



# **O poder anti-inflamatório do Própolis**

Patrícia Isabel Mendes Guerreiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação de:**  
Professora Doutora Graça Miguel

2020



UNIVERSIDADE DO ALGARVE  
FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA E FARMÁCIA  
MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

# **O poder anti-inflamatório do Própolis**

Patrícia Isabel Mendes Guerreiro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Ciências Farmacêuticas

**Trabalho efetuado sob a orientação de:**

Professora Doutora Graça Miguel

2020

## Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Assinatura)

Novembro de 2020

Copyright © Patrícia Isabel Mendes Guerreiro

*A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.*

---

*O perfeito é desumano*

*Adoramos a perfeição porque não a podemos ter, repugna-la-íamos, se a tivéssemos. O perfeito é desumano, porque o humano é imperfeito.*

*Fernando Pessoa*

---

## **Agradecimentos**

A minha mãe, que durante todo este processo foi o meu grande apoio, pela paciência e compreensão infinitas e pela motivação constante, por todas as ajudas e por nunca me ter deixado desistir, ficando ao meu lado até ao último momento. Sem ela tudo teria sido muito mais difícil e moroso.

Aos colegas de curso (Luísa, Ana e Nuno), que hoje considero meus amigos, que conheci durante esta etapa, que sempre me ajudaram naquilo que puderam, que me mostraram que era possível e que não estava sozinha nesta caminhada.

Aos meus pais e meu namorado Laurent que sempre acreditaram em mim e me deram força para dar este passo.

Principalmente ao Sr. João e a Sra. Manuela que me deixaram tirar fotos. A minha querida amiga Ana Luísa que me ajudou na tradução em Inglês. E á professora Graça Miguel que me orientou neste trabalho.

## Resumo

O própolis é um material viscoso elaborado pelas abelhas, sendo este usado como material de construção para selar as fissuras da colmeia e controlar a sua contaminação.

Da colmeia é possível utilizar vários produtos com interesse para o ser humano; mel, cera, pólen, a geleia real, o própolis e a apitoxina ou veneno de abelha. Tem sido cada vez maior o interesse da sociedade e dos cientistas por estes produtos na procura de propriedades biológicas com interesse para vários tipos de indústria, como sejam a alimentar, cosmética e farmacêutica.

A inflamação é um processo que requer a sua resolução por um processo ativo, controlado por mediadores endógenos, cujo objetivo é neutralizar o agente nocivo e restaurar o tecido inflamado. Como a necessidade de contornar os efeitos adversos provenientes nos anti-inflamatórios não esteroides, o própolis tem sido alvo de estudo devido às suas inúmeras capacidades, entre elas o seu poder anti-inflamatório, por ter uma composição química rica em flavonoides e ésteres do ácido cafeico que desempenham um papel importante na redução da resposta inflamatória. Estes inibem a produção de ácido araquidónico e, por sua vez, a síntese de prostaglandinas. Para além disso, ativam o timo e auxiliam o sistema imunitário através da produção da atividade fagocitária. O própolis tem sido alvo de muito estudos *in vivo* e *in vitro* em diversas patologias onde o processo inflamatório está presente. Este produto apícola pode ser uma alternativa e co-terapia para diversas doenças onde o processo inflamatório esteja presente.

Palavras chave: Própolis, flavonoides, ácido cafeico, inflamação

---

## Abstract

Propolis is a viscous material made by bees, used as a structural material to seal hives' cracks and control contamination.

It is possible to use different products from the hive with interest to humans; honey, wax, pollen, royal jelly, propolis and apitoxin or bee venom. Society and scientists are progressively more interested in these products in the search for biological properties of interest to various types of industry, such as food, cosmetics and pharmaceuticals.

Inflammation is a process that requires resolution by an active process, controlled by endogenous mediators, with the goal to deactivate the harmful agent and restore inflamed tissue. As the need to circumvent adverse effects arising from non-steroidal anti-inflammatory drugs, propolis has been a target of study due to its invaluable capacities, including its anti-inflammatory power, as it has a chemical composition rich in flavonoids and caffeic acid esters that play an important role in reducing the inflammatory response. These inhibit the production of arachidonic acid and, in turn, the synthesis of prostaglandins. In addition, they activate the thymus and assist the immune system by producing phagocytic activity. Propolis has been the focus of many studies *in vivo* and *in vitro* in several pathologies where the inflammatory process is present. This bee product can be an alternative and co-therapy for several diseases where the inflammatory process is present.

Keywords: Propolis, flavonoids, caffeic acid, inflammation

---

# Índice

<b>1. Introdução</b> .....	<b>1</b>
1.1. Apicultura .....	1
1.2. Produtos da colmeia .....	2
1.3 Própolis .....	4
1.3.1. Produção de própolis em Portugal .....	4
1.3.2. Colheita do própolis pelas abelhas .....	5
1.3.3. Técnicas de produção intensiva de própolis .....	7
1.3.4. Composição química do Própolis .....	8
1.4. Propriedades biológicas .....	9
<b>2.Processo inflamatório</b> .....	<b>11</b>
2.1 Própolis como anti-inflamatório .....	15
2.2.1. Inflamações teciduais .....	16
2.2.2. Inflamação sistémica .....	18
2.2.3. Inflamação respiratória .....	19
2.2.4. Inflamação no sistema gastro-intestinal .....	20
2.2.5 Inflamação articulações e ossos .....	22
2.2.6. Edema .....	23
<b>3.Propriedades antioxidantes do própolis</b> .....	<b>24</b>
3.1.Efeitos secundários .....	25
3.2. Produtos no mercado .....	27
<b>4. Conclusão</b> .....	<b>30</b>

## Índice Figuras

Figura 1- Colmeia .....	1
Figura 2- Mel nos favos .....	2
Figura 3- Própolis em estado bruto .....	3
Figura 4 - Pólen .....	3
Figura 5- Abelha obreira .....	4
Figura 6- abelha obreira, resina em cima dos quadros .....	6
Figura 7 - Via de ativação do complemento adaptado do (Neher <i>et al.</i> , 2011).....	14

## Índice Tabelas

Tabela 1 . <b>Numero de colmeias e apicultores nos Estados Membros da EU em 2016</b> (PAN, 2018) .....	5
Tabela 2- Produtos no mercado.....	27

## **Lista de abreviaturas**

AR – Artrite reumatoide

CAPE – éster fenetilo do ácido cafeico

CQA – ácido caffeoilquínico

CCL2 - chemokine c-c motif ligand 2

COX 1 - cicloxigenase 1

COX 2 - cicloxigenase 2

DAMPs - padrões moleculares associados a danos

DSS - dextrano sulfato de sódio

EHPV - Extrato Hidroalcoólico de Própolis Vermelha

FCA - complemento adjuvante Freud

GPx – glutationala peroxidase

IL – 1  $\beta$  – Interleucina 1 beta

IL – 6 R – recetor interleucina 6

INF- $\gamma$  – interferom gama

iNOS – óxido nítrico induzível sintase

IKK – IKB quinase

JAK – janus quinase

Kapp – B (NK – kB) – fator nuclear KB

LPs – lipopolisacarídeos

MPO – mieloperoxidase

NO – óxido nítrico

PAMPs – padrões moleculares associados a antígenos

PCR – proteína C reactiva

PYN – pielonefrite

PLN – Polimorfonucleares

PMN-MDSC - polimorfonucleares mieloides derivadas de células supressoras

PVA - álcool polivinílico

SOD - superóxido dismutase

TLRs - receptores toll – like

TNFr – receptor TNF

TNF- $\alpha$  - fator de necrose tumoral alfa

WSD – Extrato aquoso de própolis

# Capítulo I

## 1. Introdução

### 1.1. Apicultura

A apicultura é a atividade zootécnica que consiste na exploração racional de colónias de abelhas domésticas, *Apis mellifera* L.. A colmeia (Figura 1) apresenta diversos elementos que têm vindo, cada vez mais, a despertar o interesse da sociedade e dos cientistas. A recolha de produtos como o mel, cera e larvas de colónias de abelhas, ocorre desde o início da civilização, incluindo também o pólen, a geleia real, o própolis e a apitoxina ou veneno de abelha. Estes produtos apresentam uma vasta e diversa utilização quer para fins cosméticos, quer para fins alimentares e terapêuticos (Casaca, 2010)(Apícola, 2019).



*Figura 1- Colmeia*

Fonte: Patrícia  
Guerreiro (2020)

Em Portugal existem cerca de 11 mil apicultores registados, correspondendo a um universo de aproximadamente 33 mil apiários e 626 mil colmeias (Apícola, 2019).

## 1.2. Produtos da colmeia

O mel (Figura 2) tem características físicas e químicas que lhe conferem propriedades únicas como agente antimicrobiano (Wasihun & Kasa, 2016). Para além de antimicrobiano o mel é um importante antioxidante na luta contra doenças como o cancro e doenças oculares como cataratas (Arráez-Román *et al.*, 2006). Apresenta também características específicas no tratamento de doenças respiratórias e infeções gastrointestinais (Wasihun & Kasa, 2016). Este é o principal produto recolhido das colmeias.



*Figura 2- Mel nos favos*

Fonte: Patrícia Guerreiro  
(2020)

A cera é um outro produto apícola produzido pelas abelhas e que é utilizada na colmeia para construção dos favos e dos opérculos de reversa de mel na colónia (PAN, 2018). As indústrias têxteis e tecnológicas, de papel, polidores, processamento de alimentos, vernizes e impermeabilizantes utilizam a cera apícola na elaboração dos seus produtos. Na agricultura, é também usada na melhoria do aspeto e conservação da fruta (PAN, 2018).

O própolis (Figura 3) é um produto apícola resinoso complexo, com diferente aparência física dependendo da flora onde está inserida a colmeia. Este é usado pelas abelhas para diversos fins como selar a abertura na colmeia, para além de evitar a entrada de intrusos e manter a temperatura interna da colmeia a 35 °C (Salatino *et al.*, 2005). O própolis tem cada vez mais despertado o interesse pelos cientistas e sociedade, pelas suas propriedades únicas físico-químicas e biológicas.



*Figura 3- Própolis em estado bruto*

Fonte: Patrícia Guerreiro (2020)

O pólen (Figura 4) é o elemento masculino seminal produzido nas anteras das flores necessário para a fecundação e consequente transformação da flor em frutos. Este é essencial para o desenvolvimento das larvas das abelhas, providenciando os nutrientes necessários às obreiras amas para produzirem a secreção com que alimentam as larvas. A colónia de abelhas adultas poderia manter-se bastante tempo sem pólen, alimentando-se apenas de mel ou xarope de açúcar, contudo as condições não seriam necessárias para criar as larvas, pois estas são alimentadas com pólen (Godinho, 2016). Estudos comprovam que este produto apresenta benefícios a nível do funcionamento do sistema digestivo, no aumento de apetite, como alimento energético, no combate à neurose e à depressão mental, contra afeções da próstata e para o controlo da diabetes (Angeles, 1981)(Bogdanov, 2017).



*Figura 4 - Pólen*

Fonte: Patrícia Guerreiro (2020)

A geleia real é o alimento exclusivo da abelha rainha ao longo de toda a sua vida, e que consiste em material de origem animal e natural, este é segregado pelas abelhas obreiras-amas jovens nas suas glândulas hipofaríngeas e torácicas. A geleia real contém proteínas, lípidos, açúcares, vitaminas, enzimas, ácidos orgânicos, esteróis, fenóis, e substâncias minerais (Afonso *et al.*, 2014).

A apitoxina ou veneno das abelhas é produzida por uma glândula de secreção ácida e outra de secreção alcalina que existem no abdómen da abelha obreira (Figura 5). Em doses controladas este veneno atua como anti-inflamatório, previne e trata o reumatismo, apresenta ação anticoagulante, vasodilatadora e hipotensora (Godinho, 2016).



*Figura 5 - Abelha obreira*

Fonte: Patrícia Guerreiro (2020)

### 1.3 Própolis

#### 1.3.1. Produção de própolis em Portugal

A apicultura em Portugal tem vindo a crescer continuamente desde 2007, onde cada vez mais os apicultores passam a profissionais. Esta taxa de profissionalização destaca-se na UE28, onde Portugal ocupa o 4º lugar após a Grécia (40%), a Espanha (23%) e a Itália (11%) estando, contudo, em linha com a realidade da maioria dos Estados Membros, ainda que acima da média da UE28. Segundo o Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho sobre a aplicação das medidas relativas ao setor da apicultura do Regulamento (CE) n.º 1234/2007 do Conselho, no ano de 2016, o número total de apicultores na União Europeia era de 590.833, dos quais apenas 3.98 % (23.516) eram considerados apicultores profissionais (mais de 150 colmeias). Estes detinham

5.659.551 colmeias das 13.985.091 existentes, ou seja, 40 %. Apesar que a taxa de profissionalização possa parecer baixa na UE, varia bastante entre Estados-Membros,

sendo de 0,1 % na Bélgica e 40 % na Grécia. Ainda assim, a exploração apícola profissional em Portugal é comparável à de Espanha e Chipre (367 e 372 colmeias por apicultor, respetivamente) e assim superior às dos restantes países do mediterrâneo (França: 279, Itália: 106, Grécia: 157, e Eslovénia:): (Tabela 1) (PAN, 2018).

