atividade do ABCA1. O colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e a apolipoproteína A-I (ApoA-I), pode promover o efluxo de colesterol e mediar o transporte de colesterol para o catabolismo do fígado (FIELDING E FIELDING 1995; PANAGOTOPULOS et al., 2002) reduzindo a progressão da lesão aterosclerótica (CHOUDHURY et al., 2004). O transportador ATP A1 (ABCA1) é um transportador de membrana que contribui diretamente para a biogênese de lipoproteína de alta densidade (HDL) regulando o efluxo celular do colesterol (SCHMITZ et al. 1999).

Os gráficos a seguir ilustram os resultados obtidos na pesquisa sistemática dentro dos critérios de inclusão e exclusão utilizados e foram obtidos através do software Microsoft Excel (2013).

Na figura 1, que apresenta o número de trabalhos encontrados para cada indicação terapêutica, é notório a prevalência de trabalhos que registram a atividade antimicrobiana da própolis vermelha brasileira. Ainda neste gráfico, chama atenção, apesar de poucos trabalhos encontrados, a presença das atividades neuroprotetora e antiaterogênica, indicando a necessidade e oportunidade de explorar estas áreas menos citadas na literatura.

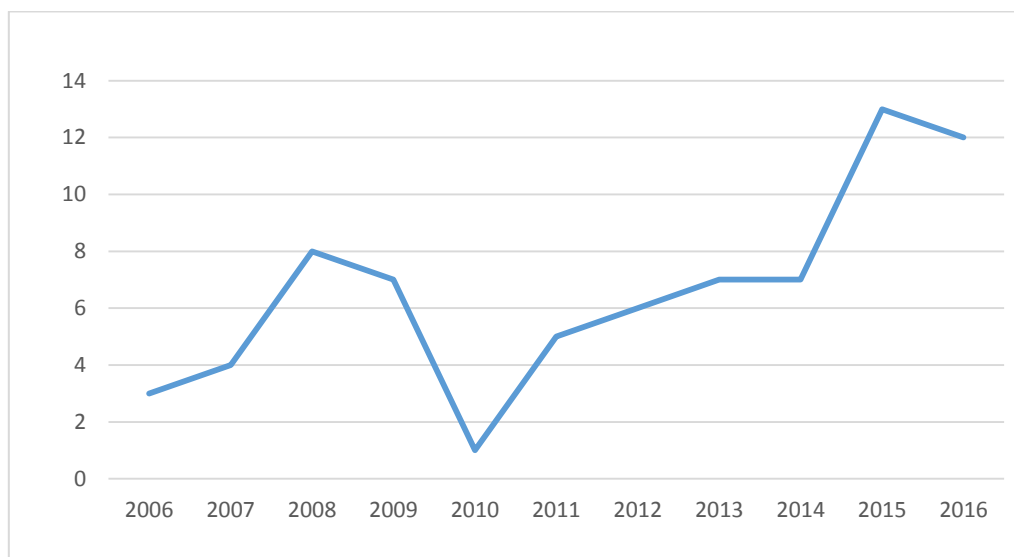
**Figura 1-** Atividades farmacológicas da própolis vermelha em função do nº de trabalhos científicos.



Fonte: Autor

Os dados contidos na figura 2, denotam a importância que vem sendo dedicada a pesquisas de atividades terapêuticas com o uso da própolis vermelha, nos últimos 10 anos. Este achado não só demonstra o crescimento de pesquisas nesta área como também, assinala que se trata de um assunto em constante descoberta. Ainda vale ressaltar que, apesar do declínio de publicações entre o ano de 2015 e 2016, o número de publicações se manteve em um limiar alto, comparado aos anos anteriores.

