UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FRANCISCA MARIA DOS SANTOS

PRÓPOLIS VERMELHA E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

MACEIÓ – AL

2022

FRANCISCA MARIA DOS SANTOS

PRÓPOLIS VERMELHA E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutica.

Orientadora: Profª Drª Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.

MACEIÓ – AL

2022

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

S237p Santos, Francisca Maria dos.
Própolis vermelha e suas atividades biológicas: uma revisão da literatura Francisca Maria dos Santos, Maceió – 2022.
53 f. : il.

Orientadora: Êurica Adélia Nogueira Ribeiro.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Ciências Farmacêuticas, Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 45-53.

1. Própolis vermelha. 2. Própolis vermelha – Atividade biológica. 3. Própolis vermelha – Composição química. I. Título.

CDU: 615.322

FRANCISCA MARIA DOS SANTOS

PRÓPOLIS VERMELHA E SUAS ATIVIDADES BIOLÓGICAS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao corpo docente do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas como requisito parcial para a obtenção do título de Farmacêutica.

Profª Drª Êurica Adélia Nogueira Ribeiro, ICF (Orientadora)

Banca Examinadora:

Prof. Dr. José Rui Machado Reys

Prof. Dr. Alfredo Dias de Oliveira Filho

Aos meus pais, Valdeci Maria e João Teodoro *(in memoriam)*, minhas irmãsValdenir, Maria Lúcia, Eliane e Lucilene. Sempre acreditaram em mim, sempre estiveram comigo me incentivando, especialmente aqueles que guardo eternamente em meu coração.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, quero agradecer a Deus por conseguir consquistar tudo que venho conquistando ao longo da minha vida, graças a Ele não desisti e pela minha fé, continuarei.

Agradeço imensamente a minha mãe, Valdeci e ao meu pai João, foram fundamentais na minha vida, são meus exemplos de dedicação, honestidade, perseverança e muita humildade. Das orações e preocupações da minha mãe durante todo esse tempo (não só da faculdade) e por mais que painho esteja longe, sei que lá de cima, ele está muito feliz, assim como eu estou, por conseguir estar fechando mais um ciclo da minha vida.

As minhas irmãs, Fá, Lúcia, Lia e Lulu, aos meus sobrinhos, Vitor, João, Miguel e Leonardo, aos meus cunhados, Dernerval e Rômulo, vocês também são responsáveis por essa realização, cada um colaborou em cada tijolinho.

Aos meus amigos/as os quais tive honra de dividir momentos de alegrias e tristezas, aos meus queridos do ensino médio, os quais sei que posso confiar de olhos fechados, aos queridos que descobri ao chegar na faculdade, aos tantos outros que fiz amizades no caminho durante os perrengues da UFAL.

A minha Orientadora, Professora Êurica, por me acolher em seu laboratório por um curto período, sou muito grata pela paciência que teve e tem comigo, por ser tão compreensiva, humilde e sensata.

Agradecimentos a todos os professores do tão querido ICF, aos professores do ICBS e IQB que fizeram com que esse ciclo pudesse progredir.

Agradeço a banca por aceitar o convite e poder estar presente neste momento.

É uma honra poder finalizar mais uma etapa da minha vida com pessoas que se fizeram presente e são os melhores exemplos que posso levar tanto na vida pessoal quanto profissionalmente, então

Meu muito obrigada, a todos vocês! ♥

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”

(Marthin Luther King)

RESUMO

O uso dos produtos naturais como alternativa terapêutica para prevenção e tratamento adjuvante de diversas doenças tem crescido significativamente no mundo. A própolis é um destes produtos naturais. Ela é um material resinoso, produzido por abelhas e sua principal função na colmeia é manter o ambiente organizado e livre de microrganismos. E apresenta diversas atividades biológicas devido sua complexa composição química. Dentre as elas, podemos destacar a própolis vermelha Brasileira (PVB), que é classificada como o 13º tipode própolis, tem coloração avermelhada, sendo encontrada nas regiões do litoral Nordeste Brasileiro. A PVB tem despertado interesse por suas atividades biológicas e diversos constituintes químicos ainda não encontrados em outros tipos de própolis. Neste contexto, o objetivo deste estudode revisão é conhecer os compostos químicos e as propriedades biológicas induzidas pela PVB. A pesquisa foi realizada através de consulta em artigos científicos nacionais e internacionais, dissertações, monografias e teses a partir de bancos de dados como: Pub Med, Scielo e Google Acadêmico, sendo selecionados artigos com abordagem do assunto utilizando alguns critérios de inclusão, exclusão, dados extraídos e desfecho. A PVB é caracterizada por ser rica em flavonóides, compostos fenólicos, terpenos e seus derivados. Os três principais biomarcadores da PVB são: formononetina, vestitol e neovestitol. Outros constituíntes químicos que também são encontrados: medicarpina, liquiritigenina, gutiferona E e 7-O-metilvestitol. As principais atividades biológicas relacionadas a PVB são: antibacteriana com ação bactericida e bacteriostática, antioxidante, citotóxica, antiparasitária, antifúngica, cardiovascular, anti-inflamatória e outras atividades como gastroprotetora, antialégica, cicatrizantes e anticariogênica. Podemos concluir que a PVB apresenta diversas atividades biológicas, porém algumas delas ainda são pouco esclarecidas na literatura.

Palavras Chave: Própolis Vermelha; Atividades biológicas da Própolis Vermelha.

ABSTRACT

The usage of natural products as a therapeutic alternative for the prevention and adjuvant treatment of various diseases has increased significantly all over the world. Propolis is one of these natural products. It is a resin-like material, produced by bees, and its main function in the hive is to keep the ambience organized and free from microorganisms. And it shows many biological activities due to its complex chemical composition. Among them, we can mention the Brazilian Red Propolis (BRP), which is classified as the 13th type of propolis, has a reddish color and is found in the coast of Brazilian Northeast. BRP has aroused interests due to its biological activities and various composes yet not found in other types of propolis. Therefore, the goal of this revision study is to know the chemical components and the biological qualities induced by BRP. This research was made through consultation of national and international scientific papers, dissertations, monographies and thesis, from databases such as: Pub Med, Scielo and Google Scholar, and selecting papers that approach the subject following certain inclusion and exclusion criteria, extracted data and conclusion. BRP is distinguished for being rich in flavonoids, phenolic components, terpenes and its derivatives. The three main biomarkers of BRP are: formonentine, vestitol and neovestitol. Other chemical components that can also be found: medicarpine, liquiritigenin, glutiferone E and 7-O-metilvestitol. The main biological activities related to BRP are: anti-bacterial with bactericidal and bacteriostatic action, antioxidant, cytotoxic, antiparasitic, antifungic, cardiovascular, anti-inflammatory and other activities such as gastroprotective, anti-allergic, healing and anticariogenic. In conclusion, BRP presents various biological activities, although some of them still lack clarification in the literature.

Keywords: Red Propolis; Biological activities of Red Propolis.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

D. ecastophylum – Dalbergia ecastophylum

B. dracunculifolia – Baccharis dracunculifolia

B. erioclada – Baccharis erioclada

PVB – Própolis Vermelha Brasileira

RS – Rio Grande do Sul

PR – Paraná

BA – Bahia

PE – Pernambuco

CE – Ceará

PI – Piauí

SP – São Paulo

AL – Alagoas

CI_{50}– Concentração Inibitória Média

µg/mL – Micrograma por Mililitros (Unidade de Medida)

CIM – Concentração Inibitória Mínima

ATP – Trifosfato de Adenosina

HCT116 – Carcinoma de Colorretal Humano

PC3 – Carcinoma de Prótata

OMS – Organização Mundial da Saúde

HAS – Hipertensão Arterial Sustentada

IAM – Infarto Agudo do Miocárdio

TNF-α – Interferon-alfa

T. cruzi – Trypanosoma cruzi

L.(v.) *braziliensis – Leishmania* vianna *braziliensis*

L. amazonensis – Leishmania amazonensis

M. pachydermatis – Malassezia pachydermatis

T. rubrum – Trichophyton rubrum

C. glabrata – Candida glabrata

C. albicans – Candida albicans

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Abelhas *Apis mellifera* africanizada.

Figura 2. Extratos etanólicos dos 12 tipos de própolis Brasileira.

Figura 3. Ácido para-cumárico, marcador químico extraído da própolis verde.

Figura 4. Artepilina C, marcador químico da própolis verde.

Figura 5. Bacarina, marcador químico extraído da própolis verde e das folhas de *B. dracunculifolia*.

Figura 6. Abelhas *Apis Mellifera* coletando exsudato vermelho de *D. ecastaphylum*.

Figura 7. Estrutura química da isoflavona formononetina, marcador da PVB.

Figura 8. Estutura química da isoflavana vestitol, marcador químico da PVB.

Figura 9. Estrutura química do neovestitol, marcador químico da PVB.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Substâncias para a quantificação das atividades biológicas.

Gráfico 2. Atividades biológicas da PVB.

Gráfico 3. Tipos de animais experimentais utilizados.

Gráfico 4. Abordagem dos estudos na avaliação experimental.

Gráfico 5. Tipos de microrganismos utilizados.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação das própolis Brasileiras de acordo com a origem e a composição química.

Tabela 2. Ensaios farmacológicos da PVB relacionado a abordagem experimental.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 15

2. OBJETIVOS 17

2.1 Obetivo Geral.....17

2.2 Objetivos Específicos.....17

3. METODOLOGIA.....18

4. REVISÃO DA LITERATURA.....19

4.1 A Própolis: Características Gerais 19

4.2 Os Tipos de Própolis 20

4.3 Propriedades Medicinais e Biológicas.....26

4.4 Considerações Finais da Própolis Vermelha Brasileira 27

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO 30

6. CONCLUSÃO.....44

REFERÊNCIAS.....45

1. INTRODUÇÃO

O uso de produtos naturais em busca da cura e prevenção de doenças são utilizados desde muito tempo pelas civilizações orientais e ocidentais. Atualmente, algumas espécies de plantas têm ganhado grande destaque, sendo bastante estudadas devido suas atividades biológicas promissoras. Estas pesquisas visam buscar o mecanismo de ação envolvido destas atividades, bem como, o isolamento de seus princípios ativos, sempre com o objetivo de buscar novos fármacos para o tratamento de diversas doenças (Machado, 2011; Moise, 2020; de Oliveira-Júnior *et al.,* 2017).

Dentre esses produtos naturais podemos mencionar a própolis. No Brasil, a própolis começou a ser estudada na segunda metade da década de 1980 (Silva *et* al., 2020; Lustosa *et al*., 2008). As abelhas da espécie *Apis mellífera* são responsáveis pela produção das própolis no Brasil (Alencar *et al*., 2007). A própolis é uma substância natural, complexa, produzida por abelhas, a partir do exsudatos de diferentes partes das plantas como folhas, botões florais e cascas. Ela protege as colmeias contra alguns predadores como insetos e microrganismos, por promover a esterilização e a reparação de danos na colmeia induzidos por estes predadores (do Nascimento *et al*., 2019; Leite *et al.,* 2020).

A própolis Brasileira é classificada em 12 tipos, de acordo com sua coloração, cada uma delas apresenta sabor e odor característicos (Castro *et al*., 2007) além desses 12 tipos encontradas no Brasil, a Própolis Vermelha Brasileira (PVB) foi classificada como um novo tipo de própolis (do Nascimento *et al*., 2016). O 13º grupo é classificado como PVB encontrada no litoral Nordeste do país e assim como os outros tipos de própolis, sua nomenclatura está diretamente ligada à sua coloração (Santos *et al*., 2020). A PVB é produzida a partir do exsudato das partes aéreas da espécie *Dalbergia ecastophylum*, popularmente conhecida como rabo de bugio, marmeleiro branco ou cipó da praia (Nunes *et al*., 2009; do Nascimento *et al.,* 2016; Silva *et al*., 2019).

Poucos estudos na literatura são relacionados com a composição e as atividades biológicas das própolis, grande maioria estão relacionados a identificação de sua origem geográfica (Moise *et al*., 2020). No entanto, a PVB possui componentes que difere de outras própolis Brasileiras e ao redor do mundo, sendo

assim, como objetivo principal deste estudo de revisão é conhecer os compostos químicos e as propriedades biológicas induzidas da própolis vermelha Brasileira (PVB).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Revisar a literatura sobre as atividades biológicas da PVB.

2.2 Objetivos Específicos

- Conhecer os compostos químicos da PVB;
- Descrever as atividades biológicas induzidas pela PVB;
- Apresentar os compostos químicos envolvidos nestas atividades biológicas.