**Tabela 1 . Número de colmeias e apicultores nos Estados Membros da EU em 2016 (PAN, 2018)**

País	Colmeias			Apicultores			Colmeias Vs Apicultor profissional
	Total	%na EU	Profissionais	Total	Profissionais	% profissionais	
<b>Grécia</b>	1243446	4,73	1200000	19392	7665	39,5	157
<b>Espanha</b>	245600	15,66	1967498	23816	5361	22,5	367
<b>França</b>	1636000	10,42	615779	73500	2205	3,0	279
<b>Itália</b>	1316774	8,38	800000	70000	7500	10,7	106
<b>Portugal</b>	566793	3,61	367608	17291	594	3,4	362
<b>UE28</b>	1570427	100	5659551	506038	26318	5,2	215

### 1.3.2. Colheita do própolis pelas abelhas

A recolha de resina é feita apenas por algumas obreiras (Figura 6), com mais de 15 dias, que são especializadas no pastoreio do própolis. Estas abelhas são geralmente mais velhas do que aquelas que constroem o favo, pois estas têm as suas glândulas produtoras de cera atrofiadas. A recolha da resina é feita pelas abelhas recoletoras e considerando a dureza das resinas, e que o própolis é duro e difícil de segurar a baixas temperaturas, as abelhas costumam proceder à sua recolha ao final da tarde, a partir de gotas que aparecem na casca de troncos ou membros das árvores, das superfícies de alguns frutos, ou mais tipicamente nos ápices vegetativos (brotos e folhas jovens), no entanto parece que têm preferência pelos últimos (Bogdanov, 2017). Como tal a recolha ocorre normalmente nas estações mais quentes do ano, pois apresenta-se relativamente flexível, embora muito pegajoso.



*Figura 6- abelha obreira,  
resina em cima dos quadros*

Fonte: Patrícia Guerreiro  
(2020)

A recolha ocorre quando as abelhas extraem as resinas dos tricomas e ductos das folhas precoces, fragmentando as estruturas vegetais com mandíbulas. Os exsudados são então transferidos das patas dianteiras para as patas do meio e pressionado contra as corbículas das patas traseiras. Esta sequência é repetida até que haja uma carga de resina em ambas as corbículas, o que leva cerca de sete minutos (Kumazawa & Nakamura, 2008). Quando entram na colmeia, as obreiras dirigem-se para os locais que é necessário, permitindo às abelhas propolizadoras, retirarem as resinas, comprimirem e adicionarem cera. As abelhas colhem resinas desde a Primavera até ao início de outubro, nas regiões mais quentes da Europa, como Portugal, Espanha, Itália e Grécia, nos restantes países da Europa e das zonas temperadas no geral, a colheita ocorre maioritariamente no verão, e prolonga-se até ao início de outubro (Casaca, 2010). Uma abelha recoletora recolhe em média 10 mg de própolis por voo. A produção anual (10-300 g / colmeia) varia de acordo com diferentes fatores como a espécie de abelhas, o clima, a flora e o mecanismo de recolha utilizado na produção. (Bankova *et al.*, 2016)(Soares *et al.*, 2006) (Casaca *et al.*; 2010)

### 1.3.3. Técnicas de produção intensiva de própolis

A recolha do própolis na colmeia pode ser feita através de duas técnicas diferentes, de forma natural onde as abelhas depositam espontaneamente dentro da colmeia e uma outra em que consiste a estimulação. Na recolha natural é feita uma raspagem da resina que as abelhas depositam nos cantos, fendas, paredes interiores nos pontos de apoio entre a colmeia e a prancheta e nas extremidades dos quadros. Este própolis não é considerado bom a nível comercial, visto apresentar elevada quantidade de cera, fragmento de madeira, e muitas outras impurezas. A estimulação da produção é feita recorrendo a redes de própolis. No mercado existem disponíveis dois tipos de redes de plástico, uma constituída por uma malha de cerca de 4 mm e mais tradicional com uma série de ranhuras de cerca de 2 mm. Esta ranhura estimula as abelhas a depositar mais resina e menos cera. As redes devem ser colocadas diretamente sobre o topo dos quadros da colmeia, e coberta pela prancheta e pela tampa metálica. Neste processo é importante estimular a produção do própolis, elevando a rede e a prancheta, permitindo aumentar o fluxo de ar e luz, ao existir um espaço vai aumentar a produção de própolis para que possa esse espaço ser selado. O própolis extrai-se melhor numa forma dura e quebradiça, que se obtém através do congelamento da rede que é recolhida da colmeia. As abelhas não podem mastigar o material e deve-se certificar que as lacunas são adequadamente dimensionadas para incentivar a deposição de resina. Da mesma maneira, estes materiais são colocados no topo dos quadros e a sua colheita é feita após refrigeração (Cahango, 2017).

Existem outros sistemas que favorecem a produção de própolis o qual são referidos na literatura, que consistem em criar espaços vazios na colmeia distanciando os diferentes elementos constitutivos, introduzir caixas não aplainadas, criar na parede interna acanaladuras de 3 ou 4 mm de largura e 5 mm de profundidade, como os usados em apiários no Brasil (Bogdanov, 2017).

É importante o tipo de material que é usado na recolha de própolis como aço inoxidável, também é importante não danificar a madeira e o plástico o qual podem retirar pedaços. O seu acondicionamento deve ser em recipientes não tóxicos para evitar a sua contaminação, o qual é importante também fazer o registo da data e local da colheita. O seu armazenamento deve ser guardado a temperaturas baixas e protegida da luz até à sua utilização ou comercialização (Lustosa *et al.*, 2008)

Atualmente encontram-se em estudo formas alternativas de recolha de própolis pelas abelhas tal como estímulos do comportamento de recolha, estas passam pela introdução na colmeia (pela entrada de voo) de um isco, simulando a presença de um

cadáver (de um rato por exemplo), ao mesmo tempo que emite um forte campo eletromagnético sobre a mesma (Casaca, 2010).

#### 1.3.4. Composição química do Própolis

O própolis tem vindo a despertar o interesse do consumidor e da comunidade científica devido às suas propriedades biológicas, em especial a ação antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória (Fonte *et al.*, 2017).

O própolis é um material viscoso elaborado pelas abelhas, sendo este usado como material de construção para selar as fissuras da colmeia e controlar a contaminação biológica da colmeia pelas abelhas (Lopes *et al.*, 2017). As abelhas produzem esta substância através da recolha de exsudados resinosos de rebentos, folhas, flores, frutos, galhos e cascas de várias plantas. Estas substâncias recolhidas são adicionadas no interior da colmeia a ceras e secreções salivares formando o própolis (Freire & Boas, 2013).

O própolis é um produto constituído por uma resina rica em compostos fenólicos (50%), entre os quais, flavonoides (flavonas, flavonóis, flavanonas, di-hidroflavonóis, chalconas e di-hidrochalconas), isoflavonoides e ácidos fenólicos (derivados do ácido benzóico e cinâmico), 30% de cera, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de outros compostos orgânicos, entre os quais aminoácidos, vitaminas, sais minerais e resíduos insolúveis (Freire & Boas, 2013). O própolis apresenta uma composição química variável dependente da fonte botânica onde a colmeia se encontra, bem como das condições geográficas e climáticas. Em função da diversidade botânica utilizada pelas abelhas na produção do própolis, este pode apresentar uma cor que pode variar desde verde, vermelha, amarela, castanho claro ou escura (Falcão & Vilas-boas, 2010); (Marcucci, 1994).

A composição química do própolis é complexa e depende da sua localização geográfica e do ambiente onde se encontram as colmeias e, conseqüentemente, do tipo de plantas que as abelhas utilizam (Falcão, 2013). Por exemplo, em climas amenos como na China Central e Oriental as abelhas colhem o própolis maioritariamente a partir do álamo. Já no Brasil, sendo este também um grande produtor de própolis, o principal tipo é o própolis verde produzido a partir dos ápices vegetativos de *Baccharis dracunculifolia* (Zhu *et al.*, 2011). Os principais componentes de própolis chinês são os compostos fenólicos, como flavonoides, ácidos fenólicos e seus ésteres, já o própolis no Brasil é mais rico em derivados alquilados do ácido *p*-cumárico e da acetofenona, assim como diterpenos, e flavonoides (Teixeira *et al.*, 2010).

A composição química do própolis varia de região para região. No caso das regiões de clima temperado, como a Europa, América do Norte e regiões não-tropicais da Ásia, em que a principal fonte de resina encontra-se nos rebentos de choupo (*Populus* spp.), o própolis é rico em ácidos fenólicos e derivados, flavonoides e derivados metilados ou esterificados. Em regiões onde o género *Populus* não ocorre, as abelhas utilizam espécies como *Ulmus*, *Pinus*, *Quercus*, *Salix* e *Acacia*, também descritas como fontes de própolis (Dias *et al.*, 2012). Em regiões de clima tropical, as abelhas recolhem principalmente a resina a partir de rebentos de alecrim do campo (*Baccharis dracunculifolia*). Este própolis, de cor verde, tem maior predominância no sudeste Brasileiro e em termos comerciais, é o mais importante, por apresentar uma composição rica em derivados prenilados de ácido fenilpropanóico, como a artepilina C e ácidos cafeoilquínicos (Finco, F; Moura, L; Silva, 2010). O própolis vermelho de origem cubana, do México e do Brasil, é obtido a partir de espécies do género *Dalbergia*, e é caracterizado pela presença de isoflavonoides (Francine *et al.*, 2011), enquanto o própolis obtido da resina exsudada pelas flores de *Clusia fluminensis*, em Cuba e Venezuela, origina ainda outro tipo de própolis, onde os constituintes maioritários são benzofenonas polipreniladas (Cuesta-rubio *et al.*, 2002).

No Mediterrâneo, o própolis da Grécia e de Malta apresentam algumas especificidades com uma composição rica em diterpenos, com origem em plantas da família das Crupressaceae e da espécie *Ferula communis* (Popova *et al.*, 2009) (Popova *et al.*, 2011). Também na Tunísia, o exsudado de *Cistus* spp, está descrito como origem floral do própolis nessas regiões (Popova *et al.*, 2011). Apesar da flora local ser um aspeto determinante na composição química da resina usada depois pelas abelhas, outro fator também importante é a escolha feita por elas, sendo desconhecidos os critérios de seleção usados. De facto, além da disponibilidade das plantas de uma determinada espécie prevalecer numa maior ou menor extensão, a preferência das abelhas por materiais mais resinosos devido às suas propriedades físicas ou com maior atividade biológica, poderão ser fatores determinantes na seleção das resinas (Falcão & Vilas-Boas, 2010)

#### 1.4. Propriedades biológicas

O uso de própolis é descrito há séculos pela humanidade. Os Egípcios utilizavam o própolis para impedirem a decomposição de cadáveres e como tal começou a ser utilizado para embalsamar seres humanos e animais (Castaldo & Capasso, 2002). Para além disso, as suas propriedades medicinais foram reconhecidas por médicos

gregos e romanos como Aristóteles, Dioscorides, Plínio e Galeno (Castaldo & Capasso, 2002).

O própolis nos últimos anos tem vindo a ser associado a várias propriedades farmacológicas e biológicas, sendo a sua composição química, particularmente a predominância de compostos fenólicos responsáveis por tal atividade (Falcão & Vilas-Boas, 2010). A sua diversidade química leva à expectativa de que as propriedades biológicas de diferentes tipos de própolis sejam diferentes, no entanto, na maioria dos casos, isso não se tem verificado (Šeruga *et al.*, 2011). Entre as muitas propriedades biológicas e farmacológicas apresentadas pelo própolis, destacam-se as atividades antimicrobiana, anti-viral, antioxidante, anti-hepatotóxico, anti-tumoral, anti-inflamatório, anti-neurodegenerativo entre outras (Gekker *et al.*, 2005); (Falcão & Vilas-Boas, 2010). O própolis para além destas propriedades, apresenta diversas aplicações ao nível da medicina tradicional, particularmente em estomatologia e odontologia, otorrinolaringologia, doenças respiratórias, gastroenterologia, cancro, no tratamento de lesões da pele, feridas, queimaduras e úlceras (Yildirim *et al.*, 2004).