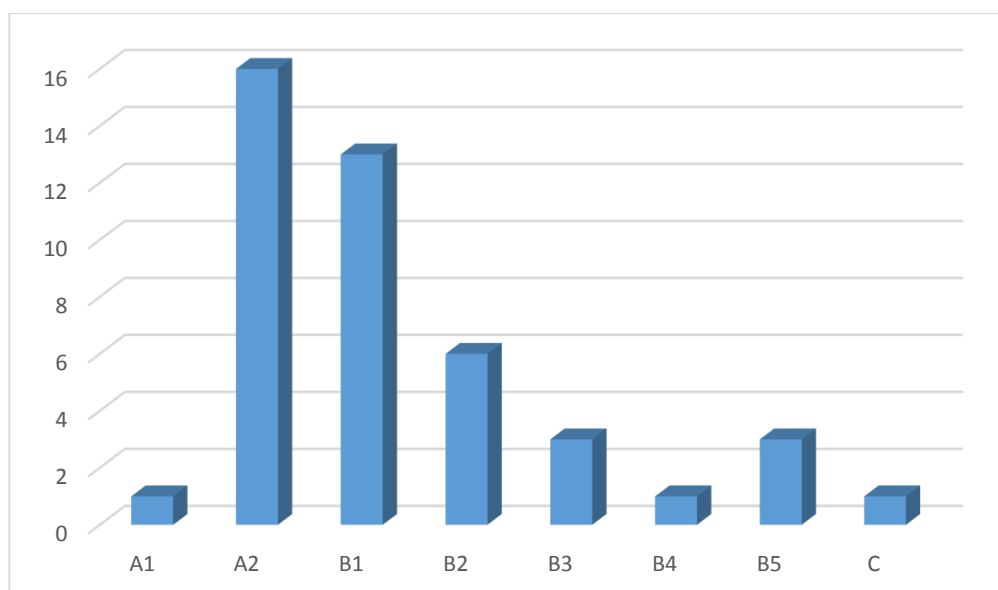
**Figura 2-** Número de pesquisas científicas sobre a própolis vermelha em função do ano.



Fonte: Autor

A figura 3 refere-se à qualidade de artigos científicos publicados em periódicos e demonstra o predomínio de publicações com classificações A2 e B1, evidenciando uma maior confiabilidade nos elementos apresentados nesta pesquisa sistemática.

**Figura 3-** Número de publicações em função da Classificação QUALIS – CAPES.



Fonte: Autor

## **5.0 CONCLUSÃO**

Os vários resultados comprovados por trabalhos científicos mostram o potencial da própolis vermelha brasileira para diversos usos e aplicações farmacológicas e confirma na pesquisa realizada, a sua eficácia, principalmente como antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória. Foram encontrados poucos trabalhos abordando as atividades neuroprotetora e antiaterogênica da própolis vermelha. A literatura revela que são necessários mais estudos sobre sua farmacodinâmica e toxicidade. A avaliação da qualidade dos artigos científicos selecionados na presente pesquisa demonstra o predomínio de publicações com classificações Qualis A2 e B1, evidenciando uma maior confiabilidade nos elementos apresentados nesta pesquisa sistemática.

## REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R.L.C. et al. Effect of bovine type-I collagen-based films containing red propolis on dermal wound healing in rodent model. **International Journal of Morphology**, v. 27, n. 4, p. 1105-1110, 2009.

ALENCAR, S. M. et al. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: Red propolis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 2, p. 278-283, 2007.

AYRES, D. C.; MARCUCCI, M. C.; GIORGIO, S. Effects of Brazilian propolis on *Leishmania amazonensis*. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 2, p. 215-220, 2007.

BANKOVA, V.; POPOV, S. MAREKOV, N.L. A study on flavonoids of propolis. **Journal of Natural Products**, v. 46, n. 4, p. 471-474, 1983.

BEZERRA, G.B. et al. Hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis exerts protective effects on acetic acid-induced ulcerative colitis in a rodent model. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 85, p. 687-696, 2016.

BARBOSA, R. A. **EFEITO NEUROPROTETOR DO EXTRATO HIDROETANÓLICO DE PRÓPOLIS VERMELHA APÓS LESÃO DE NERVO CIÁTICO EM RATOS**. 2014. 78 f. Dissertação (Mestrado em saúde e ambiente) – Universidade Tiradentes, Aracaju, 2014.

BATISTA, L. L. V. et al. Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha tópico na reparação de feridas em ratos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v. 39, n. 6, p. 515-520, 2012.

BEGNINI, K. R. et al. Brazilian red propolis induces apoptosis-like cell death and decreases migration potential in bladder cancer cells. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 1-13, 2014.