3. METODOLOGIA

Esta pesquisa é uma revisão bibliográfica realizada através de consulta em artigos científicos nacionais e internacionais, dissertações, monografias e teses utilizando dados obtidos a partir do levantamento bibliográfico nos bancos de dados Pub Med, Scielo e Google Acadêmico. A pesquisa foi realizada durante o período de Junho 2021 a Agosto de 2021, selecionando produções acadêmicas com o tema abordado e sem predileção por ano de publicação.

Foram utilizados como palavras-chave: Própolis Vermelha (Red Propolis – All Fields) e Atividades da Própolis Vermelha (Red Propolis Activity – All Fields). Foram selecionados após análise de estudos os que apresentavam em seu título e/ou resumo com abordagem do assunto.

Critérios de Inclusão:

Após a realização da análise deste estudo de revisão, foram selecionados para composição dos resultados, artigos que cumpriram os seguintes critérios:

- Estudos que avaliaram as atividades biológicas de extratos e/ou substâncias isoladas PVB;
- Estudos que avaliaram as atividades do extrato da PVB;
- Ensaios experimentais em modelo animal;
- Ensaios experimentais em in vitro e/ou in vivo.

Critérios de Exclusão:

Foram excluídos da seleção para compor dos resultados os seguintes tipos de estudos:

- Estudos envolvendo própolis, mas que não possuirelação com a PVB;
- Estudos que não apresentavam apenas caracterização química sem descrição da atividade biológica;

Extração de dados e desfecho:

Autor, ano, efeitos biológicos, objeto de estudo, modelo animal, modelo experimental (in vivo e/ou in vitro) e PVB. Todos os dados foram extraídos, seguindo as informações selecionadas e as etapas citadas anteriormente.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 A Própolis: Características Gerais

O nome própolis é de origem grega, *pró* que significa “em defesa de” e *pólis* que significa “cidade” (Ferreira, 2018). É um material natural, elástico, complexo e resinoso com caráter lipofílico produzido por abelhas da espécie *Apis mellifera* a partir do esxudato de diferentes partes das plantas como folhas, botões florais e cascas com adição de ceras e enzimas (Silva, 2019). No antigo Egito, a própolis era utilzada para embalsamar os mortos como maneira de evitar a putrefação dos corpos (Lustosa *et al*., 2008).

O Brasil apresenta a maior biodiversidade do mundo, com várias fontes botânicas. Dentre as espécies botânicas, destacam-se espécies do Sul do Brasil da familia Asteraceae, *Baccharis dracunculifolia* DC, espécie da família Salicaceae, como *Populus alba* e espécies do Nordeste do Brasil da familia Fabaceae, como *Hyptis divaricata* e *Dalbergia ecastophylum* (Marcucci, 1996).

As abelhas da espécie *Apis mellifera* (Figura 1) são responsáveis pela produção das própolis no Brasil (Marcucci, 1996). Estas substâncias encontradas nos exsudatos das plantas são biotransformadas com a adição de cera a partir da ação da enzima β-glicosidase produzida nas glândulas salivares das abelhas, no entanto, as própolis são consideradas um material natural opoterápico, ou seja, é um medicamento obtido a partir das glândulas salivares (Silva, 2019). Na colmeia, ela tem a finalidade de assegurar proteção contra microrganismos e demais predadores, além de garantir um ambiente estéril para a reprodução das abelhas (Marcucci, 1996).

Figura 1. Abelhas *Apis mellifera* africanizada.

Fonte: https://www.embrapa.br/busca-de-imagens/-/midia/3803004/abelha-apis-mellifera

De maneira geral, as própolis podem ser constituídas de 50% de resina, 30% de cera, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de outras substâncias, entre elas, álcoois, terpenos, aldeídos, ácidos graxos, flavonóides, compostos fenólicos e aromáticos (Silva *et al*., 2015). Em uma análise física das própolis, é possível observar diferentes cores, que estão intimamente ligadas aos aspectos botânicos (Bankova *et al*., 2000).

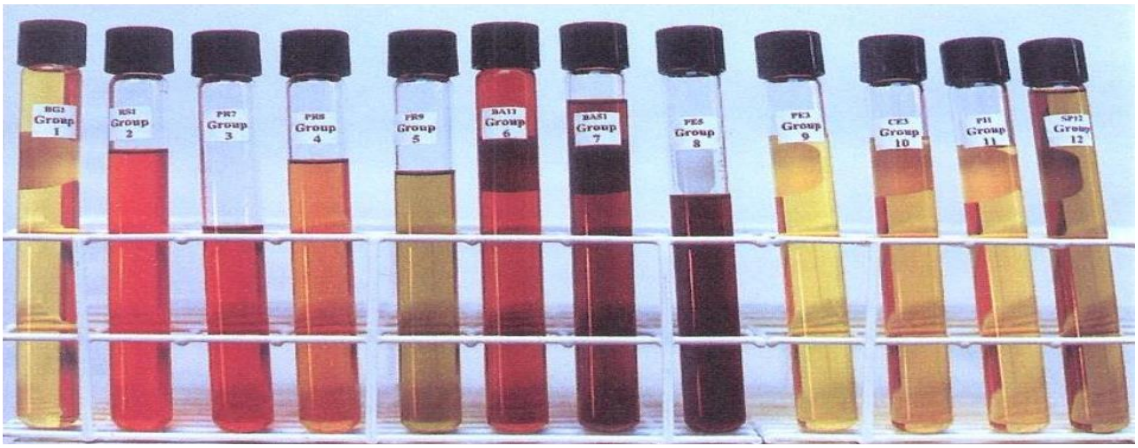
A composição química das própolis é relacionada com as espécies vegetais que circundam a colmeia, no entanto, sua complexidade está relacionada as características dessas espécies vegetais existentes no local (Silva, 2019), porém na literatura ainda existe pouca informação sobre a composição química dos exsutados das espécies vegetais (Moise *et al*., 2020). No entanto, sua composição varia dependendo da região geográfica e das espécies vegetais coletadas (Salatino *et al*., 2005).

4.2 Os Tipos de Própolis

Existem 13 tipos de própolis, de acordo com as diferentes regiões. Amarelo e Castanho Claro encontrado no Rio Grande do Sul (RS), Castanho Claro, Castanho Escuro e Marrom Esverdeado no Paraná (PR), Verde ou Marrom esverdeado em São Paulo (SP), Marrom Avermelhado e Marrom Esverdeado na Bahia (BA), Castanho Escuro e Amarelo em Pernambuco (PE), Castanho Escuro no Ceará (CE), Amarelo no Piauí (PI) e Vermelha em Alagoas (AL) e são diferenciadas principalmente a partir de sua cor (*Silva, 2019*; Nunes *et al*., 2009).

Os tons de própolis variam desde o amarelo-esverdeado ao marrom-avermelhado. Se caracteriza por ser um material elástico e lipofílico que apresenta um aroma forte e característico (Kawakita *et al*., 2015). Os tipos de própolis são diferenciados em características físicas ou organolépticas (cor, odor e consistência) e em características químicas que estão associadas as substâncias presentes na planta de origem (Silva *et al*., 2017; Luz *et al*., 2016). É possível observar na figura 2, a seguir, as características visuais dos 12 tipos de própolis Brasileira.

Figura 2. Extratos etanólicos dos 12 tipos de própolis Brasileira.



Fonte: Silva, 2019.

Foram identificados mais de 200 constituintes químicos nas própolis, os quais apresentam maior destaque são os flavonóides, aminoácidos, álcoois, ácidos graxos, vitaminas e minerais. Os métodos frequentemente utilizados para análise e identificação de constituíntes das própolis são métodos de cromatografia gasosa acoplada a espectroscopia de massa (GC-MS) e a cromatografia líquida de alta performance (HPLC) (Lustosa *et al*., 2008). A tabela 1 apresenta algumas características dos tipos de própolis encontrados em cada região do Brasil que são descritos na literatura.

Tabela 1. Classificação das própolis Brasileiras de acordo com a origem e a composição química.

Grupo	Cor	Principal Constituínte Químico	Origem
Grupo 1 (RS)	Amarelo	-	Sul

Grupo 2 (RS)	Castanho Claro	-	Sul
Grupo 3 (PR)	Castanho Escuro	Flavonoides	Sul
Grupo 4 (PR)	Castanho Claro	-	Sul
Grupo 5 (PR)	Marrom Esverdeado	-	Sul
Grupo 6 (BA)	Marrom Avermelhado	Compostos aromáticos, terpenos e flavonoides	Nordeste
Grupo 7 (BA)	Marrom Esverdeado	-	Nordeste
Grupo 8 (PE)	Castanho Escuro	-	Nordeste
Grupo 9 (PE)	Amarelo	-	Nordeste
Grupo 10 (CE)	Castanho Escuro	-	Nordeste
Grupo 11 (PI)	Amarelo	-	Nordeste
Grupo 12 (SP)	Verde ou Marrom Esverdeado	Flavonoides e ácidos fenólicos.	Sudeste
Grupo 13 (AL)	Vermelha	Flavonoides	Nordeste

Adaptado de Silva, 2019.

Os principais constituintes químicos presentes nas própolis estão relacionados aos metabólitos secundários das plantas. O metabolismo das espécies vegetais é um conjunto de reações químicas que ocorrem dentro das células vegetais, é dividido em dois, metabolismo primário e metabolismo secundário. O metabolismo primário está associado ao metabolismo essencial do vegetal, tais como fotossíntese, respiração e transporte de nutrientes, são compostos que estão presentes em todos os vegetais, como aminoácidos, lipídeos, proteínas, carboidratos e ácidos nucleicos. Em compensação, o metabolismo secundário está relacionado a características dos vegetais, ou seja, origina compostos que não são necessários para os vegetais, porém desempenha um papel importante na interação da planta com o meio ambiente (Peres, 2004).

Os metabólitos secundários presente nas própolis são os principais constituintes químicos responsáveis pela sua atividade biológica, dentre eles os compostos fenólicos ganham destaque (Lustosa *et al*., 2008) e os flavonóides que representa a maior classe dos fenólicos vegetais (Peres, 2004).

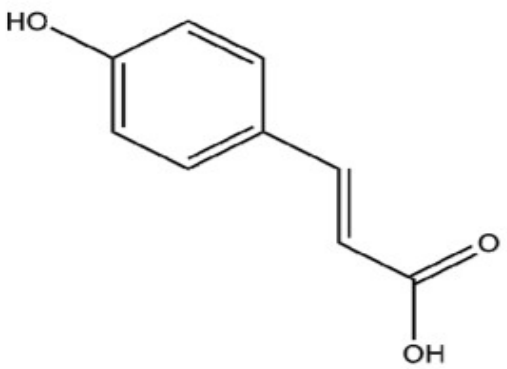
Os flavonóides mais importantes encontrados nas própolis são as flavonas, flavonóis, flavanonas, flavanonóis, isoflavonas, isoflavanas, chalconas, neoflavonóides, além dos ácidos fenólicos e seus ésteres, terpenos, aldeídos aromáticos, álcoois, ácidos graxos que também estão presentes na composição das própolis (Moise *et al*., 2020).

Algumas espécies vegetais que são utilizadas para produzir as própolis já foram identificadas (Silva, 2019), os principais tipos de propólis e que possui maior número de estudos envolvendo caracterização química são as própolis marrom, vermelha e verde (França *et al*., 2020).

A própolis verde que está associada a espécie *B. dracunculifolia*, popularmente conhecida como alecrim do campo ou vassourinha do campo (Silva, 2019). É encontrado geralmente nas regiões de Minas Gerais, São Paulo, Paraná, Espirito Santo e Rio de Janeiro. É um arbusto que se desenvolve rapidamente, tendo fase de período de floração e período vegetativo. As abelhas coletam a resina da espécie *B. dracunculifolia* e de outras espécies como *Baccharis erioclada, Eucalyptus citriodora e Araucária angustifolia*(Kolc, 2014).

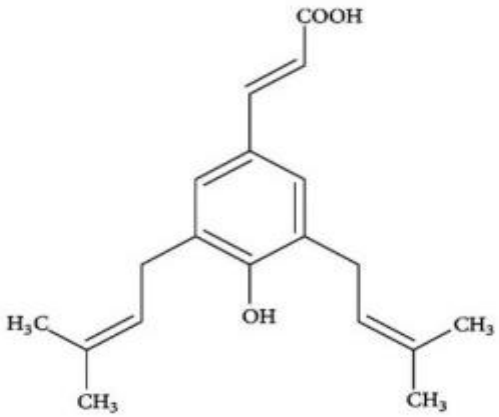
Os principais marcadores químicos da própolis verde Brasileira, são o ácido para-cumárico (figura 2), artepilina C (figura 3) e bacarina (figura 4) (Moise *et al*., 2020).