O própolis possui uma ampla variedade de propriedades biológicas e farmacológicas, que tem sido alvo de intensas pesquisas feitas em células e em animais. Existem estudos recentes sobre o efeito do própolis no cancro (Calhella *et al.*, 2014). Através de ensaios *in vitro* e *in vivo*, foi possível definir diferentes mecanismos de ação de flavonoides e ácidos fenólicos e seus ésteres presentes no própolis (Castaldo & Capasso, 2002), como a supressão de proliferação de células cancerígenas e seus efeitos anti-inflamatórios e bloqueio das vias específicas de sinalização de oncogénese (Szliszka & Krol, 2013). Outras propriedades incluem a atividade antimicrobiana e são vários os metabolitos secundários responsáveis por tais atividades (Castaldo & Capasso, 2002).

Dentro das variadas propriedades biológicas no própolis português, ainda existem poucos estudos sobre o seu efeito anticancerígeno. No entanto duas amostras do nordeste e centro de Portugal mostram-se capazes de suprimir a proliferação de células primárias do cancro retal (Calhella *et al.*, 2014).

No presente trabalho, o principal objetivo é fazer uma revisão bibliográfica sobre a atividade anti-inflamatória de própolis *in vivo*, ou seja, em animais e humanos, começando, no entanto, por fazer uma revisão sobre a produção de própolis em Portugal.

## Capítulo II

### 2. Processo inflamatório

A inflamação é um processo que requer a sua resolução por um processo ativo, controlado por mediadores endógenos, cujo objetivo é neutralizar o agente nocivo e restaurar o tecido inflamado. Quando os mediadores inflamatórios não são suficientes para a resolução do problema, a inflamação pode-se perpetuar, resultando em variados graus de dano tecidual (Gilroy *et al.*, 2004).

A inflamação é induzida pela libertação de mediadores químicos presentes em tecido danificado e células migratórias. Os mediadores identificados no processo inflamatório incluem aminas vasoativas (histamina e serotonina), eicosanóides (metabolitos do ácido araquidónico, prostaglandinas e leucotrienos), fatores de agregação plaquetária, citocinas (interleucinas e fator de necrose tumoral - alfa -TNF- $\alpha$ ), cianinas (bradicinina) e radicais livres de oxigénio, entre outros (Ribeiro & Nascimento, 2012). Essas substâncias são produzidas por células como leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), células endoteliais, mastócitos, macrófagos, monócitos e linfócitos (Ribeiro & Nascimento, 2012).

Um sistema que detete, repare e contenha os danos causados às células no organismo requer complexos sinais de alerta, composto por recetores e vias de sinalização, prontos a agir sob a forma de resposta fisiológica. Um clássico subgrupo do sistema de defesa tem vindo a ser estudado, os PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos), composto por diversas moléculas microbianas que compartilham várias características bioquímicas, que alertam o organismo quando este está em “perigo”, isto é presença de antígenos externos. Os PAMPs exógenos são reconhecidos pelas células do sistema imunitário inato e adquirido por meio dos receptores *toll-like* (TLRs), o qual vai desencadear várias vias de sinalização, sendo a NF-kB a mais distinta. Estas células vão destruir o antígeno invasor, ou destruir a célula infetada. A resposta imunitária é acionada para produzir recetores específicos de células T e anticorpos que futuramente reconhecerão o antígeno. A maioria da resposta imunitária desencadeada pelos PAMPs são enquadradas na inflamação e imunidade (Bianchi, 2014).

A ativação da resposta imune é um mecanismo que é crucial para o início da fase da inflamação aguda, o qual em horas ou dias passa a trauma grave. A resposta imunitária inata é classificada como a primeira linha de defesa contra os antígenos externos. Os DAMPs (Padrões moleculares associados a danos), são uma superfamília de sinais que desencadeiam na presença de um trauma ou complicações

induzidas por este, ou algo que ative uma resposta imunitária (Neher *et al.*, 2011). DAMPs detetam os antígenos que representam perigo para o organismo, estão associados aos padrões moleculares PAMPs. No entanto, nem sempre a resposta imunitária é ativada por um agente externo, os PAMPs podem surgir devido a lesões teciduais e ferimentos (Bianchi, 2014). O processo inflamatório e a resposta imune, em constatare estudo e descoberta, está de longe perto de uma definição clara, recentemente um novo grupo de moléculas foi introduzido como um importante fator pró-inflamatório da imunidade inata. Devido à sua libertação por células ativadas ou danificadas sob condições de stresse celular, os termos "endocinas", "alarmins" ou proteínas do padrão molecular associadas a danos (DAMPs) foram introduzidos para essas moléculas. Um exemplo desse grupo de substâncias são as proteínas S100 fagocíticas, que medeiam as respostas inflamatórias (Foell *et al.*, 2007).

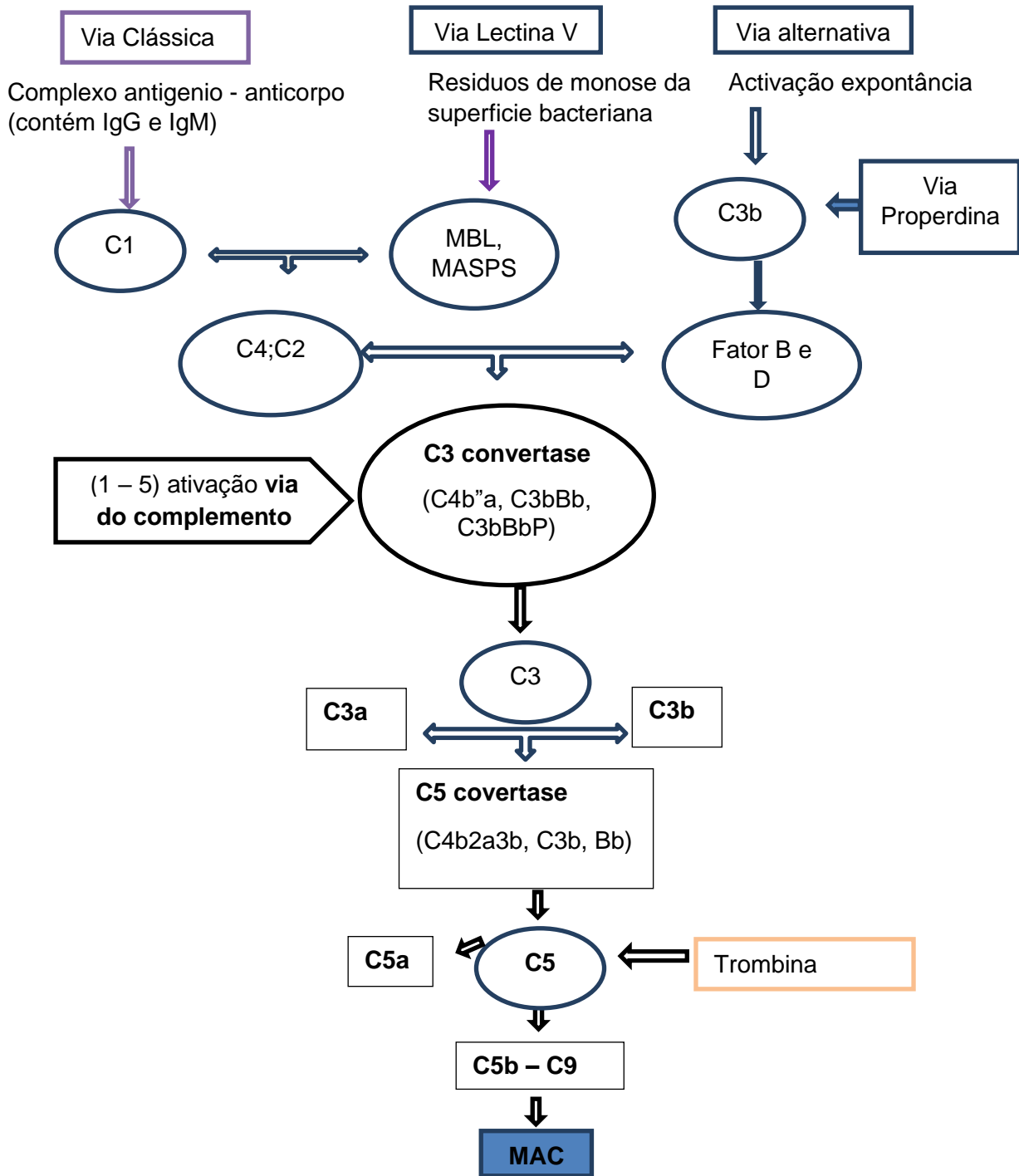
As vias inflamatórias afetam uma série de doenças crônicas, o qual envolvem mediadores inflamatórios e suas vias reguladoras. Os primeiros estímulos inflamatórios incluem produtos microbianos e citocinas como a interleucina – 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleucina – 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral –  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), a inflamação é mediada através da interação com TLRs recetor de IL – 1 (IL-1R), IL – 6 (IL-6R) e o recetor TNF (TNFR). A ativação destes recetores desencadeia importantes vias de sinalização intracelular, incluindo a proteína cinase ativada por mitógenos (MSPK), fator nuclear kappa-B (NF-kB) janus quinase (JAK)(Chen *et al.*, 2018).

As proteínas e enzimas também são responsáveis pelo processo inflamatório. Proteínas inflamatórias no sangue, onde está incluído a proteína C reativa (PCR), haptoglobina, amiloide sérica A, fibrinogénio e glicoproteína com ácido alfa -1, ajudam no restauro da homeostase e diminuem o crescimento microbiano, independente de anticorpos durante o trauma ou infeção. A ativação anormal de enzimas do grupo alta mobilidade 1 (HMGB1), superóxido dismutase (SOD), glutathiona peroxidase (GPx), NADPH oxidase e óxido nítrico induzível sintase (iNOS) e ciclooxigenase (COX) -2, têm papéis importantes no desenvolvimento de doenças relacionadas com a inflamação (Abdulkhaleq *et al.*, 2018).

A ativação de uma cascata de reações cujo nome é o sistema complemento, representa um dos sistemas em cascata filogeneticamente mais antigas do organismo, consiste em uma cascata proteolítica de mais de 30 proteínas solúveis e ligadas à superfície das membranas plasmáticas que podem ser ativadas pela via clássica, a lecitina e a via alternativa (Figura 7) (Neher *et al.*, 2011).

O sistema do complemento tem a capacidade de reconhecer agentes patogénicos e células tumorais e ser ativado, quando este é ativado aciona moléculas que participam na resposta inflamatória (Myamoto, 2015). Para que este exerça as suas

funções, tem de ser ativado, originando assim uma série de fragmentos com diferentes características e funções específicas. A ativação ocorre por duas vias: a clássica e a alternativa. No entanto a sua ativação depende de fatores diferentes, e diferentes inícios de ativação para cada uma das vias, mas que convergem em uma via comum a partir da formação de C3b11,19. Sua ativação tanto pela via clássica como pela via alternativa leva à formação do complexo lítico de membrana (CLM), que destrói células. A opsonização leva ao reconhecimento das moléculas do complemento pelos recetores para complemento nos fagócitos e pelas imunoglobulinas (Iturry-Yamamoto & Portinho, 2001). O sistema de complemento tem um papel determinante na defesa contra infeções, a deficiência do complemento aumenta uma maior suscetibilidade a infeções (Conigliaro *et al.*, 2019). A ativação inadequada do complemento contribui para a fisiopatologia das doenças autoimunes e muitos síndromes inflamatórios (Iturry-Yamamoto & Portinho, 2001).



**Figura 7-** Via de ativação do complemento adaptado de (Neher et al., 2011). O Complemento desempenha um papel crítico na eliminação de antígeno invasores por opsonização para fagocitose (**C3b, C4b**), quimiotaxia de leucócitos (**C3a, C5a**) e por lise direta de antígeno através do complexo de ataque à membrana (**MAC, C5b-9**).

## 2.1 Própolis como anti-inflamatório

Apesar da inflamação ser importante na eliminação de agentes patogénicos, quando é um processo inflamatório prolongado resulta, na maioria das vezes, em processos de doença crónica que pode originar danos e até falha de órgãos. Assim, é importante limitar a inflamação com o uso de anti-inflamatórios, controlando este processo. Existem diversos anti-inflamatórios no mercado que apresentam efeitos adversos devido ao seu uso prolongado. Como tal, existe uma necessidade de encontrar novos agentes anti-inflamatórios com menos efeitos secundários (Borrelli *et al.*, 2002). O própolis tem sido alvo de estudo devido às suas inúmeras capacidades, entre elas o seu poder anti-inflamatório.