BEZERRA, K. K. S. **LEVEDURAS VAGINAIS E AÇÃO ANTIFÚNGICA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS VERMELHA**. 2015. 44 f. Dissertação (Mestrado em Sistemas Agroindustriais) – Universidade Federal de Campina Grande, Pombal, PB, 2015.

BORRELLI, F. et al. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. **Fitoterapia**, v. 73, n. 1, p. S53-S63, 2002.

BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. **Food and Chemical Toxicology**, v. 36, n. 4, p. 347-363, 1998.

BUENO-SILVA, B. et al. The effect of seasons on Brazilian red propolis and its botanical source: chemical composition and antibacterial activity. **Natural Product Research**, v. 31, n. 11, p. 1-7, 2017.

CABRAL, I. S. R. **Isolamento e identificação de compostos com atividade antibacteriana da própolis vermelha brasileira**. 2008. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos) - Universidade de São Paulo, Piracicaba, SP, 2008.

CABRAL, I.S.R. et al. Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira, **Quim. Nova**, v. 32, n. 6, p. 1523-1527, 2009.

CASTALDO, S.; CAPASSO, F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia**, v. 73, n. SUPPL. 1, p. S1-S6, 2002.

CAVALCANTE, D. R. R. **Efeito quimiopreventivo de variedades de própolis brasileira sobre a carcinogênese oral experimentalmente induzida**. 2011. 87 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Tiradentes, Aracaju, 2011.

CAVENDISH, R. L. et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents. **Journal of ethnopharmacology**, v. 173, p. 127-133, 2015.

CHOUDHURY, R.P. et al. High-density lipoproteins retard the progression of atherosclerosis and favorably remodel lesions without suppressing indices of inflammation or oxidation. **Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology**, v. 24, n. 10, p. 1904-1909, 2004.

CORRÊA, F. R. S. et al. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 86, p. 162-171, 2016.

DAUGSCH, A. et al. Brazilian red propolis - Chemical composition and botanical origin. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 4, p. 435–441, 2007.

DA SILVA FROZZA, C. O. et al. Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. **Food and Chemical Toxicology**, v. 52, p. 137-142, 2013.

DE ALMEIDA, E. B. et al. The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 147, n. 2, p. 419-425, 2013.

DE MENDONÇA, I. C. G. et al. Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, p. 357, 2015.

ENDLER, A. L.; OLIVEIRA, S. C.; AMORIM, C. A. Teste de eficácia da própolis no combate a bactérias patogênicas das vias respiratórias. **Health (San Francisco)**, v. 9, n. 2, p. 17-20, 2003.

FIELDING, C.J., FIELDING, P.E. Molecular physiology of reverse cholesterol transport. **Journal of lipid research**, v. 36, n. 2, p. 211-228, 1995.

FRANCHI, G. C. et al. Comparison of effects of the ethanolic extracts of brazilian propolis on human leukemic cells as assessed with the MTT assay. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 6, 2011.

FRANCHIN, M. et al. Neovestitol, an isoflavonoid isolated from Brazilian red propolis, reduces acute and chronic inflammation: involvement of nitric oxide and IL-6. **Scientific Reports**, v. 6, p. 36401, 2016.

FUNARI, C. S. D. **Análise de própolis da Serra do Japi, determinação de sua origem botânica e avaliação de sua contribuição em processos de cicatrização**. 2005, 138 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de São Paulo, São Paulo. 2005.

GALINDO, A. B. **Caracterização do extrato de própolis vermelha, avaliação de suas propriedades biológicas e desenvolvimento de gel à base do**

**extrato**. 2007. 86 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2007.

GHISALBERTI, E.L. Propolis: a review. **Bee World**, Benson, vol. 60, n.2, p. 59-84, 1979.

GOMES DO NASCIMENTO, T. et al. Polymeric Nanoparticles of Brazilian Red Propolis Extract: Preparation, Characterization, Antioxidant and Leishmanicidal Activity. **Nanoscale Research Letters**, v. 11, n. 301, p. 1-16, 2016.

IOIRISH, N.; **As Abelhas: Farmacêuticas com Asas**, Editora Mir: Moscou, p. 228, 1982.

INUI, S. et al. Identification of the phenolic compounds contributing to antibacterial activity in ethanol extracts of Brazilian red propolis. **Natural product research**, v. 28, n. 16, p. 1293-1296, 2014.