Figura 3. Ácido para-cumárico, marcador químico extraído da própolis verde.



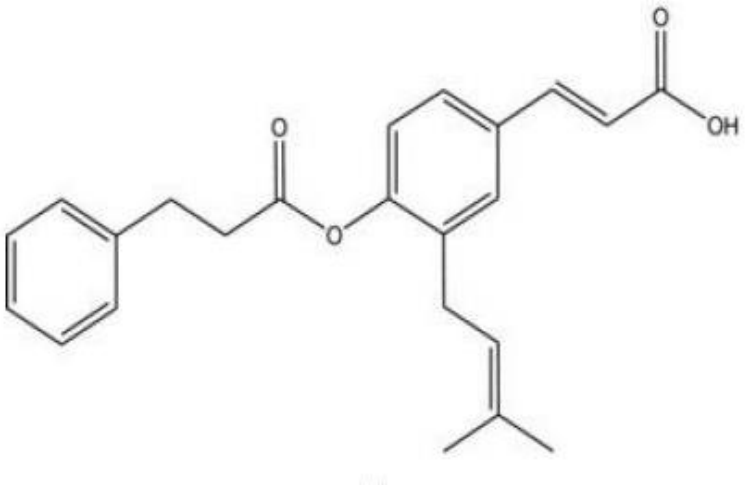
Adaptado de Moise *et al*., 2020.

Figura 4. Artepilina C, marcador químico da própolis verde.



Adaptado de Moise *et al*., 2020.

Figura 5. Bacarina, marcador químico extraído da própolis verde e das folhas de *B. dracunculifolia*.



Adaptado de Moise *et al*., 2020.

Os três principais marcadores encontrados na própolis verde Brasileira, foram quantificados tanto no extrato, quanto em sua espécie botânica (Moise *et al*., 2020).

A própolis marrom é produzida por várias espécies botânicas como da família Malvaceae como a Luehea sp., popularmente conhecida como acoite-cavalo, da famiília Fabaceae como a *Piptadenia falcata*, popularmente conhecida como Angico do Cerrado, da família Bignoniaceae como a *Tabebuia* spp. conhecido com ipê e da família Urticaceae como a *Cecropia pachystachya* conhecida como embaúba (Fernandes *et al*., 2015; Machado *et al*., 2016; Gomes *et al*., 2016), geralmente são encontradas no Cerrado, nas regiões Sul e Sudeste do Brasil (Bastos *et al*., 2011). Ela apresenta menos teor de flavonóides e compostos fenólicos totais comparados as própolis verde e vermelha (Deegan *et al*., 2019). Alguns compostos químicos foram encontrados como, ácido caféico, p-ácido cumárico, ácido 4-hidroxi-3-prenilcinâmico, ácido clorogênico, artepilina C e ácido 2,2-dimetil-cromeno-6-propenóico, entre outros (Machado *et al*., 2016).

A própolis amarela é encontrada principalmente na região do Mato Grosso do Sul. Ela apresenta uma característica de possuir baixo teor de compostos fenólicos e flavonóides, no entanto já foram encontrados cerca de quinze constituíntes químicos triterpenóides, sendo três já relatados na própolis tipo 6, β-amirina, lupeol e olean-12-en-3-ona (Machado *et al*., 2016).

A própolis preta ou negra é produzida a partir do esxudato da espécie *Mimosa hostilis*, popularmente conhecida como jurema preta, encontrado em quase todo o

Nordeste Brasileiro, porém possui poucos relatos desta própolis na literatura (Nunes *et al*., 2009).

4.3 Propriedades Medicinais e Biológicas das Própolis Brasileiras

Os produtos naturais ganham destaque em tratamentos adjuvantes por serem mais acessíveis, bastante disponíveis e apresenta raros efeitos colaterais (Berretta *et al*., 2020). O uso medicinal das própolis no mundo vem sendo utilizado desde a antiguidade e tem sido largamente utilizado no Brasil a partir de 1980, em suplementos alimentares para prevenção de doenças e utilização tópica promovendo cicatrização de feridas (Funari *et al*., 2006). Atualmente, o uso das própolis tem ganhado destaque no campo pandêmico da Corona Virus Disease (COVID-19) (Berretta *et al*., 2020).

A própolis verde é a própolis mais popular e a própolis marrom é a mais comum, pois esta não possui apenas uma origem botânica. O uso das própolis vem desde a comercialização em extratos e pós para uso interno, pomadas para uso tópico e em cosméticos como, xampus, hidratantes e sabonetes (França *et al*., 2020).

As propriedades biológicas relacionadas as própolis Brasileiras, como mostrado na tabela 2, vem sendo cada vez mais estudadas, por se tratar de substâncias naturais com resultados potencialmente significativos. Esse potencial deve-se ao fato de apresentar diversos constituintes em sua composição e pela possível ocorrência de sinergismo entre seus constituintes químicos (Marcucci, 1996).

Tabela 2. Atividade biológica das própolis verde, amarela e marrom Brasileiras em ensaios pré-clínicos.

Tipo de Própolis/Localidade	Atividade Biológica	Referência
Verde	Anti-inflamatória e Imunomoduladora	Berretta *et al*., 2020
Amarela (MS), Verde (SP)	Citotóxica e Antibacteriana	Machado *et al*., 2016

e Marrom (PR)		
Marrom (SC) e Verde (PR)	Antifúngica	Deegan *et al*., 2019
Marrom (MS)	Antibacteriana	Pimenta *et al*., 2015
Marrom (MS)	Mutagênico	Fernandes *et al*., 2015
Verde (MG e PR) E Marrom (SC, RS e PR)	Antioxidante, Antibacteriano, Antiparasitário e Citotóxico	Dantas Silva *et al*., 2017

Fonte: Autor, 2022

A própolis verde Brasileira apresentou características antioxidantes, antimicrobianas, antiparasitárias, anti-inflamatórias e imunomoduladoras (Dantas Silva *et al*., 2017; Machado *et al*., 2016; Deegan *et al*., 2019; Berretta *et al*., 2020). A própolis marrom Brasileira apresentou características anti-inflamatórias, antimicrobianas (Fernandes *et al*., 2015; Pimenta *et al*., 2015), e antioxidantes (Dantas Silva *et al*., 2017). Já a própolis amarela Brasileira apresenta ausência de compostos aromáticos, porém possui constituintes químicos que têm resultados significativos na atividade anti-inflamatória e citotóxica (Machado *et al*., 2016).

Também foram avaliadas as atividades biológicas da própolis verde em alguns ensaios clínicos randomizados avaliando a proteinúria e função renal em pacientes com doença renal crônica em que houve diminuição da proteinúria e melhora da função renal nos pacientes (Silveira *et al*., 2019), em pacientes hospitalizados com COVID-19, diminuindo o tempo de internação pela ação da atividade imunorreguladora e anti-inflamatória (Silveira., 2021) e não randomizados avaliando a melhora da função antioxidante em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 (Zhao *et al*., 2016). Em todos os casos citados, notou-se que houve melhora do quadro clínico dos pacientes após o uso da própolis verde Brasileira como tratamento adjuvante.

Os principais marcadores químicos da própolis verde Brasileira são responsáveis pela caracterização química desta própolis, além de contribuir, em grande parte, das atividades dela produzidas (Moise *et al*., 2020).

4.4 Considerações Gerais da Própolis Vermelha Brasileira

A Própolis Vermelha Brasileira (PVB) é um material resinoso, apresenta características físicas comuns de outras própolis, porém com uma coloração avermelhada, encontrada principalmente nos estados do Nordeste Brasileiro de Bahia, Sergipe, Alagoas, Pernambuco e Paraíba (Silva *et al*., 2007; Aguiar, 2015).

Produzida pelas abelhas *Apis mellifera* a partir do exsudato da espécie *D. ecastophylum*, encontrada principalmente associada a estuários, mangues e dunas, onde se correlaciona ao auxílio da fixação da areia. Esta planta é conhecida popularmente como rabo de bugio, marmeleiro da praia, marmeleiro branco ou cipó da praia. Por ser encontrada em áreas tropicais o seu principal constituinte é os isoflavonóides (Soares, 2012).

A coleta do exsudato da superfície da *D. ecastophylum* pelas abelhas para a produção da PVB é feita durante o ano todo (Figura 3), porém mudanças climáticas podem alterar a composição química da PVB em alguns meses chuvosos (do Nascimento *et al*., 2019).

Figura 6. Abelhas *Apis mellifera* coletando exsudato vermelho de *D. ecastaphylum*.

Fonte: www. https://pfarma.com.br

Classificada recentemente como o 13º tipo de própolis Brasileira, não diferente em aspectos organolépticos, porém apresenta constituição química mais diversificada (Porto *et al.,* 2018). A composição química pode sofrer variações sem sofrer perda da atividade biológica, isso de deve ao fato das alterações climáticas de cada região (Silva, 2019).

A PVB possui componentes que a difere de outras própolis tanto brasileiras quanto outras própolis ao redor do mundo. Os principais constituintes químicos são os isoflavonóides, terpenos, chalconas e compostos fenólicos (Porto *et al*., 2018). São substâncias que geralmente não fazem parte do metabolismo essencial das plantas, mas é responsável por promover a caracterização das espécies vegetais (Peres, 2004).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um levantamento realizado nos bancos de dados mostrou 229 estudos envolvendo PVB, sendo 55 estudos foram selecionados para esta revisão. De modo geral, a maior quantidade desses estudos está relacionado com a atividade antibacteriana, seguido da atividade citotóxica e antioxidante.

Após os critérios de inclusão e exclusão dos estudos selecionados: 87,2% avaliaram as atividades biológicas a partir de extratos da PVB e 12,7% avaliaram as atividades biólogicas de compostos isolados da PVB (Gráfico1).

Em 90% dos estudos utilizaram o extrato etanólico, devido a melhor solubilidade dos compostos da própolis e principalmente para a obtenção de compostos isolados utilizando métodos cromatográficos.

Em relação as atividades biológicas: 24,60% avaliaram a atividade antibacteriana; 16,04% a atividade antioxidante; 22,22% a atividade citotóxica; 6,17% a atividade antiparasitária; 8,64% a atividade antifúngica; 4,93% a atividade cardiovascular; 1,8% a atividade imunomoduladora; 6,9% a atividade anti-inflamatóriae e 9,91% outras atividades (Gráfico 2).

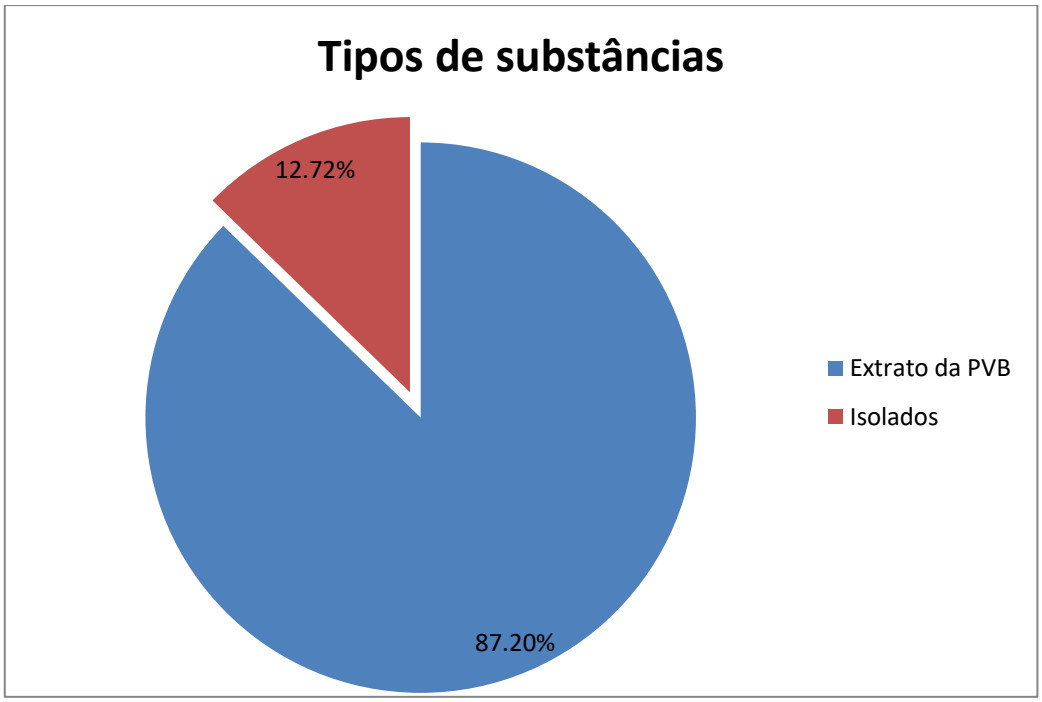
Sobre a relação do tipo de modelo animal experimental: 47,05% utilizaram ratos tipo Wistar e 5,88% utilizaram ratos Espontaneamente Hipertensos (SHR), 41,17% utilizaram camundongos e 5,9% utilizaram hamster ou outros animais (Gráfico3).