Os tratamentos para doenças como asma, artrite reumatoide, psoríase, lúpus, doença de Crohn, esclerose múltipla, entre outras doenças com fundo inflamatório, são inúmeros, no entanto estas terapias tem efeitos indesejáveis (College & Hoc, 2001). Os glucocorticoides são um grupo de anti-inflamatórios muito usados neste tipo de doenças, no entanto, também se questiona os seus efeitos secundários, como por exemplo, o agravamento de osteoporose (Buckley *et al.*, 2017). Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) são utilizados no tratamento da inflamação e estão entre os medicamentos mais consumidos no mundo. Tem como função inibidores das cicloxigenases (COX) e são classificados com seletivos e não seletivos (Batlouni, 2010). Os AINEs não seletivos são mais antigos, no entanto, são muito abrangentes e possuem diversos efeitos indesejáveis. Ao inibirem a produção de prostaglandinas, podem causar problemas gástricos (úlceras gástricas, hemorragia digestiva) e alguns ainda reduzem a produção de plaquetas. Estes efeitos devem-se à inibição da COX1, enzima importante na proteção da mucosa gástrica à secreção ácida. A sua inibição causa erosão, ulceração, perfuração e hemorragia. O bloqueio da COX1 pode também provocar enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral (Abraham *et al.*, 2007) (Batlouni, 2010). Como ao própolis têm sido atribuídas propriedades anti-inflamatórias, tem sido explorado como possível estratégia no tratamento eficaz e com menos efeitos indesejáveis (Raud, 2008).

Os flavonoides e ésteres do ácido cafeico presente no própolis desempenham um papel importante na redução da resposta inflamatória. Estes inibem a produção de

ácido araquidónico e, por sua vez, a síntese de prostaglandinas. Para além disso, ativam o timo e auxiliam o sistema imunitário através da produção da atividade fagocitária (Aleluia *et al.*, 2015). No Japão foi feito um estudo sobre o efeito inibitório

dos flavonoides extraídos do própolis no processo anti-inflamatório em células THP-1 estimuladas por LPS (lipopysaccharide). Os autores (Funakoshi-tago *et al.*, 2016) verificaram a importância das estruturas químicas dos compostos na atividade. A isoliquiritigrina, crisina, 4'-di-hidroxi-4-metoxdaldaliona, 4-metoxdalbergiona e ceairina eram capazes de inibir a expressão de mediadores inflamatórios como o NO (monóxido de azoto), TNF- $\alpha$  e CCL2 (chemokine (C-C motif) ligand 2) e suprimir a atividade de NF-kB (factor nuclear kappa B) em células THP-1 estimuladas por LPS bacteriano (Funakoshi-tago *et al.*, 2016). Neste estudo verificou-se que o mecanismo inibitório dos flavonoides extraídos do própolis, particularmente, 3',4'-di-hidroxi-4-metoxidalbergiona era o de inibir a atividade do NF-kB, induzido por LPS, suprimindo a atividade da IKK (IKB cinase), e a isoliquiritigenina, a crisina e a ceairina inibiram a atividade transicional de NF-KB (Funakoshi-tago *et al.*, 2016).

### 2.2.1. Inflamações teciduais

O própolis tem sido muito utilizado no tratamento de afeções bucais e da garganta (Shabbir *et al.*, 2019). Para além disso, também tem sido utilizado no tratamento de feridas na pele, queimaduras, úlceras, psoríase e dermatite atópica, e até na cicatrização de feridas e regeneração de tecidos (Neiva *et al.*, 2014).

Algumas substâncias presentes no própolis são capazes de inibir a ciclo-oxigenase e, conseqüentemente, a síntese de prostaglandinas, responsáveis pela resposta inflamatória (Ribeiro & Nascimento, 2012). O própolis apresenta efeitos anti-inflamatórios contra modelos de inflamação agudos e crónicos, apesar do mecanismo de ação anti-inflamatório do própolis não estar ainda bem definido (Castaldo & Capasso, 2002).

A atividade anti-inflamatória do própolis segundo o estudo desenvolvido por Borrelli *et al.* (2002) será devido à presença de flavonoides e, especialmente, a galangina. Esse flavonoide demonstrou inibir a atividade da ciclooxigenase (COX) e a lipoxygenase, diminuindo a libertação de prostaglandinas. O éster fenetil éster do ácido cafeico (CAPE), ao inibir a libertação do ácido araquidónico da membrana celular, suprime as atividades enzimáticas da COX-1 e COX-2 e também inibe a ativação da expressão do gene *COX-2W26X* (Borrelli *et al.*, 2002). O própolis também é aplicado na odontologia o qual apresenta eficácia na cicatrização de feridas cirúrgicas, estudos comprovam que é um agente eficaz usado para múltiplos propósitos na saúde bucal (Amir *et al.*, 2018).

O Extrato Hidroalcoólico de Própolis Vermelha (EHPV), no tratamento de queimadura dérmicas, favoreceu a atividade da cicatrização das queimaduras tendo

em conta que as taxas de epitelização melhoraram com filmes à base de colagénio contendo o própolis (Barbosa *et al.*, 2013). A diminuição do infiltrado\_inflamatório observado nos grupos tratados com filmes à base de colagénio contendo própolis pode estar relacionado com a ampla gama de efeitos imunomoduladores do própolis, como inibição da síntese de prostaglandinas e estimulação da atividade fagocitária de macrófagos (Engineering *et al.*, 2006) (Russo *et al.*, 2002).

A cicatrização normal da ferida é caracterizada pelo recrutamento de uma série de células inflamatórias no local da lesão. Foram feitos vários estudos em modelos *in vivo* para caracterizar vários componentes e mecanismos envolvidos na reparação das feridas, onde um dos modelos estudados utilizou implantes de esponjas de álcool polivinílico (PVA) por via subcutânea em ratinhos. A implementação de esponjas PVA é um ensaio *in vivo* que, em análise da resposta celular como a angiogénese, provoca uma invasão de células dérmicas para as esponjas e dá origem a um tecido bastante vascularizado. Estas esponjas de PVA têm sido usadas para analisar uma variedade de compostos pró- e anti- angiogénica em várias espécies diferentes (Bradshaw *et al.*, 2001). Num estudo feito por Miranda *et al* (2018) adotou uma metodologia parecida onde optaram por trabalhar com o modelo inflamatório de implantação subcutânea de discos de esponja de poliéster poliuretano e com um extrato hidroalcoólico de própolis verde. Neste estudo o objetivo foi caracterizar os efeitos da administração do extrato hidroalcoólico de própolis verde na resposta inflamatória crónica de ratinhos submetidos a dieta hipoproteica. Existem algumas controvérsias em torno das influências complexas da desnutrição na infeção e imunidade e apontam para consequências práticas de contramedidas na desnutrição aguda (Monte, 2000). Assim no estudo feito por Miranda (2018) verificou-se que o extrato hidroalcoólico de própolis verde foi capaz de alterar de forma seletiva os parâmetros hematológicos e leucocitários e que a dieta hipoproteica interferiu no padrão da resposta medular das células circulantes, bem como o modelo de implante subcutâneo de discos de esponjas, induziu o processo inflamatório de forma eficaz (Miranda, 2018)

Com o implante de esponja como modelo experimental para estudar a inflamação, foi demonstrado que o extrato aquoso de própolis verde atua como modulador no processo inflamatório, foi determinado os efeitos da administração sistémica do WEP (extrato de aquoso de própolis) na neovascularização, acumulação de neutrófilos e macrófagos juntamente com citocinas pró-antigénicas e pro-inflamatórias (Aparecida *et al.*, 2011). Também num estudo feito por Cekic (2015) demonstrou que o extrato de própolis suprime a neovascularização da córnea de coelho ferida pela cauterização por nitrato de prata, através da via ciclooxigenase e lipoxigenase (Cekic, 1999). Existe evidência de que a angiogénese e a inflamação crónica são co-dependentes, o

bloqueio da angiogénese resulta num efeito anti-inflamatório (Song *et al.*, 2002). O extrato etanólico de própolis (EEP) e os extratos etéreos de própolis (REP) e o éster fenetílico do ácido cafeico (CAPE) componentes estes ativos do própolis, foram examinados quanto à sua atividade anti-angiogénica, usando a membrana coriolantóica (CAM) *in vivo* e ensaios de proliferação de células endoteliais *in vitro*. Os resultados demonstraram que EEP, REP e CAPE têm atividade anti-angiogénica através da inibição da proliferação de células endoteliais (Cekic, 1999).

### 2.2.2. Inflamação sistémica

Segundo Shao *et al.* (2020), CAPE apresenta propriedades anti-inflamatórias, anti-apoptose e anti-oxidante. Neste estudo, verificou-se o efeito anti-inflamatório de CAPE contra a inflamação induzida pela imidacloprida (inseticida neonicotinoide). Por análise Western blot verificou-se que CAPE diminuiu significativamente o nível hepático de TNF- $\alpha$  e Interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) em ratos sujeitos a imidacloprida. A ativação da inflamação pela imidacloprida está relacionada com o stress do retículo endoplasmático (Shao *et al.*, 2020).

A desnutrição proteica está relacionada com uma série de doenças, tais como atrofia das vilosidades intestinais, esteatose hepática com alterações das funções normais dos órgãos com redução da filtração glomerular, alteração no débito cardíaco e ainda níveis hormonais (Monte, 2000). Num estudo feito por Miranda (2018), os autores verificaram que o extrato hidroalcoólico do própolis verde, no modelo estudado (ratinhos), apresentou uma ação moduladora na cinética e angiogénese inflamatória, mesmo naqueles grupos submetidos a dieta hipoproteica. O extrato hidroalcoólico de própolis verde foi capaz de alterar de forma seletiva os parâmetros hematológicos e leucocitários e a dieta hipoproteica interferindo no padrão da resposta medular das células circulantes (Miranda, 2018).

Os efeitos imunomoduladores de substâncias naturais têm sido considerados como terapias adjuvantes alternativas no tratamento de várias doenças. No caso do própolis, esse efeito tem sido associado a uma combinação de diferentes constituintes. A administração de própolis verde em animais submetidos a stress crónico aumentou a produção de peróxido de hidrogénio, o qual sugere que este produto modulou a ativação de macrófagos. Num modelo *in vivo* de inflamação crónica, também foi demonstrado que o extrato de própolis verde suprime a migração celular sem comprometer a captura de colágeno. Assim, o própolis verde pode ser usada para controlar a resposta inflamatória (Aparecida *et al.*, 2011).

### 2.2.3. Inflamação respiratória

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores que causa lesões nos brônquios, por hiper-reatividade e superprodução de muco, causando o estreitamento das vias aéreas (Huang *et al.*, 2020). A asma alérgica é mediada pela inflamação Th2, caracterizada pelo aumento do número de CD4<sup>+</sup>, das células T que produzem as interleucinas IL-4, IL-5 e IL-12 (células Th2) que, por sua vez, induzem níveis elevados da imunoglobulina IgE (Huang *et al.*, 2020) (Meenakshi *et al.*, 2011). Num estudo desenvolvido por Bertolini *et al.* (2019), em que foi usado um modelo de asma induzido por ovalbumina em ratos, verificou-se que o extrato padronizado de própolis verde do Brasil (EPP-AF®) aumentou as células PMN-MDSC (polymorphonuclear-myeloid-derived suppressor cells) e CD4<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup>, reduziu a infiltração eosinófila e a inflamação Th2.

Num estudo feito na Indonésia estudou-se o extrato etanólico de própolis, no tratamento de asma crônica. Neste estudo, os autores verificaram que os níveis séricos de IL-17 diminuíram em ratinhos Balb / C, a interleucina – 17 induz o recrutamento de neutrófilos nas vias aéreas e desempenham um papel na determinação da gravidade da doença (H *et al.*, 2012).

Na perspectiva de demonstrar a importância do própolis na asma brônquica, foi feito um estudo com um grupo de 60 crianças asmáticas divididas por dois grupos, a um grupo foi administrado o extrato de própolis e ao outro grupo foi administrado placebo. Os resultados do ensaio mostraram menor severidade e maior número de casos com sintomas ligeiros em crianças com tratamento com própolis em comparação com as que foram tratadas com placebo (p<0.05) (Rodriguez & Propóleo, 1996).

O extrato aquoso de própolis (AEP) demonstrou em várias outras pesquisas possuir uma variedade de atividades farmacológicas, entre elas a atividade anti-inflamatória. Estudos feitos em ratos demonstraram efeitos anti-inflamatórios do própolis, capaz de libertar das células vários mediadores da inflamação e inibir a síntese eicosanoide. A atividade anti-inflamatória demonstrou estar associado à inibição de prostaglandinas (PGs) e leucotrienos (LTs) um efeito que levou Khayyal *et al.* (2003) a especular que poderia ser benéfico para o tratamento adjuvante da asma. (Khayyal *et al.*, 2003).