JUNIOR, W. B. et al. Atividade antimicrobiana de frações da própolis vermelha de Alagoas, Brasil. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 33, n. 1, p. 3-10, 2012.

KAMIYA, T. et al. Ethanol Extract of Brazilian Red Propolis Induces Apoptosis in. **J. Agric. Food Chem.**, v. 60, p. 11065–11070, 2012.

KOSALEC, I. et al. Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis products. **Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia)**, v. 55, n. 4, p. 423-430, 2005.

LI, F. et al. Cytotoxic constituents from Brazilian red propolis and their structure-activity relationship. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 10, p. 5434–5440, 2008.

LIO, A. et al. Ethanolic extracts of Brazilian red propolis promote adipocyte differentiation through PPAR $\gamma$  activation. **Phytomedicine**, v. 17, n. 12, p. 974-979, 2010.

LIO, A. et al. Ethanolic extracts of Brazilian red propolis increase ABCA1 expression and promote cholesterol efflux from THP-1 macrophages. **Phytomedicine**, v. 19, n. 5, p. 383-388, 2012.

LOPEZ, B.G.C. **Análise da composição de amostras de própolis vermelha do Brasil por espectrometria de massas com ionização por eletrospray e cromatografia líquida de ultra-eficiência (uhplc-esi-ms) e avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana.** 2014. 97 f. Dissertação (Mestrado em Ciência de fármacos, medicamentos e insumos para a saúde) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, 2014.

LUSTOSA, S. R. et al. Propolis: Atualizações sobre a química e a farmacologia. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 3, p. 447-454, 2008.

MCLAUGHLIN, J. L; CHANG, C. J; SMITH, D. L. **Human Medicinal Agents from Plants.** Kinghorn, A.D. & Balandrin, M.F. (eds). Symposium Series 534. American Chemical Society, Washington, D.C. p. 112-137, 1993.

MACHADO, B. A. S. et al. Chemical composition and biological activity of extracts obtained by supercritical extraction and ethanolic extraction of brown, green and red propolis derived from different geographic regions in Brazil. **PLoS ONE**, v. 11, n. 1, p. 1-27, 2016.

MARCUCCI, M. C.; DE CAMARGO, F. A.; LOPES, C. M. A. Identification of amino acids in Brazilian propolis. **Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences**, v. 51, n. 1-2, p. 11-14, 1996.

MARCUCCI M. C.; BANKOVA, V. Chemical composition, plant origin and biological activity of Brazilian propolis. **Current Topics in Phytochemistry**. v. 2, n. 2, p. 115-123, 1999.

MARCUCCI, M. C. et al. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 74, n. 2, p. 105-112, 2001.

MENDONÇA, L. S. DE. et al. Chemical markers and antifungal activity of red propolis from Sergipe, Brazil. **Food Science and Technology (Campinas)**, v. 35, n. 2, p. 291-298, 2015.

MOURAO, L. R. M. **Estudo In vivo da atividade antioxidante da própolis vermelha brasileira.** 2013. 94 f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Piracicaba, SP, 2013.

NUNES, L. C. C. **PRÓPOLIS VERMELHA DO LITORAL DE PERNAMBUCO: Caracterização, Atividade Biológica e Proposta de Gel Vaginal**. 2008. 125 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2008.

NUNES, L. C. C. et al. Variabilidade sazonal dos constituintes da própolis vermelha e bioatividade em *Artemia salina*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 19, n. 2 B, p. 524-529, 2009.

ODA, J. M. M. et al. Ação do extrato de própolis nas Leishmaniose. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 32, n. 1, p. 111-121, 2011.

OLDONI, T. L. C. **Isolamento e identificação de compostos com atividade antioxidante de uma nova variedade de própolis brasileira produzida por abelhas da espécie *Apis mellifera***. 2007. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Piracicaba, SP, 2007.

OLDONI, T. L. C. et al. Isolation and analysis of bioactive isoflavonoids and chalcone from a new type of Brazilian propolis. **Separation and purification technology**, v. 77, n. 2, p. 208-213, 2011.