O ensaio farmacológico que foi mais utilizado para verificar a atividade biológica ou verificar substâncias isoladas, foi *In vitro* (69,09%), seguido do *In vivo* (27,27%) e pelo menos 3,64% apresentaram *In vitro* e *In vivo* (Gráfico 4).

Em relação aos microrganismos mais utilizados: 69,17% utilizaram bactérias, sendo 42,28% bactérias gram-positivas, como: *Staphylococcus aureus* 19,23%; *Corynebacterium pseudotuberculosis* 3,84%; *Streptococcus mutans* 7,69%; *Entecoccus* sp. 3,84%*; Bacillus subtilis* 1,92%*; Streptococcus* sp. 3,84% e *Lactobacillus casei* 1,92%*;* 26,89% utilizaram bactérias gram-negativas: *Escherichia coli* 11,53%*; Pseudomonas aeruginosa* 11,52%; *Klebsiella* sp 1,92% e *Salmonella* sp. 1,92; 19,22% utilizaram fungos, sendo 17,30% do gênero *Candida* sp e 1,92% do

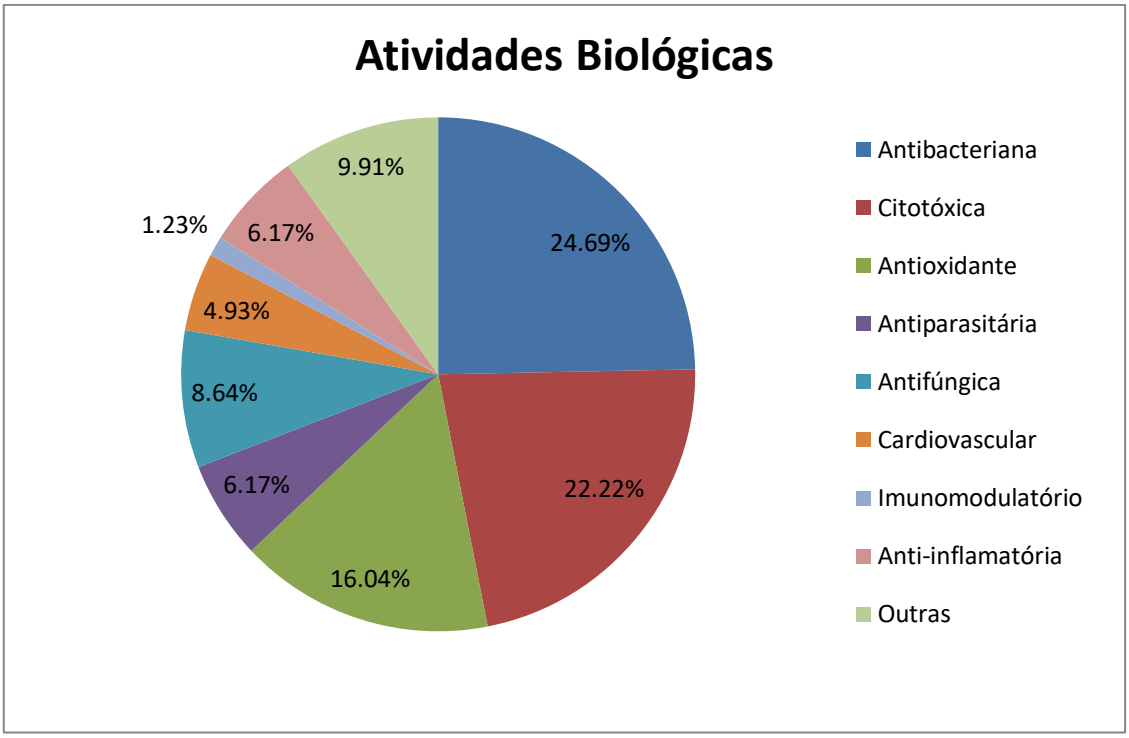
gênero *Trichophyton* sp.; 5,76% utilizaram parasitas, sendo 3,84% do gênero *Leishmania* spp *e* 1,92% *Trypanosoma cruzi; e* 5,85% de outros microrganismos (Gráfico 5).

Gráfico 1. Substâncias para a quantificaçãodas atividades biológicas.



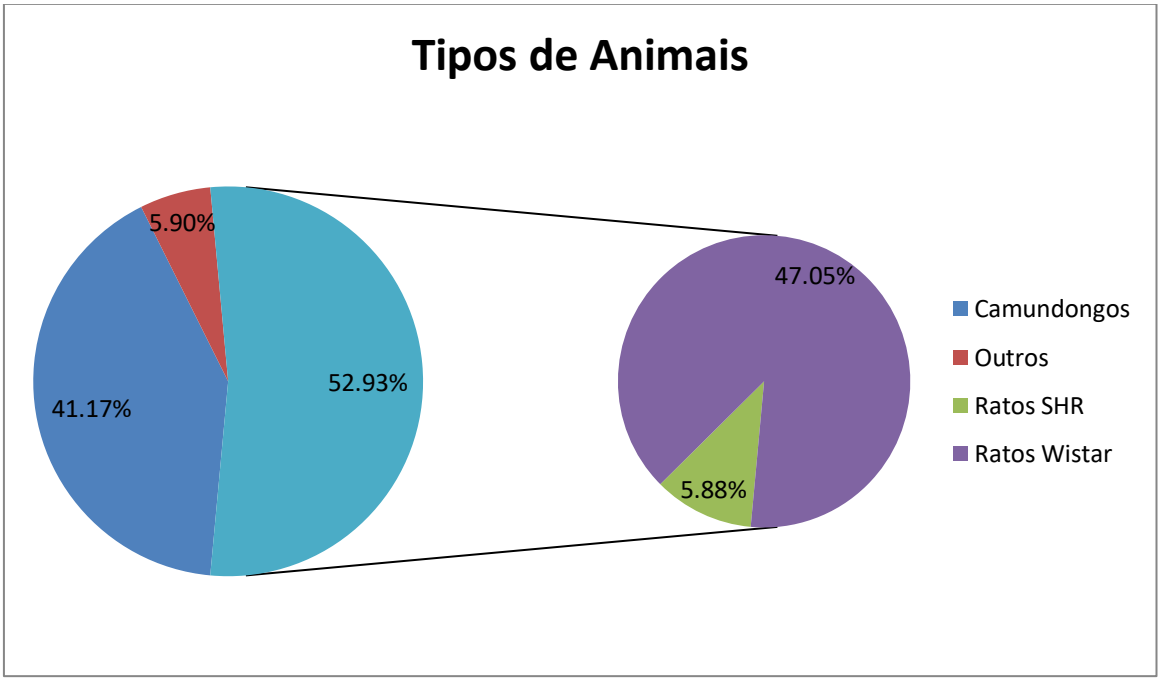
Fonte: Autor, 2022

Gráfico 2. Atividades biológicas da PVB.



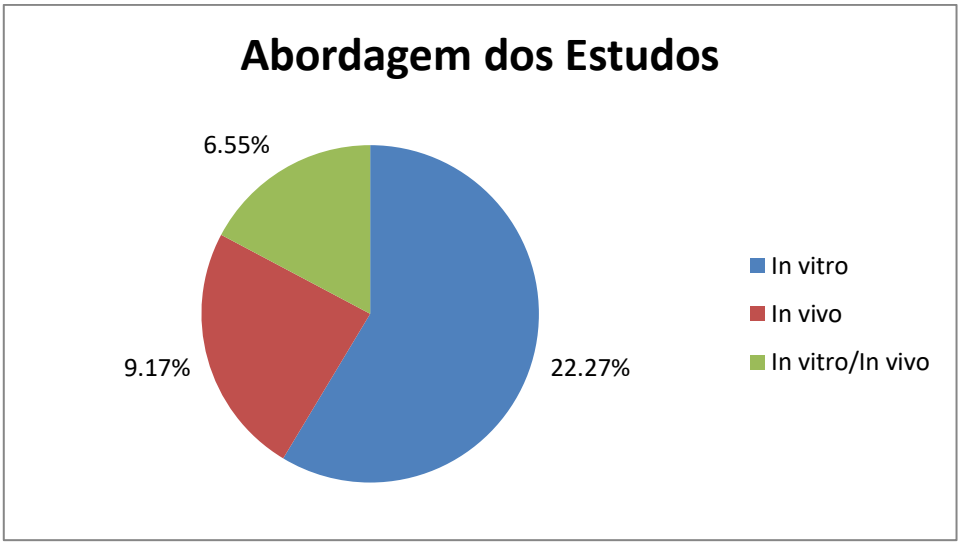
Fonte: Autor, 2021.

Gráfico 3. Tipos de animais experimentais utilizados.



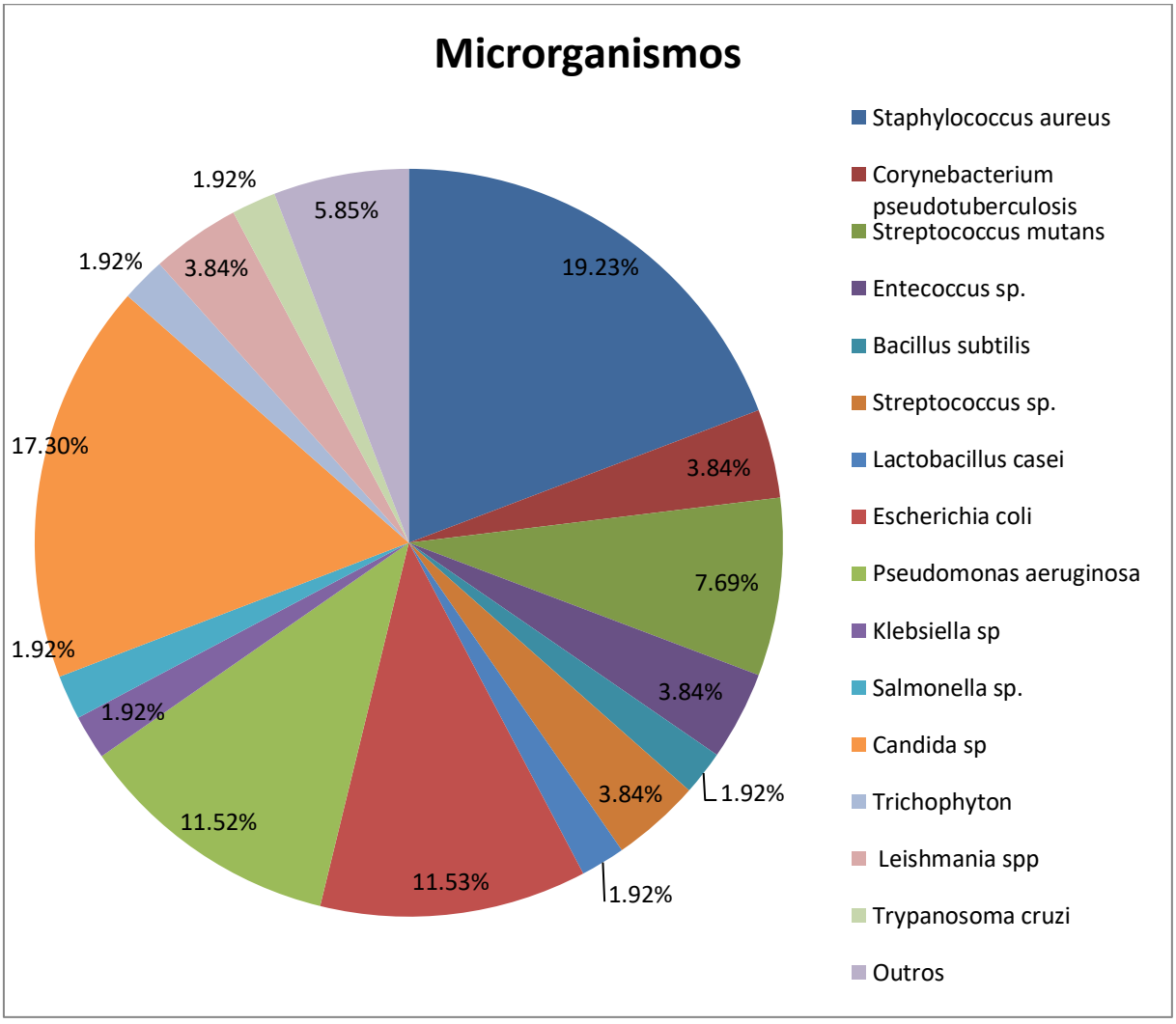
Fonte: Autor, 2022

Gráfico 4. Abordagem dos estudos na avaliação experimental.