Tani *et al.* (2010) investigaram doentes com rinite alérgica e propuseram que o extrato de própolis induz a expressão da libertação de leucotrienos de leucócitos periféricos. Foram investigados os efeitos do extrato etanólico do própolis verde nos cys-leucotrienos (LTs) induzidos pelo alérgeno Cry j1 e a libertação de histaminas de leucócitos periféricos de pacientes com rinite alérgica. A rinite alérgica sazonal é

geralmente tratada de forma sintomática com antagonistas dos receptores H1 da histamina, vaso constritores simpatomimético, que são inibidores da síntese de cisteinil-leucotrienos (cys-LTs) e antagonistas dos recetores de cys-LT, têm sido eficazes especialmente em tratamento da obstrução nasal (Tani *et al.*, 2010). Propuseram que um dos principais mecanismos para as propriedades antialérgicas do extrato foi revelado como a supressão da libertação de cys-LTs. Além disso, uma série de componentes do própolis e seus ésteres fenólicos foram sintetizados e avaliados como inibidores da libertação de cys-LTs (Tani *et al.*, 2010). Os eucosanoicos são metabolitos de ácido araquidónico fosfolipídico das membranas celulares, que são libertadas através da ação de certas enzimas, entre elas as enzimas cicloxigenases que dão origem as prostaglandinas e tromboxanos e as enzimas lipoxigenases dão origem aos leucotrienos. Os eucosanoídes unem-se aos recetores de vários tipos de células e podem medir a inflamação (Robbins, 2010).

No estudo feito por Khayyal *et al* (2003) obtiveram no final dos ensaios clínicos resultados que revelam que os doentes que receberam o própolis apresentam uma redução acentuada na incidência e gravidade das ataques noturnos e melhoria na função respiratória a nível de ventilação. Também foi avaliado os valores iniciais do fator de necrose tumoral por citocinas pró-inflamatórias (TNF) – alfa ICAM-1, interleucinas (IL) – 6 e IL-8 e um aumento de 3 vezes no valor protetor da citocina IL-10. Os níveis de prostaglandinas E2 e F2 alfa e leucotrienos D4 diminuíram comparativamente com os valores iniciais. Contudo, os doentes que foram tratados com placebo não se verificou qualquer melhoria significativa. Assim os resultados sugerem que o extrato aquoso de própolis testado neste estudo é potencialmente eficaz como adjuvante à terapia em doentes asmáticos. Estes benefícios podem estar relacionados com a presença de extrato derivados do ácido cafeico e outros constituintes ativos (Khayyal *et al.*, 2003).

#### 2.2.4. Inflamação no sistema gastro-intestinal

Shimizu & Suzuki (2019) estudaram o efeito do própolis do Brasil na colite induzida por dextrano sulfato de sódio (DSS) em ratos e verificaram que o extrato etanólico atenuou o desenvolvimento da colite induzida por DSS, aumentando a expressão das proteínas de TJ (zonula occludens, junctional adhesion molecule-A, occludin e claudins) e diminuindo a expressão de citocinas inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-17 $\alpha$ ). Alguns dos constituintes do própolis foram também utilizados e verificou-se que a

artepilina C, bacarina, drupanina culifolin e CAPE tinham o potencial de suprimir a reação inflamatória por suprimirem a produção de IL-17 ((Shimizu & Suzuki, 2019).

O efeito do própolis na pancreatite aguda em ratos foi avaliado por Modulates *et al.* (2019) verificando que era capaz de diminuir as citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6) e aumentar significativamente o nível de IL-22 para níveis próximos aos dos controlos negativos, estes controlos são ratos sem pancreatite aguda induzida. Os mesmos autores também verificaram que o própolis reduziu significativamente o estado patológico total e a extensão do edema, provavelmente devido à ação anti-inflamatória do própolis e / ou de seus compostos ativos. (Modulates *et al.*, 2019). Estudos experimentais mostram que a lesão pancreática é mediada pela libertação de mediadores pró-inflamatórios, como IL-1, IL-6, IL-8, bem como pela ativação de células inflamatórias, como neutrófilos, macrófagos e linfócitos (Frossard *et al.*, 2001). Assim a superprodução de mediadores inflamatórios incluindo TNF –  $\alpha$ , IL - 1 $\beta$ , IL – 6 e IL – 8, demonstrou desempenhar um papel importante na pancreatite aguda (PA).

A suplementação dietética com própolis pode também aumentar a diversidade microbiota intestinal, reforçando um intestino saudável (Wang *et al.*, 2017). Neste estudo foi utilizado própolis de origem chinesa para estudar o seu papel na inflamação intestinal em ratos em que a colite foi induzida por DSS. O estudo revelou que a suplementação com própolis 0,3% tinha aumentado a diversidade microbiota intestinal comparativamente ao grupo controlo. A introdução de própolis na dieta neste estudo mostrou ter potencial para modular populações microbianas intestinais.

Em outros estudos em aves domésticas, com suplementação de própolis teve um efeito estimulante significativo, do número de *Lactobacillus* spp. e *Bifidobacterias* spp. no intestino das aves (Mahmoud *et al.*, 2016).

Galangina, um flavonoide associado ao própolis, demonstrou diminuir a libertação de prostaglandinas E2, a lipoxigenase COX e a expressão da isoforma induzível da COX 2 (Michaluart *et al.*, 1999). Este estudo feito por Michaluart (1999) mostrou que éster fenilico do ácido cafeico tem efeito inibitório das ciclooxigenase 2 em células epiteliais orais humanas e em ratos.

Num estudo feito por Bezerra (2016), que avaliou o efeito da administração oral do Extrato Hidroalcoólico (EHPV) de Própolis Vermelha sobre a colite induzida por ácido acético em modelo roedor, no modelo biológico utilizado e sob as condições experimentais testadas a administração oral do EHPV minimizou os danos teciduais macroscópicos e microscópicos provocados pelo enema de ácido acético. Este estudo sugere que este efeito pode estar relacionado a um provável efeito modulatório da reação inflamatória pela via do NO (Bezerra, 2016).

A doença de Crohn e a colite ulcerosa são distúrbios inflamatórios crônicos. Estas doenças são os principais tipos de doenças que afetam o trato gastrointestinal, e são caracterizadas por dor abdominal, diarreia, hemorragia retal, febre, perda de peso e complicações sistêmicas (Farrokhyar *et al.*, 2006).

Segundo Cristina *et al* (2013) o tratamento com própolis, via retal, atenuou a resposta inflamatória na mucosa do cólon em animais com colite. Neste estudo foi centrado no efeito terapêutico de um extrato de própolis SLNC 106 (PI) na colite experimental em ratos, onde estes foram induzidos a colite. Amostras do cólon distal foram colhidas para a análise da atividade da enzima mieloperoxidase (MPO) e para análise morfológica em cortes histológicos embebidos em parafina com hematoxilina-eosina ou coloração histoquímica. O tratamento com própolis reduziu moderadamente a resposta inflamatória, diminuiu o número de cistos e abscessos, inibiu a proliferação epitelial e aumentou o número de células caliciformes. A atividade anti-inflamatória do extrato de própolis SLNC 106 foi confirmada pelas reduções no infiltrado inflamatório e no número de cistos e abscessos na mucosa do cólon e aumentou o número de células caliciformes (Cristina *et al.*, 2013).

### 2.2.5 Inflamação articulações e ossos

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune que afeta cerca de 1% da população global, principalmente o sexo feminino. Esta doença manifesta-se clinicamente como uma doença inflamatória sistêmica crônica. Como tal esta inflamação envolve várias citocinas inflamatórias como TNF –  $\alpha$ , IL-1, IL – 6, IL-17 que são expressos em processos de inflamação provocado pela patologia AR. No estudo feito por Parisi *et al.* (2020), onde foi preparado um extrato de própolis, casca de romã e extratos de bagaço de uva (mistura PPP), esta mistura apresentou um elevado teor de polifenóis o qual está ligado a sua atividade anti-inflamatória e pode ser considerado como material para desenvolver uma nova preparação de plantas contra AR (Parisi *et al.*, 2020).

O modelo de rato artrítico induzido pela FCA (complemento adjuvante Freud) está associado a uma reação de inflamação imune na experiência de Hu *et al* (2005). A principal característica da artrite reumatoide (AR) é o dano contínuo na artrose da cartilagem e ossos, além de um distúrbio da função imunológica. Citocinas secretadas por células imunes (linfócitos e macrófagos mononucleares), fibroblastos e células endoteliais desempenham um papel importante nas respostas imunes e inflamatórias

*in vivo*. Os resultados mostram que EEP (extrato etanólico de própolis) e WSD (extrato de água de própolis) tiveram efeitos inibitórios significativos nos níveis de IL-6 em ratos com artrite induzida por FCA, mas não nos níveis de IFN e IL-2 (Hu *et al.*, 2005).

#### 2.2.6. Edema

A capacidade anti-inflamatória do extrato etanólico de própolis no edema foi avaliado *in vivo* utilizando a carragenina, dextrano e histamina como agentes indutores da inflamação em ratos, ao administrar uma dose oral do extrato, verificou-se significativamente a inibição do processo inflamatório desencadeado pela carragenina e antagonizou o efeito do processo endêmico produzido pela histamina, no entanto, não inibiu o efeito inflamatório induzido pelo dextrano. A dose administrada não apresentou efeitos tóxicos e os autores sugerem que o extrato exerceu efeito anti-inflamatório semelhante ao dos anti-inflamatórios não esteroides, sem causar danos na mucosa gástrica ou outros efeitos a níveis do sistema circulatório (Reis, 2000).

O potencial antinocetivo e anti-inflamatório do EHPV e formononetina no modelo de edema da pata, induzido por carragenina em ratos, foi avaliado por Oliveira *et al.* (2015). Neste estudo, verificou-se uma diminuição da contorção abdominal dos animais e da formação de edema. O EHPV e a formononetina apresentaram uma ação antinocetiva melhor quando comparados aos medicamentos clássicos utilizados para esta patologia. Segundo os autores, este efeito do EHPV é atribuído pela inibição da migração de neutrófilos para o local da inflamação bem como da atividade neurogénica (Oliveira *et al.*, 2015). O potencial antioxidante e a atividade anti-inflamatória da formononetina em edema da pata induzido por carragenina e migração dos leucócitos foram testadas *in vitro* e *in vivo* por Cealato *et al.* (2012). Neste ensaio, os autores verificaram efeitos anti-inflamatórios da formononetina devido a inibição de algumas enzimas envolvidas em vias de sinalização celular como COX e inibição da 5-lipoxigenase, enzimas estas também envolvidas na formação de espécies reativas de oxigénio e na síntese de NO na doença inflamatória intestinal (Cealato *et al.*, 2012).

A inibição da produção do NO pelos macrófagos também pode estar relacionado com a atividade anti-inflamatória do própolis (Atsushige & Adota, 2003). Na avaliação entre o extrato etanólico (EEP) e o aquoso (WSD) de própolis em ratinhos na diminuição do edema induzido por carragenina, verificou-se que EEP e WSD inibiram o aumento de PGE2 e também teve um efeito inibitório significativo sobre NO. No estudo feito por Hu *et al.* (2005) verificaram que o mecanismo de WSD e EEP no desempenho anti-inflamatório foi semelhante, com algumas diferenças. O

WSD não apenas inibia o aumento da contagem de glóbulos brancos (WBC), como também inibia o aumento de neutrófilos apesar desse valor não ser significativo, esta seria a explicação para o alívio da inflamação. Os resultados sugerem que componentes adicionais do própolis, além dos flavonoides, possuem efeitos anti-inflamatórios. Embora o EEP não tenha inibido significativamente o leucograma, ele pôde aliviar o grau inflamatório sinergicamente ao inibir a formação de NO. Os resultados da experiência mostram que EEP e WSD tiveram efeitos inibitórios significativos nos níveis de IL-6 em ratos com artrite induzida por FCA, mas não nos níveis de IFN e IL-2, o que poderá significar que, no curso da atividade anti-inflamatória de WSD e EEP, o sistema imunológico humoral desempenha um papel importante inibindo a ativação e diferenciação de macrófagos mononucleares. Este poderá ser um possível mecanismo para os efeitos anti-inflamatórios e imunológicos da WSD e EEP (Hu *et al.*, 2005).

## Capítulo III

### 3. Propriedades antioxidantes do própolis

O própolis tem sido alvo de muito estudo devido às suas capacidades anti-inflamatórias em várias patologias, mas outras propriedades têm sido também atribuídas a este produto apícola, como sejam as antioxidantes que, muitas vezes, estão associadas às propriedades anti-inflamatórias.

Uma das hipóteses relacionadas com a inflamação é a relação que esta tem com o aumento de radicais livres no organismo (Ghaskadbi, 2004). Embora se saiba que o dano oxidativo está envolvido na destruição do tecido por mediadores da inflamação, a modulação da produção de radicais livres de oxigénio representa uma nova abordagem para o tratamento de doenças inflamatórias (Celik *et al.*, 2007). O própolis contém polifenóis e uma grande variedade de outros compostos capazes de remover excesso de radicais livres no organismo (Marquele *et al.*, 2005). O CAPE foi identificado como um dos principais compostos ativos do própolis com propriedades antioxidantes (Celik *et al.*, 2007). Estes autores fizeram um estudo da eficiência da administração do CAPE em ratos na prevenção de danos oxidativos causados por *Escherichia coli* nos casos de pielonefrite (PYN). Os lipopolissacáridos bacterianos estimulam a libertação de citocinas pró-inflamatórias, que iniciam uma resposta inflamatória, incluindo quimiotaxia e libertação de leucócitos polimorfonucleares (PNL)

(Celik *et al.*, 2007). Os PNL libertam produtos tóxicos tal como espécies reativas de oxigénio e lisozimas que parecem ser responsáveis por danos nos tecidos, e a inibição dos radicais livres produzidos por PNL pode neutralizar os danos nos tecidos (Gupta *et al.*, 2004).