DA SILVA, R. O. **Avaliação da toxicidade aguda e subaguda do extrato hidroalcóolico da própolis vermelha**. 2015. 79 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Tiradentes, Aracaju, 2015.

PANAGOTOPULOS, S. E. et al. The role of apolipoprotein A-I helix 10 in apolipoprotein-mediated cholesterol efflux via the ATP-binding cassette transporter ABCA1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 277, n. 42, p. 39477-39484, 2002.

PARK, Y. K.; IKEGAKI, M.; ABREU, J. A. S. & ALCICI, N. M. F. Estudo da preparação dos extratos de própolis e suas aplicações. **Revista Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.18, p. 313-318, 1988.

PEREIRA, A. D. S.; SEIXAS, F. R. M. S.; DE AQUINO NETO, F. R. Própolis: 100 Anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 321-326, 2002.

PEREIRA, D. S. et al. Histórico e principais usos da própolis apícola. **Agropecuária Científica no Semi-árido**, v. 11, n. 2, p. 1-21, 2015.

PICCINELLI, A. L. et al. Cuban and Brazilian red propolis: Botanical origin and comparative analysis by high-performance liquid chromatography-photodiode array detection/ electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 59, n. 12, p. 6484-6491, 2011.

PINHEIRO, M.S. **Avaliação da atividade antimicrobiana e citoprotetora gástrica dos extratos de mangaba, caju e própolis vermelha**. 2009. 70 f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente) - Universidade Tiradentes, Aracaju, 2009.

PINHEIRO, K. S. et al. Modulatory activity of brazilian red propolis on chemically induced dermal carcinogenesis. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 29, n. 2, p. 111-117, 2014.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista Brasileira de Fisioterapia**, v. 11, n. 1, p. 83-89, 2007.

SCAZZOCCHIO F, et al. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. **Microbiology**, v. 161, n.4. p. 327-333, 2005.

SCHMITZ, G., et al. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) in macrophages: a dual function in inflammation and lipid metabolism? **Pathobiology**, v.67, p.236-240, 1999.

SFORCIN, J.M. et al. Seasonal effect of Brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. **Journal of Venomous Animals and Toxins**, v. 7, p. 139-144, 2001.

SILVA, B. B. et al. Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 3, p. 313-316, 2007.

SILVA, B. B. **Avaliação das atividades antibacteriana, anticárie e antiinflamatória dos compostos isolados da própolis vermelha**. 2012. 80 f. Tese (Doutorado em Farmacologia, Anestesiologia e Terapêutica) - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2012.

SIMÕES, C. C.; DE ARAÚJO, D. B.; DE ARAÚJO, R. P. C. Estudo in vitro e ex vivo da ação de diferentes concentrações de extratos de própolis frente aos

microrganismos presentes na saliva de humanos. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 1, p. 84-89, 2008.

SIQUEIRA, A. B. S. et al. Trichophyton species susceptibility to green and red propolis from Brazil. **Applied Microbiology**, v. 48, n.1, p. 90-96, 2008.

SOUZA, I. C. L. et al. Effect of the maltodextrin-induced chemical reticulation on the physical properties and healing potential of collagen-based membranes containing Brazilian red propolis extract. **International Journal of Medicine and Medical Sciences**, v. 5, n. 12, p. 514-524, 2013.

SUN, M. et al. Formononetin protects neurons against hypoxia-induced cytotoxicity through upregulation of ADAM10 and sA $\beta$ PP $\alpha$ . **Journal of Alzheimers Diseases**, v. 28, n. 4, p.795-808, 2012.

TRUSHEVA, B. et al. Bioactive constituents of Brazilian red propolis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 3, n. 2, p. 249-254, 2006.

UZEL, A. et al. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. **Microbiol Research**, v.160, n.2, p. 189-195, 2005.

VARGAS, A. C. DE et al. Atividade antimicrobiana “*in vitro*” de extrato alcóolico de própolis. **Ciência Rural, Santa Maria**, v. 34, p. 159-163, 2004.

WOISKY, R. G.; GIESBRECHT, A. M.; SALATINO, A. Atividade antibacteriana de uma formulação preparada a partir de própolis de *Apis mellifera* L. **Rev. Farm. Bioquím. Univ.S. Paulo**, v. 30, n. 1, p. 19-21, 1994.