Fonte: Autor, 2022

Gráfico 5. Tipos de microrganismos utilizados



Fonte: Autor, 2022.

Tabela 2. Ensaios farmacológicos da PVB relacionado a abordagem experimental.

Ensaio/Modelo Animal	Atividade Biológica	Referência
In vitro	Citotóxico	De Carvalho *et al*., 2020
In vitro	Antioxidante, Antimicrobiano, Antiparasitário e Citotóxico	Dantas Silva *et al*., 2017
In vitro	Antifúngico	Leite *et al*., 2020
In vitro	Antifúngico	Martorano-Fernandes *et al*., 2020
In vivo/Ratos Wistar	Gastroprotetor e Antioxidante	Mendonça *et al*., 2020
In vitro	Antimicrobiano	de Figueiredo *et al*., 2020
In vivo/Camudongos BALB/c	Antimicrobiano e Imunomodulador	Brilhante Bezerra *et al*., 2020
In vivo/ Ratos Wistar	Cardiovascular	da Costa *et al*., 2015
In vivo/ Camudongos	Anti-inflamatório e Cicatrizante	Picolotto *et al*., 2019
In vitro	Antioxidante e Citotóxico	de Mendonça *et al*., 2015
In vitro	Antibacteriano	Rufatto *et al*., 2018
In vitro	Antioxidante, Antimicrobiana e Antialérgico	Silva *et al*., 2020
In vivo/Ratos Wistar	Citotóxico	Braga *et al*., 2019
In vitro	Antifúngico	Deegan *et al*., 2019
In vitro	Antioxidante e Antiparasitário	do Nascimento *et al*., 2016
In vitro	Antimicrobiano	Daugsch *et al*., 2008
In vitro	Antimicrobiano	Dos Santos *et al*., 2021
In vitro	Citotóxico e Antimicrobiano	Martins *et al*., 2019
In vitro	Antifúngico	das Neves *et al*., 2016

In vitro	Antioxidante e Citotóxico	Reis *et al*., 2019
In vitro	Cicatrizante	Jacob *et al*., 2015
In vivo/Hamster	Antiinflamatório	Melo *et al*., 2018
In vitro	Antimicrobiano e Citotóxico	Botteon *et al*., 2021
In vitro	Antiinflamatório	Bueno-Silva *et al*., 2015
In vivo/ Ratos Wistar	Cardiovascular	Teles *et al*., 2015
In vitro	Antioxidante, Antiparasitário e Antibacteriano	do Nascimento *et al*., 2019
In vitro	Antimicrobiano, Antioxidante	da Cruz Almeida *et al*., 2017
In vitro	Antimicrobiano e Citotóxico	Lopez *et al*., 2015
In vitro	Antifúngico	Siqueira *et al*., 2009
In vivo/ Ratos Wistar	Cicatrizante	Batista *et al*., 2012
In vitro	Citotóxico	Nani *et al*., 2018
In vitro	Citotóxico	Frozza *et al*., 2014
In vitro	Antioxidante, Citotóxico, Antibacteriano e Antifúngico	Silva *et al*., 2019
In vitro	Citotóxico	Begnini *et al*., 2014
In vitro	Antiinflamatório	Bueno-Silva *et al*., 2016
In vitro	Antioxidante, Antibacteriano e Citotóxico	Machado *et al*., 2016
In vivo/ Camudongos C57BL/6	Antiinflamatório	Franchin *et al*., 2016
In vitro	Citotóxico	Franchi *et al*., 2012
In vitro	Antioxidante	Vieira de Morais *et al*., 2021
In vitro	Antiparasitário	Ayres *et al*., 2007
In vitro	Antioxidante, Antimicrobiano e Antiparasitário	Devequi-Nunes *et al*., 2018
In vivo/ Camudongos	Citotóxico	Ribeiro *et al*., 2015
In vitro/ In vivo/ Ratos	Antibacteriano e Anticárie	Bueno-Silva *et al*., 2013

Wistar Fêmeas		
In vivo/ Camundongos	Citotóxico	Pinheiro *et al.,* 2014
In vivo/ Ratos Wistar Machos e Fêmeas	Citotóxico	da Silva *et al*., 2015
In vitro	Antibacteriano e Citotóxico	Machado *et al*., 2016
In vitro	Antibacteriano	Oliveira *et al*., 2021
In vitro	Antifúngico	Pippi *et al*., 2015
In vitro/ In vivo/ Camundongos	Antioxidante	Hotta *et al*., 2020
In vivo/ Camundongos	Gastoprotetor	Boeing *et al*., 2021
In vivo/ Ratos Wistar	Cardiovascular	Neto, 2015
In vivo/ Ratos SHR	Cardiovascular	Herculano, 2017
In vitro	Antibacteriano	Santos *et al*., 2021
In vitro	Antifúngico	Siqueira *et al*., 2015
In vitro	Antibacteriano	Orsi *et al*., 2017

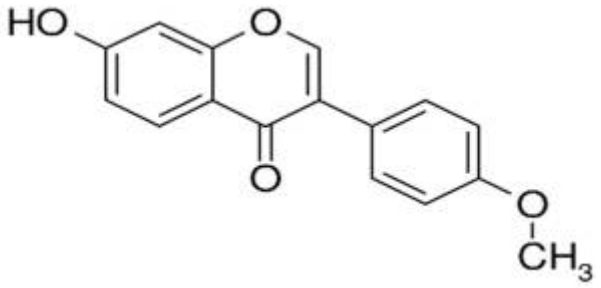
Fonte: Autor, 2021.

A PVB apresenta muitas atividades biológicas como: atividade antioxidante, antibacteriana, anti-inflamatória, antifúngica, antiparasitária, antitumoral, imunomoduladora, entre outros (Lustosa *et al*., 2008). Os compostos que apresentaram maior destaque em relação as atividades atribuídas a PVB foram os ácidos fenólicos e os flavonóides, responsáveis pelos principais efeitos farmacológicos. O potencial das atividades biológicas da PVB também está relacionada ao efeitos sinérgicos que ocorrem entre flavonóides, ácidos fenólicos e seus derivados, presentes em sua composição (Moise, 2020).

Os principais marcadores químicos da PVB são os flavonóides, formononetina (figura 7), vestitol (figura 8) e neovestitol (figura 9). A formononetina, fitoestrogênio presente em maior quantidade, é um composto natural semelhante ao 17-β-estradiol (estrogênio). O estrogênio é um hormônio produzido pelos ovários e seus efeitos estão relacionados a estimulação do crescimento das mamas, auxilia no revestimento uterino e altera parâmentros sanguíneos. No entanto, este composto possui capacidade de ligar-se aos receptores de estrogênio (de Mendonça *et al*, 2020).

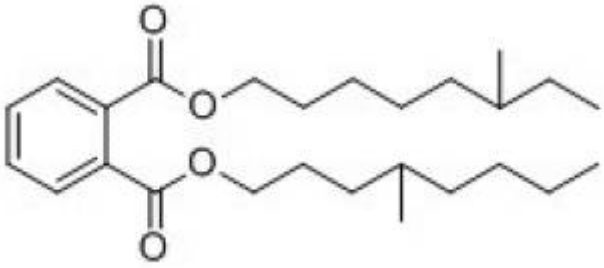
Em comparação com a própolis verde ou própolis marrom a PVB possui uma composição química específica ainda não encontrados em outras própolis como a medicarpina, liquiritigenina, 7-O-metilvestitol, gutiferona E (Moise *et al*., 2020). O flavonóide kaempferol é encontrato tanto em extratos de própolis vermelha quanto na própolis verde, sendo assim um constituinte em comum dessas própolis (Reis et al., 2019).

Figura 7. Estrutura química da isoflavona formononetina, marcador da PVB.



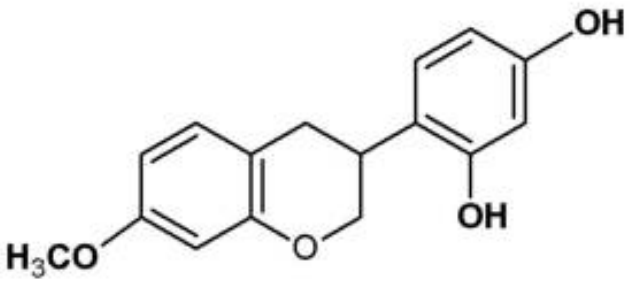
Adaptado de Moise et al., 2020.

Figura 8. Estutura química da isoflavana vestitol, marcador químico da PVB.



Adaptado de Moise et al., 2020.

Figura 9. Estrutura química do neovestitol, marcador químico da PVB.



Adaptado de Moise et al., 2020.

A presença da maioria destes compostos fitoquímicos na PVB, também são encontrados no extrato etanólico, visto que os compostos possuem uma alta solubilidade com o etanol, correspondendo assim um maior poder extrativo (Botteon *et al*., 2021). A presença de compostos fenólicos como, flavanonas (liquiritigenina, pinocembrina e naringenina), flavonas (galangina), chalconas (isoliquiritigenina), isoflavonóides (daidzeína, genisteína, formononetina e biochanina A), pterocarpans (medicarpina) são também encontrados na PVB (da Cruz Almeida *et al*., 2016).

A composição dos extratos da PVB em relação a sazonalidade apresenta variações, porém compreende em atividades biológicas semelhantes, mesmo com a composição sofrendo variação (Silva *et al*., 2017).

Estudos *In vitro* mostram fortes atividades biológicas da PVB como atividade antioxidante, antiinflamatória, antibacteriana, citotóxica, antifúngica, antiparasitária e facilita o isolamento dos compostos. Ensaios *In vivo*, possibilita a confirmação dessas atividades biológicas no comportamento fisiológico a partir de modelos animais.

Efeitos sobre a atividade biológica em ensaios *In vitro*, mostraram que a PVB possui diversas atividades. De todos os metabólitos secudários presentes na PVB, o grupo que possui mais visibilidade são os flavonóides bem como os grupos fenólicos que são responsáveis por proporcionar a maioria das atividades biológicas (Lustosa *et al*., 2008).

A atividade antibacteriana da PVB consiste em uma ação direta sobre os microrganismos e também estimulando o sistema imunológico. Alguns contituíntes químicos já foram descritos por ter relação com o efeito antibacteriano como ácido cinâmico e artepelina C. O mecanismo da PVB sobre os microrganismos é compreendido pelo seu efeito na permeabilidade da membrana, promovendo o rompimento da membrana e a produção de trifosfato de adenosina (ATP) e na diminuição da mobilidade bacteriana (Moise, 2020).

A atividade antibacteriana avaliada nos estudos, exibiu uma forte atividade contra *Enterococcus* sp, *Staphylococcus aureus, Escherichia coli*e *Klebsiella* sp, sendo considerada um forte inibidor, pois na literatura, é descrito que valores da

Concentração Inibitória Mínima (CIM) até 500 µg/mL são fortes inibidores bacterianos (Botteon *et al*., 2021). Alguns autores, como de Cruz Almeida *et al*. (2016), faz menção aos diferentes extratos (clorofórmico e etanólico) da PVB, o extrato de clorofórmio apresentou CIM menor que do extrato etanólico, porém os dois extratos foram considerados fortes inibidores bacterianos.

A maior atividade da PVB é contra bactérias Gram-positivas e uma atividade limitada em bactérias Gram-negativas. Possivelmente, esta resistência pode estar relacionada a estrutura da membrana do microrganismo, pois bactérias gram-negativas possuem uma parede celular mais complexa e produzem algumas enzimas hidrolíticas que podem quebrar alguns compostos ativos da PVB. Outro ponto bastante discutido é que a PVB apresenta atividade bactericida e bacteriostática, ou seja, a PVB é capaz de matar ou inibir o crescimento bacteriano de bactérias resistentes ao tratamento com antimicrobianos convencionais (Lustosa *et al*., 2008; Vargas *et al*., 2004; Rufatto *et al*., 2018).