Numa outra experiência, os extratos etanólicos de própolis, em que predominava o ácido cafeoilquínico (CQA), apresentaram propriedades antioxidantes mais acentuadas do que os extratos aquosos, constituídos predominantemente por derivados do ácido cafeoilquínico e derivados do ácido cinâmico (Matsui *et al.*, 2004)(Nakajima *et al.*, 2007).

Os flavonoides têm sido implicados nas atividades biológicas de própolis, como atividade antioxidante. Segundo Coneac *et al.* (2008), os mecanismos envolvidos são vários e podem dividir-se em quatro categorias: afinidade de ligação a polímeros biológicos; ligação a iões de metais pesados, catálise do transporte de eletrões e capacidade para eliminar os radicais livres.

O própolis para além das propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidantes tem também a capacidade de inibir a incorporação de timidina, uridina e leucina em células tumorais e bloqueia a síntese de DNA. Esta capacidade parece dever-se à presença de flavonoides. Além disso, os flavonoides pinocembrina, galangina e pinobanksina, além do éster benzílico do ácido *p*-coumarico e CAPE, também são considerados como responsáveis pela atividade antimicrobiana do própolis (Andrade *et al.*, 2011)

### 3.1. Efeitos secundários

Estudos mostram que o própolis pode ser uma solução viável para vários tratamentos sejam eles odontológicos ou não (Parolia *et al.*, 2010). No entanto, acreditam que o própolis pode interagir com alguns fármacos, como é o caso do dissulfiram ou metronidazol, levando a náuseas e vômitos. Para além disso existe a possibilidade de ocorrer reação alérgica, sendo o ácido cafeico e seus derivados, ésteres de ácidos aromáticos, CAPE e alguns flavonoides, como a tectocrisina os principais compostos relacionados com as reações alérgicas ( Bunri *et al.*, 1988; Parolia *et al.*, 2010).

O própolis é a causa de um número crescente de casos de dermatite alérgica de contacto. Em tempos apenas era observada em apicultores, no entanto, alergia ao própolis ocorre em pessoas que utilizam o própolis em bio-cosmética e nas terapias alternativas de várias patologias (Hausen, 1987). Por ser um produto natural rico em terpenos, ácido cinâmico, ácido cafeico e seus derivados, flavonoides e aminoácidos

(Wang *et al.*, 2009) o própolis vem sendo incorporado em preparações biocósméticas como acima referido, pasta dentífrica, xarope, colutórios e soluções orais. No entanto, o seu uso deve ser cauteloso, devido à possibilidade de reações adversas como, por exemplo, reações alérgicas, estomatite, edema labial, eczema perioral e dispneia (Cho *et al.*, 2011). Estes autores relatam que o número de casos de dermatite de contacto tem aumentado paralelamente ao crescimento do uso de própolis. A dermatite de contacto com manifestações cutâneas generalizadas desencadeadas pela ingestão de própolis não foi relatada anteriormente, no entanto, pela primeira vez foi relatado um caso de dermatite sistémica decorrente da ingestão de própolis em uma mulher de 36 anos. A paciente apresentou prurido severo múltiplo, pápulas eritematosas e edema de face, pescoço, braços, abdómen e coxas após a ingestão de própolis por algumas semanas, obtida de um apicultor. Foi efetuada biópsia do tecido e os resultados histopatológicos revelaram espongiose (edema intercelular da camada espinhosa de Malpighi da pele e que pode levar à formação de vesículas), edema de derme papilar com vasodilatação e infiltração perivascular de eosinófilos e linfócitos concluindo, no diagnóstico, dermatite de contacto (L. Wang *et al.*, 2009).

Também foi relatado reações adversas em um paciente que utilizou uma loção contendo própolis, para tratamento de ferida no nariz. O diagnóstico final foi dermatite de contacto granulomatoso, acompanhado de linfadenopatia (Crawford *et al.*, 2001).

Um outro fator importante a ser considerado é a possível presença de metais pesados em determinados tipos de própolis. A quantidade de metais pesados tais como cádmio, cromo e chumbo são tóxicos e competem com os metais naturais presentes no própolis. Num estudo onde analisaram mel, própolis, pólen e cera como indicadores biológicos de poluição ambiental, avaliaram os teores de metais pesados, com possibilidade de causar sérios danos à saúde humana e animal (Conti & Botrè, 2001). Este trabalho teve como objetivo verificar se as abelhas e seus produtos podem ser considerados matrizes biológicas confiáveis para a avaliação da poluição por metais pesados. No entanto com os resultados obtidos não foi possível tirar conclusões específicas em relação à extensão da bioacumulação de chumbo, cádmio e cromo nas diferentes matrizes biológicas.

Como o própolis é frequentemente usado em preparações cosméticas e medicinais, os dermatologistas devem estar cientes desse possível problema. A obtenção de um relato histórico clínico cuidadoso deve ser elaborado principalmente quando existe relato de dermatite alérgica de contacto, antes do uso de produtos contendo própolis (R. Cristina *et al.*, 2011)(Crawford *et al.*, 2001).

Nos vários produtos do mercado (suplementos), não é aconselhado o uso destes em grávidas.

### 3.2. Produtos no mercado

Existe uma vasta gama de suplementos alimentares com própolis na sua composição. As aplicações são, sobretudo, para afeições das vias respiratórias. Foi feito uma breve pesquisa destes produtos existentes no mercado os quais são dispensados nas farmácias e têm informação no *Sifarma*.<sup>1</sup> A Tabela 1 apresenta alguns exemplos.

*Tabela 1- Produtos no mercado*



Fonte:

<https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkovoxr-propolis-xarope>

Nome: **Arkovox Própolis**

Formulação: solução oral

Composição: própolis, malva, tomilho e vitamina D

Indicação: malva ajuda a acalmar a faringe e tomilho que ajuda a suavizar a garganta e o peito para o bem-estar respiratório. A vitamina D contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário.

---

<sup>1</sup> O Sifarma é um das ferramenta de gestão e atendimento das Farmácias Comunitárias, que simplifica quer os processos de gestão (gestão de *stocks* e encomendas) quer o atendimento, porque permite fazer o acompanhamento do histórico do doente, detetar contra-indicações e interações medicamentosas.



Fonte: <https://www.dieteticacentral.pt/marcas/aquilea/aquilea-propolis-jarabe-150ml.html>

Nome: **Aquilea Própolis**

Formulação: solução

Composição: extrato de salgueiro, sabugueiro concentrado, extrato fluido de própolis, concentrado cassis, concentrado de banana e extrato seco de própolis, extrato de pinheiro, concentrado de tomilho, extrato de equinacea, vitamina C, óleo essencial de eucalipto, óleo essencial de menta.

Indicação: suplemento alimentar à base de própolis e uma combinação de plantas tradicionalmente usadas por suas propriedades, não para tratamento respiratório. Adequado para diabéticos tipo II (uma dose de 10 ml = 1 ml de glicina)

Nome: **Arkovox® Própolis + Vit C**

Formulação: comprimidos para chupar

Composição: extrato de malvaíscio, papaína, extrato de própolis e vitamina C.

Indicação: o extrato de malvaíscio ajuda a suavizar e a acalmar a garganta, faringe e cordas vocais, contribuindo para o bem-estar respiratório. A vitamina C contribui para o normal funcionamento do sistema imunitário.



Fonte: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkovoxr-propolis-vit-c-citrino-24-comprimidos>



Fonte: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkocapsulasr-propolis-bio>

Nome: **Arkocápsulas® Própolis**

Formulação: cápsulas

Composição: é um suplemento alimentar à base de Própolis.

Indicação: estados gripais.



Fonte: <https://www.arkopharma.com/pt-PT/arkovox-propolis-spray-garganta>

Nome: **Arkovox® Própolis**

Formulação: solução em Spray

Composição: própolis e mel, eucalipto, pinheiro e tomilho

Indicação: para problemas na garganta. O eucalipto, o pinheiro e o tomilho contribuem para o bem-estar respiratório e ajudam a suavizar a garganta. A malva e a camomila ajudam a acalmar a garganta



Fonte: <https://www.mifarma.pt/aboca-propol-2emf-spray-forte>

Nome: **Propol 2 Emf Spray**

Composição: extrato multifracionado, obtido por extração e fracionamento, que seleciona as duas frações nobres da Própolis: Flavonoides totais (Pinocembrina e Galangina) e CAPE (éster fenilético do ácido cafeíco, característico da Própolis) e óleo essencial de limão

Formulação: spray nebulizador sem gás

Indicação: contribui para as defesas naturais do organismo e é útil para o bem estar da cavidade bucal no inverno

Depois da breve pesquisa verifica-se que os produtos no mercado estão mais direcionados para os problemas respiratórios e para o sistema imunitário, embora os vários estudos revistos no presente trabalho tenham permitido concluir que outras aplicações poderão ser encontradas, havendo necessidade, no entanto, de continuar a aprofundar os conhecimentos sobre o própolis e suas futuras aplicações.

## Capítulo IV

### 4. Conclusão

O própolis, entre os vários produtos da colmeia, tem vindo a despertar cada vez mais interesse por parte dos investigadores e da indústria cosmética e alimentar.

O própolis é um produto resinoso que se encontra na colmeia sendo a sua principal finalidade evitar a entrada de intrusos para o interior da colmeia e manter a temperatura adequado no seu interior. É importante referir que a sua complexa composição química depende da sua localização geográfica e do ambiente em que estão inseridas as colmeias.

O própolis tem uma variedade de potencialidades, quer anti-inflamatórias, antivirais, antioxidantes, anti-hepatotóxicas e anti neurodegenerativas como tal apresenta um potencial para tratamento de várias doenças.

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINES) que são utilizados no tratamento da inflamação estão entre os medicamentos mais consumidos do mundo, inibem as cicloxigenases (COX). Os flavonoides e ésteres do ácido cafeico têm um papel importante na resposta inflamatória, inibem a produção de ácido araquidónico que, por sua vez, diminuem a síntese de prostaglandinas e assim atua a nível na inflamação. Como tal os flavonoides e esterases de ácido cafeico presentes no própolis desempenham o mesmo papel na resposta inflamatória. Em estudos verificou-se que os flavonoides presentes no própolis têm a capacidade de inibir a atividade NF-kB induzido por LPS.

A atividade anti-inflamatória observada na própolis parece ser devida à presença de flavonoides, especialmente galangina. Tem sido relatado também que o CAPE, possui atividade anti-inflamatória por inibir a libertação de ácido araquidónico da membrana celular, suprimindo as atividades das enzimas COX-1 e COX-2.

O própolis tem sido estudado no tratamento de afeções bucais, inflamações dos tecidos, inflamação sistémica e respiratória, inflamação gastro intestinal, nas articulações, ossos e no edema. Nestas patologias, o composto responsável pela atividade anti-inflamatória parece dever-se sobretudo a flavonoides, ácidos fenólicos e seus derivados como o CAPE.

No entanto, e apesar destas potencialidades do própolis, há sempre riscos associados à sua utilização de própolis e efeitos secundários podem surgir. Existem relatos em que ocorreram reações adversas devido à sua ingestão e aplicação tópica, como dermatite alérgica de contacto, e que parece dever-se sobretudo ao CAPE e seus derivados e a alguns flavonoides.

Os produtos que se encontram no mercado são apenas suplementos alimentares, não existindo medicamentos à base de própolis, apesar dos estudos serem promissores parece que ainda existe um grande caminho até haver medicamentos à base de própolis, se for esse o objetivo.