A atividade antioxidante da PVB é caracterizada pela diminuição do estresse oxidativo, um dos principais contituintes que promovem o potencial antioxidante é a presença de polifenóis, que por sua vez é capaz de eliminar os radicais livres. Os flavonóides, além de possuir a capacidade de eliminar os radicais livres, é capaz de proteger as membranas celulares contra lesões causadas pelo estresse oxidativo (Moise, 2020). Os radicais livres, são moléculas instáveis liberadas pelo organismo no estresse oxidativo, podendo de causar doenças degenerativas e envelhecimento celular. Por outro lado, os antioxidantes são substâncias que desenvolvem um mecanismo de defesa contra as lesões causadas por esses radicais livres (Vasconcelos *et al*., 2014).

Na literatura encontra-se valores de CI_{50} variando de 270µg/mL e 57µg/mL, essa alta variação depende das mudanças sazonais durante a coleta (Silva *et al*., 2020).Alguns autores, como Reis *et al*. (2019) e Machado *et al*. (2016), relataram que a PVB apresenta alta capacidade antioxidante e que os flavonóides são os principais responsáveis por essa atividade da própolis.

A ação citotóxica da PVB é bastante relevante, alguns trabalhos avaliam esta atividade em linhagens celulares de carcinoma de colorretal humano (HCT116),

carcinoma de próstata (PC3) (de Carvalho *et al*., 2020) e câncer de bexiga (Begnini *et al*., 2014).

A maioria dos tumores colorretais, originam-se de neoplasias benignas do trato gastrointestinal, que sofrem mutações malignas com o tempo, no entanto existem vários fatores que podem estar relacionados com o aparecimento de carcinomas, podendo ser interações externas dietéticas ou ambientais ou internas como fatores hereditários. O carcinoma de colorretal é a terceira neoplasia mais acometida nos homens e a segunda mais acometida nas mulheres (Rêgo *et al*., 2012). Já o carcinoma de próstata é o segundo mais acometido em homens, antecedido apenas pela neoplasia maligna do pulmão (Rodrigues *et al*., 2014).

A atividade citotóxica avaliada nos estudos, demonstra que a PVB possui um alto potencial na inibição de crescimento celular dose-dependente em estudos envolvendo células de câncer de bexiga (Begnini *et al*., 2014), outras linhagens como, células de câncer de cólon e câncer de próstata (Carvalho *et al*., 2020), câncer de ovário, células leucêmicas e gliobastoma humano (Dantas Silva *et al*., 2017; de Mendonça *et al*., 2015), foram avaliadas com extratos de PVB e também apresentou potencial inibitório contra estas células carcinogênicas.

O potencial antiparasitário da PVB é bastante discutido frente a atividade contra espécies do gênero *Trypanosoma* (Dantas Silva *et al*., 2017; Omar *et al*., 2016), e espécies do gênero *Leishmania* (do Nascimento *et al*., 2016; Ayres *et al*., 2007). Os parasitos são organismos intracelulares capazes de causar infecções. Os parasitos que foram abordados neste trabalho foram do gênero *Trypanosoma*, principal espécie causadora da doença de Chagas é o *T. cruzi*, espécies como *Leishmania braziliensis* e *Leishmania amazonensis*, agentes causadores da Leishmaniose (Aguiar[1], 2015).

Em relação a atividade antiparasitária, a PVB apresenta uma elevada atividade contra vários parasitas, como *Trypanosoma cruzi* (Dantas Silva *et al*., 2017), em que o extrato da PVB obteve uma elevada atividade inibidora nas culturas analisadas, cerca de 90% das culturas foram inibidas. Além de *T. cruzi* outros protozoários patogênicos tiveram inibição do crescimento em estudos realizados com extrato de PVB, como espécies do gênero *Leishmania*, como *L. (v.) braziliensis* (do Nascimento et al., 2016) e *L. amazonensis* (Ayres *et al*., 2007).

As atividades antifúngicas da PVB foram testadas em diferentes espécies fúngicas como *Candida albicans* (Martorano-Fernandes *et al.,* 2020; Leite *et al*., 2020)*, Candida glabrata* (Martorano-Fernandes *et al*., 2020; Fernández-Calderón *et al.,* 2021)*, Malassezia pachydermatis* (Deegan *et al*., 2019) e espécies do gênero *Trichophyton* sp., causador das dermatofitoses (Siqueira *et al*., 2009).Os fungos são classificados de acordo com a morfologia, leveduriformes, filamentosos e dimorfos. Já as micoses são as manifestações clínicas causadas pelos fungos e são divididas em micoses clássicas e oportunistas (Brasil, 2013).

Os fungos abordados são do gênero *Candida* que é classificado como leveduriforme, agente causador da candidíase. A candidíase é uma infecção oportunista, decorrente ao desequilíbrio da microbiota normal (Martorano-Fernandes *et al*., 2020). A espécie *M. pachydermatis* é uma levedura encontrada em sua microbiota normal, em animais (Deegan *et al*., 2019). E as dermatofitoses são infecções fúngicas de três tipos de gênero, o gênero *Trichophyton, Microsporum* e *Epidermothyton* que podem causar infecções na pele, cabelos e unhas, porém as espécies que mais causam infecções são pertencentes ao gênero *Trichophyton* (Siqueira *et al*., 2009).

Em análise da atividade antifúngica, PVB mostrou uma alta atividade contra o gênero *Candida* sp., segundo Martorano-Fernandes *et al*. (2020), também apresentou resultados promissores em relação a diminuição da atividade metabólica dos biofilmes de espécies de *C. albicans*, com isso diminuindo a resposta inflamatória de infecções por esta espécie, assim como estudos realizados por Leite *et al*. (2020), bem como em relação a infecções causadas pela espécie *C. glabrata* (Fernández-Calderón *et al*., 2021). Outros estudos também foram observados a avaliação da atividade da PVB contra espécies de *Trichophyto*n (Siqueira *et al*., 2009) e *Malassezia pachydermatis* (Deegan *et al.*, 2019), em que os extratos de PVB utilizados, também apresentaram resultados promissores, principalmente contra *T. rubrum*. Alguns compostos químicos já descritos na literatura, responsáveis pela atividade antifúngica da PVB são flavonóides e ácidos fenólicos como, pinocembrina, crisina e ácido cinâmico.

As doenças cardiovasculares são um grupo de doenças que se apresentam como um grave problema de saúde pública no país e são responsáveis pelo seu alto

índice de mortalidade, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), (2022). As doenças abordadas nos estudos foram, principalmente, Hipertensão Arterial (HAS) que é caracterizada pelo aumento sustentado dos níveis pressóricos (Teles *et al*., 2015; Herculano, 2017), o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM), caracterizado por alterações cardíacas pela falta de oxigênio no miocárdio, devido a um longo estado de isquemia (Neto, 2015). Devido ao caráter sistêmico dessas doenças, acometem outros orgãos podendo comprometer suas funções fisiológicas (Azevedo et al., 2017).

Uma análise da atividade cardiovascular em estudos *in vivo*, em resultado aos estudos de Teles *et al*.(2015), observou-se diminuição de danos renais e da hipertensão em animais tratados com PVB, sendo assim, houve diminuição da proteinúria e do estresse oxidativo, além da diminuição da migração de macrófagos renais. Assim como outros autores, Herculano (2017), que concorda sobre a ação anti-hipertensiva e também sobre o efeito cardioprotetor sendo capaz de reduzir os níveis dos biomarcadores enzimáticos do infarto e a inibição de formação de regiões necróticas no tecido cardíaco (Neto, 2015). A PVB, também demonstrou atividade antiangiogênica em ensaios *in vitro* (Silva *et al.,* 2021).

A inflamação envolve processos de vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e a presença de leucócitos, partindo do envolvimento de citocinas (TNF-α), quimiocinas, mediadores lipídicos (leucotrienos), moléculas de adesão celular, óxido nítrico e células do sistema imunológico (Franchin *et al*., 2016).

A inflamação pode ocorrer em dois fatores: processo inflamatório agudo, que se relaciona com a presença de neutrófilos, devido a resposta defensiva do hospedeiro contra os agentes infecciosos e o processo inflamatório crônico que é caracterizado pela presença maior de macrófagos e linfócitos, devido ao quadro ser persistente (Franchin *et al*., 2016).

O processo inflamatório é uma resposta do organismo pela exposição de fatores endógenos ou exógenos. Os isoflavonóides, vestitol e neovestitol estão diretamente envolvidos nas respostas anti-inflamatórias e imunomoduladoras da PVB, reduziram a infiltração de neutrófilos, fator de transcrição da inflamação e a síntese dos mediadores inflamatórios (Moise, 2020).

Em estudos avaliando a atividade anti-inflamatória em ensaios *in vivo*, Bueno-Silva *et al*. (2015), avaliou a atividade anti-inflamatória, em seus resultados, a PVB reduziu a produção de fatores pró-inflamatórios e vários genes associados ao processo de inflamação. Este autor evidencia que a PVB atua na inibição de algumas vias pró-inflamatórias em relação aos macrófagos. Assim como Franchin *et al.* (2016), avaliando o constituinte neovestitol, um flavonóide isolado da PVB, demonstra uma diminuição do processo inflamatório reduzindo, significativamente, a migração de neutrófilos.

6. CONCLUSÃO

Com base nestas premissas podemos concluir que a PVB apresenta diversas atividades biológicas devido a presença dos compostos fenólicos, flavonóides, terpenos e seus derivados. São elas:antibacteriana, antioxidante, citotóxica, antiparasitária, antifúngica, cardiovascular, anti-inflamatória, imunomoduladora, gastroprotetora, antialérgica, cicatizante e anticáriogênica. Porém algumas dessas atividades ainda são pouco esclarecidas na literatura, com isso a PVB é uma importante matriz para estudos futuros.

REFERÊNCIAS

Aguiar, G. R. Estudo químico e avaliação biológica da própolis vermelha de Alagoas. 2015. 103 f. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza-CE, 2015.

Aguiar[1], J. C. et al. Differentiation of Leishmania species by FT-IR spectroscopy. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc, v. 142, p. 80-5, 2015.

Alencar, S. M. et al. Chemical and biological activity of a new type of brazilian própolis: red própolis. Journal of ethnopharmacology, v. 113, n. 2, p. 278-283, 2007.

Ayres, D. C., Marcucci, M.C., Giorgio, S. Efeitos da própolis brasileira em Leishmania amazonensis. Mem Inst Oswaldo Cruz . 2007; 102 (2): 215-220. doi: 10.1590 / s0074-02762007005000020.

AZEVEDO, B.R.M.; PINHEIRO, D.N.; JOAQUIM, M.J.M. Doenças cardiovasculares: fatores de risco e cognição. Rev. SBPH vol. 20 no. 2. Rio de Janeiro, 2017. Disponível:<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-08582017000200003>.

Bankova, S. et al. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin Vassya. Apidologie 31 (1) 3-15 (2000) DOI: 10.1051/apido:2000102.

Berretta, A. A., Silveira, M. A. D., Cóndor Capcha, J. M., De Jong, D. Própolis e seu potencial contra mecanismos de infecção por SARS-CoV-2 e doença COVID-19: Título corrente: Própolis contra infecção por SARS-CoV-2 e COVID-19. Farmacêutico Biomédico . 2020;131:110622. doi:10.1016/j.biopha.2020.110622

Bastos, E.M.A.F. et al. Indicadores físico-químicos e atividade antibacteriana de própolis marrom frente à Escherichia coli. Arq. Bras. Med. Vet. Zootec. vol.63 no.5 Belo Horizonte Oct. 2011.

Batista, L. L., Campesatto, E. A., Assis, M. L., Barbosa, A. P., Grillo, L. A., Dornelas, C. B. Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats. Rev Col Bras Cir. 2012;39(6):515-520. doi:10.1590/s0100-69912012000600012

Begnini, K. R., Moura de Leon, P. M., Thurow, H., et al. A própolis vermelha brasileira induz morte celular semelhante à apoptose e diminui o potencial de migração em células de câncer de bexiga. Evid Based Complement Alternat Med . 2014; 2014: 639856. doi: 10.1155 / 2014/639856.