## Bibliografia

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., & Hezme, M. N. M. (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation : A review. *Veterinary, Woeg*, 11(2231.0916), 627–635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- Abraham, N. S., Hartman, C., Richardson, P., & Deswal, A. (2007). Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. *Alimentary Pharmacology e Therapeutics*, 25(2), 913–924. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03292.x>
- Afonso, C. L., Disserta, V. L., & Agr, E. S. (2014). *Otimização das condições de produção da Geleia Real e avaliação de parâmetros da qualidade do produto final* (p. 59).
- Aleluia, C. D. M., Guilherme, P., & Furtado, S. (2015). FITOTERÁPICOS NA ODONTOLOGIA. *Revista de Odontologia*, 27(2), 126–134.
- Amir, J., Abbasi, A. J., Mohammadi, F., Bayat, M., Gema, M., Ghadirian, H., Seifi, H., & Bayat, H. (2018). Applications of Propolis in Dentistry : A Review. *Ethiop J Health Sci*, 28(2), 505–512. <http://dx.doi.org/10.4314/ejhs.v28i4.16>
- Andrade, S. P., Moura, S. A. L. De, Negri, G., Salatino, A., Lima, L. D. D. C., Dourado, L. P. A., Mendes, J. B., Ferreira, M. A. N. D., & Cara, D. C. (2011). Aqueous extract of Brazilian green propolis: Primary components, evaluation of inflammation and wound healing by using subcutaneous implanted sponges. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 8. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep112>
- Angeles, D. L. (1981). AN INTESTINAL INSULIN-LIKE MOLECULE IN APIS MELLIFICA. *Comp. Biochem. Physiol*, 69, 79–83.
- Aparecida, S., Moura, L. De, Diniz, N., Andrade, S. P., Leticia, M., Reis, C., Noviello, M. D. L., & Cara, D. C. (2011). Brazilian Green Propolis Inhibits Inflammatory Angiogenesis in a Murine Sponge Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011, 7. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep197>
- Apícola, G. A. do P. (2019). PAN 2017-2019. In *Gabiente de Planeamento, Políticas e Administração Geral* (p. 99). [https://www.gpp.pt/images/Programas\\_e\\_Apoios/Apoios\\_de\\_Mercado/PAN/PAN2017-2019.pdf](https://www.gpp.pt/images/Programas_e_Apoios/Apoios_de_Mercado/PAN/PAN2017-2019.pdf)
- Arráez-Román, D., Gómez-Caravaca, A. M., Gómez-Romero, M., Segura-Carretero, A., & Fernández-Gutiérrez, A. (2006). Identification of phenolic compounds in rosemary honey using solid-phase extraction by capillary electrophoresis-electrospray ionization-mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 41(5), 1648–1656. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2006.02.035>
- Atsushige, K. M., & Adota, S. K. (2003). Caffeic Acid Phenethyl Ester ( CAPE ) Analogues : Potent Nitric Oxide Inhibitors from the Netherlands Propolis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(April), 2–6.
- B.M. Hausen, E. W. (1987). Propolis allergy. *Contact Dermatitis*, 17, 163–170. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1987.tb02699.x>
- Bankova, V., Bertelli, D., Borba, R., Conti, B. J., Cunha, S., Danert, C., Eberlin, M. N., Falcão, I., Isla, M. I., Inés, M., Moreno, N., Papotti, G., Santiago, K. B., Salas, A., Helena, A. C., Sawaya, F., Schwab, N. V., Sforcin, J. M., Spivak, M., ... Wilson, M. (2016). Standard methods for Apis mellifera propolis research. *Journal of*

*Apicultural Research*, 8839(October), 1–49.  
<https://doi.org/10.1080/00218839.2016.1222661>

- Barbosa, E., Almeida, D., Cordeiro, J., Karla, A., Lima, D., Oliveira, L. De, Pontes-filho, N. T. De, & Oliveira, S. (2013). The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. *Journal of Ethnopharmacology*, 147(2), 419–425. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.03.031>
- Batlouni, M. (2010). Anti-inflamatórios Não Esteroides: Efeitos Cardiovasculares, Cérebro-Vasculares e Renais. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 94(4), 556–563.
- Bezerra, G. B. (2016). Avaliação do efeito protetor do extrato hidroalcoólico de própolis vermelha no modelo de colite aguda. *Tese de Mestrado. Universidade Tiradentes. Aracaju*, 67–77.
- Bianchi, M. E. (2014). DAMPs , PAMPs and alarmins : all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*, 81, 6. <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
- Bogdanov, S. (2017). Propolis : Composition , Health , Medicine : A Review. *Bee Product Science*, 1, 1–44. [www.bee-hexagon.net](http://www.bee-hexagon.net)
- Borrelli, F., Maffia, P., Pinto, L., Ianaro, A., & Russo, A. (2002). Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*, 73, 11.
- Bradshaw, A. D., Reed, M. J., Carbon, J. G., Pinney, E., Brekken, R. A., & Sage, E. H. (2001). Increased fibrovascular invasion of subcutaneous polyvinyl alcohol sponges in SPARC-null mice. *Wound Repair and Regeneration*, 9(6), 522–530. <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2001.00522.x>
- Buckley, L., Guyatt, G., Fink, H. A., Cannon, M., Grossman, J., Hansen, K. E., Humphrey, M. B., Lane, N. E., Magrey, M., & Miller, M. (2017). 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism*, 69(8), 1521–1537. <https://doi.org/10.1002/art.40137>
- Cahango, G. S. S. (2017). Impacto da proveniência das abelhas na qualidade da própolis. *Tese de Mestrado. Escola Superior Agrária de Bragança*, 1–67.
- Calhella, R. C., Falcão, S., Queiroz, M. J. R. P., Vilas-boas, M., & Ferreira, I. C. F. R. (2014). Cytotoxicity of Portuguese Propolis : The Proximity of the In Vitro Doses for Tumor and Normal Cell Lines. *BioMed Research International*, 2014, 7. <https://doi.org/10.1155/2014/897361>
- Casaca, J. D. (2010). Manual de Produção de Pólen e Própolis. *FNAP - Federação Nacional Dos Apicultores de Portugal*, 2010, 10–17. <http://www.fnap.pt/%0ACo-financiado>
- Castaldo, S., & Capasso, F. (2002). Propolis , an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, 73(2002), 1–6.
- Cekic, O. (1999). Topically Applied Water Extract of Propolis to Suppress Corneal Neovascularization in Rabbits Topically Applied Water Extract of Propolis to Suppress Corneal Neovascularization in. *Ophthalmic Research*, 31(May), 426–431. <https://doi.org/10.1159/000055567>
- Celik, S., Gorur, S., Aslantas, O., Erdogan, S., Ocak, S., & Hakverdi, S. (2007). Caffeic acid phenethyl ester suppresses oxidative stress in Escherichia coli -induced pyelonephritis in rats. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 297, 131–138.

<https://doi.org/10.1007/s11010-006-9337-x>

- Ceolato, P. C., Schapoval, E. E. S., & Agnol, M. D. (2012). In Vivo in vitro anti-inflammatory activity of red clover *Trifolium pratense* dry extract. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(1), 176–180.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., & Zuo, Z. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Impact Journals*, 9(6), 7204–7218. [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
- Cho, E., Lee, J. D., & Cho, S. H. (2011). Systemic Contact Dermatitis from Propolis Ingestion. *Ann Dermatol*, 23(1), 85–88. <https://doi.org/10.5021/ad.2011.23.1.85>
- College, A., & Hoc, A. (2001). Recommendations for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis & Rheumatism*, 44(7), 1496–1503.
- Conigliaro, P., Triggianese, P., Ballanti, E., Perricone, C., Perricone, R., & Chimenti, M. S. (2019). Complement, infection, and autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology*, 31(5), 532–541. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000633>
- Conti, M. E., & Botrè, F. (2001). Honeybees and Their Products as Potential Bioindicators of Heavy Metals Contamination BIOINDICATORS OF HEAVY METALS CONTAMINATION. *Kluwer Academic Publishers*, 69(March 2020), 267–282. <https://doi.org/10.1023/A>
- Crawford, Keynes, M., Hospital, C., Infirmary, S., Hospital, V., & Road, O. B. (2001). British Journal of Dermatology 2001; 144: 1262±1295. *British Journal of Dermatology*, 144, 1262–1295.
- Cristina, C., Gonçalves, M., Hernandes, L., Bersani-amado, C. A., Franco, S. L., Felipe, J., Silva, D. S., Raquel, M., & Natali, M. (2013). Use of Propolis Hydroalcoholic Extract to Treat Colitis Experimentally Induced Use of Propolis Hydroalcoholic Extract to Treat Colitis Experimentally Induced in Rats by 2 , 4 , 6-Trinitrobenzenesulfonic Acid. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 11. <https://doi.org/10.1155/2013/853976>
- Cristina, R., Lacerda, C., Tiveron, A. P., & Alencar, S. M. De. (2011). Própolis e Segurança Alimentar Propolis , Food Safety and Security. *Segurança Alimentar e Nutricional*, 18(2), 99–106. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1987.tb02699.x>
- Cuesta-rubio, O., Frontana-uribe, B. A., Ca, J., Oliveira, D., & Oliveira, D. (2002). Polyisoprenylated Benzophenones in Cuban Propolis ; Biological Activity of Nemorosone §. *Z.Naturforsch*, 57(2002), 372–378.
- Dias, L. G., Paula, A., & Estevinho, L. M. (2012). Comparative study of different Portuguese samples of propolis : Pollinic , sensorial , physicochemical , microbiological characterization and antibacterial activity. *Food and Chemical Toxicology . Elsevier*, 50(2012), 4246–4253. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.08.056>
- Engineering, P., Eh, E., Biology, M., & Giles, S. (2006). Fibroblast migration and collagen deposition during dermal wound healing : mathematical modelling and clinical implications. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 364(2006), 1385–1405. <https://doi.org/10.1098/rsta.2006.1773>
- Falcão, S. I., & Vilas-boas, M. (2010). Phenolic characterization of Northeast Portuguese propolis : usual and unusual compounds. *Anal Bioanal Chem Springer-Verland*, 396(310), 887–897. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-3232-8>
- Farrokhyar, F., Marshall, J. K., Easterbrook, B., & Irvine, E. J. (2006). Functional

- Gastrointestinal Disorders and Mood Disorders in Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease : Prevalence and Impact on Health. *Lippincott Williams e Wilkins*, 12(1), 38–46.
- Finco, F.; Moura, L.; Silva, I. (2010). Propriedades físicas e químicas do mel de *Apis mellifera* L. *Ciência e Tecnologia de Alimentos*, 2009(14), 706–712.
- Foell, D., Wittkowski, H., Vogl, T., & Roth, J. (2007). S100 proteins expressed in phagocytes : a novel group of damage-associated molecular pattern molecules. *Journal of Leukocyte Biology*, 81(2007), 28–37. <https://doi.org/10.1189/jlb.0306170>
- Fonte, A., Gonçalves, F., Costa, C. A. da, & Ferreira-Wessel, D. (2017). Avaliação de atitudes no consumo de produtos da colmeia. *Revista de Ciências Agrárias*, 40(SP), S216–S221. <https://doi.org/10.19084/rca16229>
- Francine, V., Ishida, D. C., Negri, G., Salatino, A., Fulgência, M., & Bandeira, C. L. (2011). A new type of Brazilian propolis : Prenylated benzophenones in propolis from Amazon and effects against cariogenic bacteria. *Food Chemistry*, 125(3), 966–972. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.09.089>
- Freire, C., & Boas, M. (2013). A Proposal for Physicochemical Standards and Antioxidant Activity of Portuguese Propolis. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 2013(November), 16. <https://doi.org/10.1007/s11746-013-2324-y>
- Frossard, J., Hadengue, A., & Pastor, C. M. (2001). Critical Care Perspective New Serum Markers for the Detection of Severe Acute Pancreatitis in Humans. *Critical Care Perspective*, 164, 162–170.
- Funakoshi-tago, M., Ohsawa, K., Ishikawa, T., Nakamura, F., & Ueda, F. (2016). International Immunopharmacology Inhibitory effects of flavonoids extracted from Nepalese propolis on the LPS signaling pathway. *International Immunopharmacology*, 40, 550–560. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.10.008>
- Gekker, G., Hu, S., Spivak, M., Lokensgard, J. R., & Peterson, P. K. (2005). Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4 + lymphocyte and microglial cell cultures. *Journal of Ethnopharmacology*, 102(2005), 158–163. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.05.045>
- Ghaskadbi, S. (2004). Free Radicals and Antioxidants in Human Health : Current Status and Future Prospects. *Department of Zoology, University of Pune, Ganeshkhind*, 52(November), 794–803. <https://www.researchgate.net/publication/7831516>
- Gilroy, D. W., Lawrence, T., Perretti, M., & Rossi, A. G. (2004). Inflammatory resolution: New opportunities for drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(5), 401–416. <https://doi.org/10.1038/nrd1383>
- Godinho, M. J. (2016). Investigação Apícola em Números João André Lara Pereira Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em Engenharia Zootécnica – Produção Animal Agradecimentos. *Dissertação Para a Obtenção Do Grau de Mestre Em Engenharia Zootécnica – Produção Animal*.
- Gupta, R., Verma, I., Sharma, S., & Ganguly, N. K. (2004). Prevention of tissue injury in an ascending mouse model of chronic pyelonephritis — role of free radical scavengers. *Comparative Immunology Microbiology e Infectious Diseases*, 27, 225–234. [https://doi.org/10.1016/S0147-9571\(03\)00011-0](https://doi.org/10.1016/S0147-9571(03)00011-0)
- H, S. H., Aisyah, S., & Diding, H. P. (2012). Ekstrak Etanol Propolis Menurunkan Kadar IL-17 Serum pada Mencit Balb / C Model Asma Kronik Ethanollic Extract of

Propolis Decreases Serum IL-17 Levels in Balb / C Model of Chronic Asthma. *MKB*, 45(4), 213–217.

- Hu, F., Hepburn, H. R., Li, Y., Chen, M., Radloff, S. E., & Daya, S. (2005). Effects of ethanol and water extracts of propolis ( bee glue ) on acute inflammatory animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, 100, 276–283. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.02.044>
- Huang, M., Dai, Y., Chou, Y., Wang, C., Chiang, B., Remodeling, A., & Signaling, D. (2020). Regulatory T Cells Negatively Regulate Neovasculature of. *The Journal of Immunology*, 183, 4745–4754. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804371>
- Iturry-Yamamoto, G. R., & Portinho, C. P. (2001). Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 47(1), 41–51. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302001000100029>
- Khayyal, M. T., El-ghazaly, M. A., El-khatib, A. S., & Hatem, A. M. (2003). A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. *Fundamental e Clinical Pharmacology*, 17(II), 93–102.
- Kumazawa, S., & Nakamura, J. (2008). Plant origin of Okinawan propolis : honeybee behavior observation and phytochemical analysis. *Naturwissenschaften*, 95, 781–786. <https://doi.org/10.1007/s00114-008-0383-y>
- Lopes, M., Nunes, L. F., Falcão, S. I., & Vilas-Boas, M. (2017). Harmonização de metodologias de análise da própolis. *Revista de Ciências Agrárias*, 40(SP), 208–215. <https://doi.org/10.19084/RCA16225>
- Lustosa, S. R., Galindo, A. B., Nunes, L. C. C., Randau, K. P., & Rolim Neto, P. J. (2008). Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18(3), 447–454. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000300020>
- Mahmoud, U. T., Cheng, H. W., & Applegate, T. J. (2016). Functions of propolis as a natural feed additive in poultry. *World's Poultry Science Association*, 72(March), 37–48. <https://doi.org/10.1017/S0043933915002731>
- Marcucci, M. C. (1994). Propolis : chemical composition , biological properties and therapeutic activity. *Epidologie*, 26(Apidologie), 83–98.
- Marquele, F. D., Di, M., Georgetti, S. R., Valim, Y. M. L., & Jos, M. (2005). Assessment of the antioxidant activities of Brazilian extracts of propolis alone and in topical pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 39(2005), 455–462. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2005.04.004>
- Matsui, T., Ebuchi, S., Fujise, T., Abesundara, K. J. M., Doi, S., Yamada, H., & Matsumoto, K. (2004). Strong antihyperglycemic effects of water-soluble fraction of Brazilian propolis and its bioactive constituent, 3,4,5-tri-O-caffeoylquinic acid. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 27(11), 1797–1803. <https://doi.org/10.1248/bpb.27.1797>
- Meenakshi A, S. L. P., T. B. O., N. K., M. Y., S. W., T. R. B., A. R., and P. R. (2011). TLR4/MyD88-Induced CD11b+ Gr-1int F4/80+ Non-Migratory Myeloid Cells Suppress Th2 Effector Function in the Lung. *Mucosal Immunology*, 3(6), 578–593. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.41.TLR4/MyD88-Induced>
- Michaluart, P., Masferrer, J. L., Carothers, A. M., Subbaramaiah, K., Zweifel, B. S., Koboldt, C., Mestre, J. R., Grunberger, D., Sacks, P. G., Tanabe, T., & Dannenberg, A. J. (1999). Inhibitory Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on the

Activity and Expression of Cyclooxygenase-2 in Human Oral Epithelial Cells and in a Rat Model. *American Association for Cancer Research*, 59, 2347–2352.

- Miranda, M. B. (2018). Efeitos da administração do extrato hidroalcoólico de própolis verde no processo inflamatório de camundongos submetidos a dieta hipoproteica. *Tese de Pós Graduação Em Saúde e Nutrição. Escola de Nutrição Da Universidade Federal de Ouro Preto*, 1–88. [www.sisbin.ufop.br](http://www.sisbin.ufop.br)
- Modulates, P., Mediators, I., & Pancreatitis, L. A. (2019). Propolis Modulates Inflammatory Mediators and Improves Histopathology in Male Rats with L-arginine-induced. *Clinical e Basic Research*, 19(2), 103–107.
- Monte, C. M. G. (2000). Malnutrition : a secular challenge to child nutrition. *Jornal de Pediatria*, 76, 285–297.
- Myamoto, D. (2015). *DANIELA TIEMI MYAMOTO Caracterização e análise filogenética dos genes que codificam para os componentes C3 e fator B do Sistema Complemento das glândulas de veneno de aranhas Loxosceles*.
- Nakajima, Y., Shimazawa, M., Mishima, S., & Hara, H. (2007). Water extract of propolis and its main constituents, caffeoylquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects via antioxidant actions. *Life Sciences*, 80(4), 370–377. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.09.017>
- Neher, M. D., Weckbach, S., Flierl, M. A., Huber-lang, M. S., & Stahel, P. F. (2011). Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma-is complement the “ bad guy ” ? *Journal of Biomedical Science*, 2011, 1–16.
- Neiva, K. G., Dana, L., & Holliday, S. (2014). Propolis decreases lipopolysaccharide-induced inflammatory mediators in pulp cells and osteoclasts. *Dental Traumatology*, 2014, 6. <https://doi.org/10.1111/edt.12096>
- Oliveira, J. V., De, E. D., Aparecida, A., Thomazzi, M., & Cardoso, J. C. (2015). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 33. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.022>
- PAN. (2018). Plano de Ação. In *Centro de Competência da Apicultura e Biodiversidade* (pp. 1–26).
- Parisi, V., Vassallo, A., Pisano, C., Signorino, G., Cardile, F., Sorrentino, M., Colelli, F., Fucci, A., Andrea, E. L. D., Tommasi, N. De, Braca, A., & Leo, M. De. (2020). A Herbal Mixture from Propolis , Pomegranate , and Grape Pomace Endowed with Anti-Inflammatory Activity in an In Vivo Rheumatoid Arthritis Model. *Molecules*, 25, 17.
- Parolia, A., Thomas, M. S., Kundabala, M., & Mohan, M. (2010). Propolis and its potential uses in oral health. *International Journal of Medicine and Medical Sciences*, 2(7), 210–215. <https://www.researchgate.net/publication/228628103>
- Popova, M. P., Chinou, I. B., Marekov, I. N., & Bankova, V. S. (2009). Phytochemistry Terpenes with antimicrobial activity from Cretan propolis. *Phytochemistry*, 70(10), 1262–1271. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.07.025>
- Popova, M., Trusheva, B., Antonova, D., Cutajar, S., Mifsud, D., Farrugia, C., Tsvetkova, I., Najdenski, H., & Bankova, V. (2011). The specific chemical profile of Mediterranean propolis from Malta. *Food Chemistry*, 126(3), 1431–1435. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.130>
- Raud, C. (2008). OS ALIMENTOS FUNCIONAIS : A NOVA FRONTEIRA DA

INDÚSTRIA ALIMENTAR. *Revista Sociológica Política*, 16, 85–100.

- Reis, C.M.F.; Carvalho, J.C.T.; Caputo, L.R.G.; Patrícia, K.C.M.; Barbosa, M.V.J.; Chieff, A.L.; Bastos, J. (2000). Atividade antiinflamatória, antiúlcera gástrica e toxicidade subcrônica do extrato etanólico de própolis.pdf. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 10(2000), 43–52.
- Ribeiro, M. N. S., & Nascimento, F. R. F. (2012). Mechanisms of action underlying the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of propolis : a brief review. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22(1), 208–219.
- Robbins, C. (2010). *Patologia Bases Patológicas das Doenças* (Jon C. Aster (ed.); 8ª edição). Elsevier Editora Ltda.
- Rodriguez, O., & Propóleo, S. E. L. (1996). Propóleo y asma bronquial, un estudio experimental en pediatría. *Natura Meducatrix*, 1996(44), 34–35. [http://www.chemicalbulletin.ro/admin/articole/14305art\\_13\(56-60\).pdf](http://www.chemicalbulletin.ro/admin/articole/14305art_13(56-60).pdf)
- Russo, A., Longo, R., & Vanella, A. (2002). Antioxidant activity of propolis : role of caffeic acid phenethyl ester and galangin. *Fitoterapia*, 1(2002), 21–29.
- Salatino, A., Teixeira, É. W., Negri, G., & Message, D. (2005). Origin and Chemical Variation of Brazilian Propolis. *Oxford University*, 2(February), 33–38. <https://doi.org/10.1093/ecam/neh060>
- Šeruga, M., Novak, I., & Jakobek, L. (2011). Determination of polyphenols content and antioxidant activity of some red wines by differential pulse voltammetry, HPLC and spectrophotometric methods. *Food Chemistry*, 124(2011), 1208–1216. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.07.047>
- Shabbir, J., Qazi, F., Farooqui, W., Ahmed, S., & Zehra, T. (2020). Effect of Chinese Propolis as an Intracanal Medicament on Post-Operative Endodontic Pain : A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *International Journal Of Environmental Research and Public Health*, 17(2020), 1–10.
- Shao, B., Wang, M., Chen, A., Zhang, C., Lin, L., Zhang, Z., & Chen, A. (2020). Protective effect of caffeic acid phenethyl ester against imidacloprid-induced hepatotoxicity by attenuating oxidative stress, endoplasmic reticulum stress, inflammation and apoptosis. *Pesticide Biochemistry and Physiology*, 1(November 2019), 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2020.01.001>
- Shimizu, Y., & Suzuki, T. (2019). ScienceDirect Brazilian propolis extract reduces intestinal barrier defects and inflammation in a colitic mouse model. *Nutrition Research*, 69, 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.07.003>
- Soares, A. K. A., Carmo, G. C., Quental, D. P., Nascimento, D. F., Bezerra, F. A. F., Moraes, M. O., & Moraes, M. E. A. (2006). Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo Mikania glomerata, Grindelia robusta, Copaifera officinalis, Myroxylon toluifera, Nasturtium officinale, própolis e mel em voluntários saudáveis. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 16(4), 447–454.
- Song, Y. S., Park, E., Jung, K. J., & Jin, C. (2002). Inhibition of Angiogenesis by Propolis. *Archives of Pharmacal Research*, 25(4), 500–504.
- Szliszka, E., & Krol, W. (2013). Polyphenols Isolated from Propolis Augment TRAIL-Induced Apoptosis in Cancer Cells. *Hindawi Publishing Corporation*, 2013, 1–11. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/731940>
- Tani, H., Hasumi, K., Tatefuji, T., Hashimoto, K., Koshino, H., & Takahashi, S. (2010). Bioorganic & Medicinal Chemistry Inhibitory activity of Brazilian green propolis

- components and their derivatives on the release of cys-leukotrienes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(1), 151–157. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.007>
- Teixeira, W., Message, D., Negri, G., Salatino, A., & Ce, P. (2010). Seasonal Variation , Chemical Composition and Antioxidant activity of Brazilian Propolis Samples. *Advance Access Publication ECAM*, 7(3), 307–315. <https://doi.org/10.1093/ecam/nem177>
- Wang, K., Jin, X., You, M., Tian, W., Leu, R. K. Le, Topping, D. L., Conlon, M. A., Wu, L., & Hu, F. (2017). Dietary Propolis Ameliorates Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis and Modulates the Gut Microbiota in Rats Fed a Western Diet. *Nutrients*, 9, 1–13. <https://doi.org/10.3390/nu9080875>
- Wang, L., Lin, Y., Liang, Y., Yang, Y., Lee, J., Yu, H., Wu, W., & Chiang, B. (2009). Monocyte-derived dendritic cells. *BioMed Central*, 13, 1–13. <https://doi.org/10.1186/1471-2172-10-39>
- Wasihun, A. G., & Kasa, B. G. (2016). Evaluation of antibacterial activity of honey against multidrug resistant bacteria in Ayder Referral and Teaching Hospital, Northern Ethiopia. *SpringerPlus*, 5(2016), 842. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2493-x>
- Yildirim, Z., Hacievliyagil, S., Onur, N., Engin, N., Kurkcuoglu, M., Iraz, M., & Durmaz, R. (2004). Effect of water extract of Turkish propolis on tuberculosis infection in guinea-pigs. *Pharmacological Research*, 49(2004), 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2003.10.007>
- Zhu, W., Chen, M., Shou, Q., Li, Y., & Hu, F. (2011). Biological Activities of Chinese Propolis and Brazilian Propolis on Streptozotocin-Induced Type 1 Diabetes Mellitus in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011(1), 8. <https://doi.org/10.1093/ecam/nej025>