Boeing, T., Mejía, J. A. A., Ccana-Ccapatinta, G. V., et al. The gastroprotective effect of red propolis extract from Northeastern Brazil and the role of its isolated compounds. J Ethnopharmacol. 2021;267:113623. doi:10.1016/j.jep.2020.113623

Botteon, C. E. A., Silva, L. B., Ccana-Ccapatinta, G. V., et al. Biossíntese e caracterização de nanopartículas de ouro utilizando própolis vermelha brasileira e avaliação de suas atividades antimicrobiana e anticâncer. *Sci Rep* . 2021; 11 (1): 1974. Publicado em 21 de janeiro de 2021. Doi: 10.1038 / s41598-021-81281-w

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 8: Detecção e identificação de fungos de importância médica /Agência Nacional de Vigilância Sanitária.– Brasília: Anvisa, 2013.

Braga, V. N. L., Juanes, C. C., Peres Júnior, H. S., et al. Gum arabic and red propolis protecteting colorectal preneoplastic lesions in a rat model of azoxymethane1. *Acta Cir Bras*. 2019;34(2):e201900207. Published 2019 Feb 28. doi:10.1590/s0102-8650201900207

Brilhante Bezerra, F. S., Silva Rezende, A. F., Oliveira Silva, M. T., et al. The combination of Brazilian red propolis and recombinant protein rCP01850 in the immunoprophylaxis of Corynebacterium pseudotuberculosis infection in mice. Microb Pathog. 2020;149:104354. doi:10.1016/j.micpath.2020.104354

Bueno-Silva, B., Franchin, M., Alves, C. F., et al. Main pathways of action of Brazilian red propolis on the modulation of neutrophils migration in the inflammatory process. Phytomedicine. 2016;23(13):1583-1590. doi:10.1016/j.phymed.2016.09.009

Bueno-Silva, B., Kawamoto, D., Ando-Suguimoto, E. S., et al. A Própolis Vermelha Brasileira Atenua Cascata de Sinalização Inflamatória em Macrófagos Ativados por LPS. PLoS One . 2015; 10 (12): e0144954. Publicado em 14 de dezembro de 2015 doi: 10.1371 / journal.pone.0144954.

Bueno-Silva, B., Koo, H., Falsetta, M. L., Alencar, S. M., et al. Effect of neovestitol-vestitol containing Brazilian red propolis on accumulation of biofilm in vitro and development of dental caries in vivo. Biofouling. 2013;29(10):1233-1242. doi:10.1080/08927014.2013.834050.

Cardoso, M. N. et al. Avaliação de atividade mutagênica de amostras de própolis vermelha do Estado de Sergipe (Brasil) pelo Teste de Mutação e Recombinação Somática em Drosophila melanogaster. Scientia Plena, v. 11, n. 1, 2015. Disponível em: <https://scientiaplena.org.br/sp/article/view/2065/1104>.

Carvalho, F. M. A., SCHNEIDER J. K., JESUS C. V. F., et al. Brazilian Red Propolis: Extracts Production, Physicochemical Characterization, and Cytotoxicity Profile for Antitumor Activity. Biomolecules. 2020;10(5):726. Published 2020 May 6. doi:10.3390/biom10050726.

Castro, M. L. et al. Própolis do sudeste e nordeste do brasil: influência da sazonalidade na atividade antibacteriana e composição fenólica. Química Nova, v. 30, n. 7, p. 1512-1516, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n7/02.pdf>.

Dantas Silva, R. P., Machado, B. A., Barreto, G. A., et al. Propriedades antioxidantes, antimicrobianas, antiparasitárias e citotóxicas de diversos extratos de própolis brasileira. PLoS One . 2017; 12 (3): e0172585. Publicado em 30 de março de 2017. doi: 10.1371 / journal.pone.0172585.

Daugsch, A., Moraes, C. S., Fort, P., Park, Y. K. Brazilian red propolis--chemical composition and botanical origin. Evid Based Complement Alternat Med. 2008;5(4):435-441. doi:10.1093/ecam/nem057

da Cruz Almeida, E. T., da Silva, M. C. D., Oliveira, J. M. D. S., et al. Chemical and microbiological characterization of tinctures and microcapsules loaded with Brazilian red propolis extract. *J Pharm Anal*. 2017;7(5):280-287. doi:10.1016/j.jpha.2017.03.004

da Costa, M. F., Libório, A. B., Teles, F., et al. Red propolis ameliorates ischemic-reperfusion acute kidney injury. *Phytomedicine*. 2015;22(9):787-795. doi:10.1016/j.phymed.2015.03.017

das Neves, M. V., da Silva, T. M., Lima, E., de O., da Cunha, E. V., Oliveira, E. de J. Isoflavone formononetin from red propolis acts as a fungicide against Candida sp. Braz J Microbiol. 2016;47(1):159-166. doi:10.1016/j.bjm.2015.11.009.

da Silva, R. O., Andrade, V. M., Bullé Rêgo, E. S., et al. Acute and sub-acute oral toxicity of Brazilian red propolis in rats. J Ethnopharmacol. 2015;170:66-71. doi:10.1016/j.jep.2015.05.009

de Carvalho, F. M. A., Schneider, J. K., de Jesus, C. V. F., et al. Brazilian Red Propolis: Extracts Production, Physicochemical Characterization, and Cytotoxicity Profile for Antitumor Activity. Biomolecules. 2020;10(5):726. Published 2020 May 6. doi:10.3390/biom10050726.

de Mendonça, I. C., Porto, I. C., do Nascimento, T. G., et al. Própolis vermelha brasileira: triagem fitoquímica, atividade antioxidante e efeito contra células cancerígenas. BMC Complement Altern Med . 2015; 15: 357. Publicado em 14 de outubro de 2015 doi: 10.1186 / s12906-015-0888-9.

Deegan, K. R., Fonseca, M. S., Oliveira, D. C. P., et al. Susceptibility of Malassezia pachydermatis Clinical Isolates to Allopathic Antifungals and Brazilian Red, Green, and Brown Propolis Extracts. Front Vet Sci. 2019;6:460. Published 2019 Dec 13. doi:10.3389/fvets.2019.00460.

de Figueiredo, K. A., da Silva, H. D. P., Miranda, S. L. F., et al. Brazilian Red Propolis Is as Effective as Amoxicillin in Controlling Red-Complex of Multispecies Subgingival Mature Biofilm In Vitro. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9(8):432. Published 2020 Jul 22. doi:10.3390/antibiotics9080432.

Devequi-Nunes, D., Machado, B. A. S., Barreto, G. A., et al. Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. *PLoS One*. 2018;13(12):e0207676. Published 2018 Dec 4. doi:10.1371/journal.pone.0207676

do Nascimento, T. G., da Silva, P. F., Azevedo, L. F., et al. Nanopartículas Poliméricas de Extrato de Própolis Vermelha Brasileira: Preparação, Caracterização, Atividade Antioxidante e Leishmanicida. Nanoscale Res Lett . 2016; 11 (1): 301. doi: 10.1186 / s11671-016-1517-3.

De Oliveira-Júnior, J. K., et al. ANÁLISE DO EFEITO ANTIFÚNGICO DA PRÓPOLIS SOBRE ESPÉCIES DE Candida albicans E NÃO-ALBICANS. Uningá Review Journal, [S.l.], v. 30, n. 3, jun. 2017. ISSN 2178-2571. Disponível em: <http://revista.uninga.br/index.php/uningareviews/article/view/2029>.

Fernandes, F. H., da R Guterres, Z., Violante, I. M. P., Lopes, T. F. S., et al. Avaliação das propriedades mutagênicas e antimicrobianas do óleo essencial de própolis marrom do bioma Cerrado brasileiro. Representante Toxico . 2015;2:1482-1488. Publicado em 1º de dezembro de 2015. doi:10.1016/j.toxrep.2015.11.007

Fernández-Calderón, M. C., Hernández-González, L., Gómez-Navia, C., et al. Antifungal and anti-biofilm activity of a new Spanish extract of propolis against Candida glabrata. BMC Complement Med Ther. 2021;21(1):147. Published 2021 May 21. doi:10.1186/s12906-021-03323-0.

Ferreira, J. M. Composição química e atividade biológica das própolis brasileiras: verde e vermelha. ACTA Apicola Brasilica-ISSN 2358-2375 -(Pombal -PB) v. 06, n.1 p.06 -15, 2018.

França, A. Z., Garcia, P. R. A. L, Araujo, D. N., Boiago, M. M., Stefani, L. C. M. Própolis: Diferentes Tipos e Usos. Jornal Sul Brasil - UDESC-CEO – (Chapeco-SC) ed. 245, 2020. Disponível em: <https://www.udesc.br/arquivos/ceo/id_cpmenu/1043/SB_245_15901745775696_1043.pdf>.

Franchin, M., Colón, D. F., da Cunha, M. G., et al. Neovestitol, an isoflavonoid isolated from Brazilian red propolis, reduces acute and chronic inflammation: involvement of nitric oxide and IL-6. Sci Rep. 2016;6:36401. Published 2016 Nov 7. doi:10.1038/srep36401.

Franchi, G. C. Jr., Moraes, C. S., Toreti, V. C., et al. Comparação dos efeitos dos extratos etanólicos da própolis brasileira sobre células leucêmicas humanas avaliadas pelo ensaio MTT. *Evid Based Complement Alternat Med* . 2012; 2012: 918956. doi: 10.1155 / 2012/918956.

Frozza, C. O., Ribeiro, T. da S., Gambato, G., et al. Proteomic analysis identifies differentially expressed proteins after red propolis treatment in Hep-2 cells. Food Chem Toxicol. 2014;63:195-204. doi:10.1016/j.fct.2013.11.003

Funari, C. S. e F., Vicente, O.Análise de própolis. Food Science and Technology [online]. 2006, v. 26, n. 1 [Acessado 9 Fevereiro 2022] , pp. 171-178. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0101-20612006000100028>. Epub 08 Maio 2006. ISSN 1678-457X. https://doi.org/10.1590/S0101-20612006000100028.

Gomes, M. F. F. et al. In vitro biological activity of brown propolis. Pesquisa Veterinária Brasileira, v. 36, n. 4, p. 279-282, 2016.

Herculano, E. A. Avaliação da atividade cardiovascular de extrato seco de própolis vermelha em ratos espontaneamente hipertensos. 92 f. Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2017.

Hotta, S., Uchiyama, S., Ichihara, K. Brazilian red propolis extract enhances expression of antioxidant enzyme genes in vitro and in vivo. Biosci Biotechnol Biochem. 2020;84(9):1820-1830. doi:10.1080/09168451.2020.1773756

Jacob, A., Parolia, A., Pau, A., Davamani Amalraj, F. The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. BMC Complement Altern Med. 2015;15:294. Published 2015 Aug 25. doi:10.1186/s12906-015-0814-1

Kawakita, E. T. et al. Avaliação da vida útil do extrato hidroalcoólico de própolis mantido sob diferentes temperaturas de armazenamento. Asa – Atas de Saúde Ambiental, São Paulo, v. 3, n. 2, p. 33-46, jan./abr., 2015. Disponível em: <http://revistas.bvs-vet.org.br/asa/article/view/27683/29066>.

Kolc, C. S. M. Composição química de própolis amarela do Mato Grosso do Sul: comparação com os tipos de própolis verde, vermelha e marrom. 2014. 138p. Dissertação [Mestrado].Universidade Estadual do Centro-Oeste. Guarapuava, 2014. Disponível em: <http://tede.unicentro.br:8080/jspui/bitstream/tede/294/1/PR%20CHRISTIANE%20SCHINEIDER%20MACHADO%20KOLC.pdf>.

Leite, K. F., Martins, M. L., de Medeiros, M. M., et al. Red propolis hydroalcoholic extract inhibits the formation of Candida albicans biofilms on denture surface. J Clin Exp Dent. 2020;12(7):e626-e631. Published 2020 Jul 1. doi:10.4317/jced.56843.

Lopez, B. G., de Lourenço, C. C., Alves, D. A., Machado, D., et al. Antimicrobial and cytotoxic activity of red propolis: an alert for its safe use. *J Appl Microbiol*. 2015;119(3):677-687. doi:10.1111/jam.12874

Lustosa, S. R., et al. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, n. 3, p. 447-454, 2008.

Luz, M. N. C.; et al. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de própolis vermelha frente ao propionibacterium acnes. X Mostra Científica da Farmácia. Quixadá: Centro Universitário Católica de Quixadá, 2016. Disponível em: <http://publicacoesacademicas.fcrs.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/12>.

Machado, B. F. M. T., Fernandes J. A. Óleos essenciais: aspectos gerais e usos em terapias naturais. Cadernos Acadêmicos, v. 3, n. 2, p. 105-127, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/137219>.

Machado, C. S., Mokochinski, J. B., de Lira, T. O., et al. Comparative Study of Chemical Composition and Biological Activity of Yellow, Green, Brown, and Red Brazilian Propolis. Evid Based Complement Alternat Med. 2016;2016:6057650. doi:10.1155/2016/6057650

Marcucci, M. C. 1996. Propriedades biológicas e terapêuticas dos constituintes químicos da própolis. Quimica Nova 19: 529-536.

Martins, M. L., Monteiro, A. S. N., Guimarães, J. E. C., et al. Cytotoxic and antibacterial effect of a red propolis mouthwash, with or without fluoride, on the growth of a cariogenic biofilm. *Arch Oral Biol*. 2019;107:104512. doi:10.1016/j.archoralbio.2019.104512

Martorano-Fernandes, L., Cavalcanti, Y. W., de Almeida, L. F. D. "Inhibitory effect of Brazilian red propolis on Candida biofilms developed on titanium surfaces". BMC Complement Med Ther. 2020;20(1):104. Published 2020 Apr 3. doi:10.1186/s12906-020-02893-9.

Melo, N. O. R., Juanes, C. C., Alves, M. F. A., et al. Effect of red propolis on hamster cheek pouch angiogenesis in a new sponge implant model. Acta Cir Bras. 2018;33(5):420-430. doi:10.1590/s0102-865020180050000004

Mendonça, M. A. A., Ribeiro, A. R. S., Lima, A. K., et al. Red Propolis and Its Dyslipidemic Regulator Formononetin: Evaluation of Antioxidant Activity and Gastroprotective Effects in Rat Model of Gastric Ulcer. *Nutrients*. 2020;12(10):2951. Published 2020 Sep 26. doi:10.3390/nu12102951

Moise, A. R., Bobiş, O. Baccharis dracunculifolia and Dalbergia ecastophyllum, Main Plant Sources for Bioactive Properties in Green and Red Brazilian Propolis. Plants (Basel). 2020;9(11):1619. Published 2020 Nov 21. doi:10.3390/plants9111619.

Nani, B. D., Franchin, M., Lazarini, J. G., et al. Isoflavonoids from Brazilian red propolis down-regulate the expression of cancer-related target proteins: A pharmacogenomic analysis. Phytother Res. 2018;32(4):750-754. doi:10.1002/ptr.6016

Neto, J. C. Investigação do efeito cardioprotetor do extrato hidroalcoolico de própolis vermelha em ratos infartados por modelos simpaticomiméticos. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Universidade Federal de Alagoas. Escola de Enfermagem e Farmácia. Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2015.

Nunes, L.C.C. et al. Variabilidade sazonal dos constituintes da própolis vermelha e bioatividade em Artemia salina. Rev. Bras. Farmacogn. Braz. J. Pharmacogn. 19(2B): Abr./Jun. 2009.

ORGANIZACÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE- OPAS. Doenças Cardiovasculares: Folha Informativa. 2020. Acesso em 09 de fev de 2022. Disponível em:<https://www.paho.org/pt/topicos/doencas-cardiovasculares>.

Oliveira, J. M. D. S., Cavalcanti, T. F. S., Leite, I. F., et al. Propolis in Oral Healthcare: Antibacterial Activity of a Composite Resin Enriched With Brazilian Red Propolis. Front Pharmacol. 2021;12:787633. Published 2021 Nov 29. doi:10.3389/fphar.2021.787633

Omar, R. M., Igoli, J., Gray, A. I., et al. Chemical characterisation of Nigerian red propolis and its biological activity against Trypanosoma Brucei. Phytochem Anal. 2016;27(2):107-115. doi:10.1002/pca.2605.

Orsi, R. O., Santos, V. G. D., Pezzato, L. E., et al. Activity of Brazilian propolis against Aeromonas hydrophila and its effect on Nile tilapia growth, hematological and non-specific immune response under bacterial infection. An Acad Bras Cienc. 2017;89(3):1785-1799. doi:10.1590/0001-3765201720160630

Peres, L. E. P. Metabolismo Secundário. Piracicaba – São Paulo: Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz. ESALQ/USP, 2004.

Picolotto, A., Pergher, D., Pereira, G. P., et al. Bacterial cellulose membrane associated with red propolis as phytomodulator: Improved healing effects in experimental models of diabetes mellitus. Biomed Pharmacother. 2019;112:108640. doi:10.1016/j.biopha.2019.108640.

Pimenta, H. C., Violante, I. M., Musis, C. R., Borges, Á. H., Aranha, A. M. In vitro effectiveness of Brazilian brown propolis against Enterococcus faecalis. Braz Oral Res. 2015;29:S1806-83242015000100255. doi:10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0058

Pinheiro, K. S., Ribeiro, D. R., Alves, A. V., et al. Modulatory activity of Brazilian red propolis on chemically induced dermal carcinogenesis. Acta Cir Bras. 2014;29(2):111-117. doi:10.1590/S0102-86502014000200007

Pippi, B., Lana, A. J., Moraes, R. C., et al. In vitro evaluation of the acquisition of resistance, antifungal activity and synergism of Brazilian red propolis with antifungal drugs on Candida spp. J Appl Microbiol. 2015;118(4):839-850. doi:10.1111/jam.12746

Porto, I. C. C. M. et al. Mechanical and aesthetics compatibility of Brazilian red propolis micellar nanocomposite as a cavity cleaning agent. BMC Complement Altern Med. 2018;18(1):219. Published 2018 Jul 18. doi:10.1186/s12906-018-2281-y.

Przybyłek, I., Karpiński, T. M., Antibacterial Properties of Propolis. Molecules. 2019;24(11):2047. Published 2019 May 29. doi:10.3390/molecules24112047.

Rêgo, A. G. S., Borges, I. C. V., Valença, R. J. V., Teles, J. B. M., Pinto, L. S. S. Câncer Colorretal em Pacientes Jovens. Revista Brasileira de Cancerologia 2012; 58(2):173-180.

Reis, J. H. O, Barreto, G.A, Cerqueira, J.C, et al. Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound-assisted extraction. PLoS One. 2019;14(7):e0219063. Published 2019 Jul 5. doi:10.1371/journal.pone.0219063.

Ribeiro, D. R., Alves, Â. V., dos Santos, E. P., et al. Inhibition of DMBA-induced Oral Squamous Cells Carcinoma Growth by Brazilian Red Propolis in Rodent Model. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2015;117(2):85-95. doi:10.1111/bcpt.12374.

Rodrigues, M. S. A. Biofilme a base de extrato de própolis vermelha e seu efeito na conservação pós-colheita de tomate tipo italiano. 2015. 82p. Dissertação [Mestrado]. Universidade Federal de Campina Grande. Pombal, 2015. Disponível em: <http://150.165.111.246/ojs-pombal/index.php/PPSA/article/viewFile/118/73>.

Rodrigues, S., Dores, M., Metrogos, V., et al. Carcinoma da próstata metastático resistente à castração - novas abordagens terapêuticas. Acta Urológica Portuguesa.Volume 31. Issues 1–2. 2014. Pages 36-40, ISSN 2341-4022. doi:10.1016/S2341-4022(14)50008-0.

Rufatto, L. C. Luchtenberg, P., Garcia, C., et al. Brazilian red propolis: Chemical composition and antibacterial activity determined using bioguided fractionation, Microbiological Research, Volume 214, 2018, Pages 74-82, ISSN 0944-5013, (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944501318301204).

Salatino, A. et al. Origin and chemical variation of brazilian propolis. Evidence based complementary alternative medicine, v. 2, p. 33-38, 2005.

Sena-Lopes, Â., Bezerra, F. S. B., das Neves, R. N., et al. Composição química, atividades imunoestimulante, citotóxica e antiparasitária do óleo essencial da própolis vermelha brasileira. PLoS One . 2018; 13 (2): e0191797. Publicado em 1º de fevereiro de 2018 doi: 10.1371 / journal.pone.0191797.

Santos, L. M., Rodrigues, D. M., Kalil, M. A., et al. Atividade de Extratos Etanólicos e Supercríticos de Própolis em Corynebacterium pseudotuberculosis e seu biofilme associado. Front Vet Sci . 2021;8:700030. Publicado em 1º de setembro de 2021. doi:10.3389/fvets.2021.700030

Silva, A. P. R. et al. Uso terapêutico da pomada de própolis em diferentes feridas crônicas. Revista Perspectivas Online: Biológicas & Saúde, v. 7, n. 24, p. 40-46, jun., 2017. Disponível em: <http://www.seer.perspectivasonline.com.br/index.php/biologicas_e_saude/article/view/1160/925>.

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, 2008.

Silva, F. R. G., Matias, T. M. S., Souza, L. I. O., et al. Phytochemical screening and in vitro antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activities of the red propolis Alagoas. *Braz J Biol*. 2019;79(3):452-459. doi:10.1590/1519-6984.182959

Silva, H., Francisco, R., Saraiva, A., Francisco, S., et al. O Potencial Terapêutico Cardiovascular da Própolis-Uma Revisão Compreensiva. *Biology (Basel)* . 2021; 10 (1): 27. Publicado em 4 de janeiro de 2021. Doi: 10.3390 / biology10010027

Silva, K. C. M. Os diferentes tipos de própolis e suas indicações: uma revisão de literatura. 53 f. Dissertação (Mestrado em Sistemas Agroindustriais) – Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências e Tecnologia Agroalimentar. Pombal, 2019.

Silva, R. C. et al. Propolis: A complex natural product whith a plethora of biological activities that can be explored for drug development. Evidence based complementary alternative medicine, v. 2015, p. 206439, 2015.

Silva, V. C., Silva, A. M. G. S., Basílio, J. A. D., et al. Novos Insights para a Própolis Vermelha de Alagoas - Constituintes Químicos, Formulações Tópicas de Membrana e Suas Propriedades Físico-Químicas e Biológicas. Moléculas . 2020; 25 (24): 5811. Publicado em 9 de dezembro de 2020. Doi: 10.3390 / moléculas25245811

Silveira, M. A. D., Teles, F., Berretta, A. A., et al. Efeitos da própolis verde brasileira na proteinúria e função renal em pacientes com doença renal crônica: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. BMC Nephrol . 2019;20(1):140. Publicado em 25 de abril de 2019. doi:10.1186/s12882-019-1337-7

Simões, C. C. Et al. Estudo in vitro e ex vivo da ação de diferentes concentrações de extratos de própolis frente aos microrganismos presentes na saliva de humanos. Revista Brasileira de Farmacognosia (Brazilian Journal of Pharmacognosy), v. 18, n. 1, p. 84-89, jan./mar. 2008. Disponível em: <http://www.scielosp.org/pdf/rbfar/v18n1/a16v18n1.pdf>.

Siqueira, A. B., Gomes, B. S., Cambuim, I., et al. Trichophyton species susceptibility to green and red propolis from Brazil. Lett Appl Microbiol. 2009 Jan;48(1):90-6.

Siqueira, A. B., Rodriguez, L. R., Santos, R. K., et al. Antifungal activity of propolis against Candida species isolated from cases of chronic periodontitis. Braz Oral Res. 2015;29:S1806-83242015000100278. doi:10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0083

Soares, R. S. Estudo fitoquímico de Dalbergia ecastophyllum (L.) Taub. (Fabaceae) 2012. 126 f. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2012.

Trusheva, B., Popova, M., Bankova, V., et al., I.Evid Based Complement Alternat Med. Junho de 2006; 3 (2): 249-54.

Teles, F., da Silva, T. M., da Cruz Júnior, F. P., et al. Brazilian red propolis attenuates hypertension and renal damage in 5/6 renal ablation model. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116535. Published 2015 Jan 21. doi:10.1371/journal.pone.0116535

Vargas, A. C., Loguercio, A. P., Witt, N. M., Da Costa, M. M., et al., 2004. Atividade antimicrobiana "in vitro" de extrato alcoólico de própolis. Ciência Rural 34: 159-163.

Vasconcelos, T. B., Cardoso, A. R. N. R., Josino, J. B., et al. Radicais Livres e Antioxidantes: Proteção ou Perigo?. UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde 2014; 16(3): 213-9. doi: 10.17921/2447-8938.

Vieira de Morais, D., Rosalen, P. L., Ikegaki, M., de Souza Silva, A. P., et al. Active Antioxidant Phenolics from Brazilian Red Propolis: An Optimization Study for Their Recovery and Identification by LC-ESI-QTOF-MS/MS. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):297. Published 2021 Feb 16. doi:10.3390/antiox10020297