

ARTIGO DE REVISÃO

PRÓPOLIS: UMA REVISÃO DOS RECENTES ESTUDOS
DE SUAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**H. Menezes**

Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Departamento de Bioquímica e Microbiologia, Av. 24-A, 1515, CEP 13506-900, Rio Claro, SP, Brasil. E-mail: hermes@rc.unesp.br

RESUMO

Própolis de *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae) é um produto da colméia, elaborado a partir de exsudatos de resinas que as abelhas recolhem de determinadas plantas. A composição química da própolis é complexa e relacionada à diversidade vegetal encontrada em torno da colméia. Embora a própolis seja utilizada em medicina popular por milhares de anos, a falta de padrões que avaliem de maneira precisa suas atividades farmacológicas, dificulta a standardização de produtos comerciais que garanta sua eficácia e segurança terapêutica para humanos e outros animais. Nesta revisão estão sumarizados alguns desenvolvimentos recentes da pesquisa farmacológica da própolis, enfocando-se as atividades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antineoplásica e antioxidante.

PALAVRAS-CHAVE: Própolis, atividade farmacológica, *Apis mellifera*

ABSTRACT

PROPOLIS: A REVIEW OF THE RECENT STUDIES OF ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES. Propolis from *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae) is a hive product elaborated from resinous exudates that honeybees gather from certain trees and plants. The chemical composition of propolis is complex and related to vegetal diversity found around the hive. Although propolis has widely been used in folk medicine for thousands of years, a lack of accurate patterns defining their pharmacological activities raises difficulties for the standardization of commercial products that would guarantee its therapeutic safety and efficacy for human beings and other animals. This review summarizes some of the newest developments in propolis pharmacological research.

KEY WORDS: Propolis, pharmacological activities, *Apis mellifera*

A própolis recolhida de uma colméia de abelhas, também conhecida como própolis bruta, apresenta em sua composição básica cerca de 50% de resinas vegetais, 30% de cera de abelha, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de detritos de madeira e terra (MONTI *et al.*, 1983; CIRASINO *et al.*, 1987). Estes valores se referem à espécie *Apis mellifera* L., cuja própolis é a mais estudada entre as abelhas.

Um outro grupo de abelhas que ultimamente vem chamando a atenção de pesquisadores, é o das abelhas-sem-ferrão da tribo Melliponinae, que habitam as regiões tropicais da terra. Estas abelhas são excelentes agentes polinizadores, muitas vezes utilizados nas plantações em estufas (CAUICH *et al.*, 2004). Também produzem mel e própolis, mas em quantidade reduzida e com composição pouco estudada (VELIKOVA *et al.*, 2000; PATRICIO *et al.*, 2002).

A resina contida na própolis é coletada na vegetação das cercanias da colméia. O espectro de vôo de uma abelha *A. mellifera* abrange um raio de cerca de 4-5 km em torno da colméia, de onde abelhas campeiras

coletam pólen e néctar para alimentação, bem como resina para a própolis. Não são conhecidos os fatores que direcionam a preferência das abelhas coletoras de resina por uma determinada fonte vegetal, mas se sabe que elas são seletivas nesta coleta (SALATINO *et al.*, 2005; TEIXEIRA *et al.*, 2005). Possivelmente, esta escolha esteja relacionada com a atividade antimicrobiana da resina, uma vez que as abelhas utilizam a própolis como um anti-séptico (SAHINLER & KAFTANOGLU, 2005), revestindo toda a superfície interna da colméia, bem como pequenos animais que tenham morrido em seu interior.

A composição de uma própolis é determinada principalmente pelas características fitogeográficas existentes ao redor da colméia (KUMAZAWA *et al.*, 2004). Entretanto, a composição da própolis também varia sazonalmente em uma mesma localidade (SFORCIN *et al.*, 2000). Variações na composição também foram observadas entre amostras de própolis coletadas em uma mesma região, por diferentes raças de *A. mellifera* (SILICI & KUTLUCA, 2005). Não só a composição química

da própolis é determinada pelas características da vegetação da região, mas também as reservas de pólen e mel. Como consequência desta composição química diferenciada da própolis, ocorre também uma variação nas suas atividades farmacológicas.

A amplitude das atividades farmacológicas da própolis é maior em regiões tropicais do planeta e menor nas regiões temperadas, refletindo a diversidade vegetal destas regiões: nas regiões tropicais a diversidade vegetal é muito superior à diversidade observada nas regiões temperadas (BANKOVA, 2005).

Embora a composição química da própolis seja um dado extremamente importante, suas distintas atividades farmacológicas podem também decorrer do sinergismo entre seus diversos compostos químicos (KROL *et al.*, 1993).

Os principais compostos químicos isolados da própolis até o momento podem ser organizados em alguns grupos principais como: ácidos e ésteres alifáticos, ácidos e ésteres aromáticos, açúcares, álcoois, aldeídos, ácidos graxo, aminoácidos, esteróides, cetonas, charconas e di-hidrocharconas, flavonóides (flavonas, flavonóis e flavononas), Terpenóides, Proteínas, vitaminas B1, B2, B6, C, E, bem como diversos minerais. Detalhes sobre a composição da própolis podem ser encontrados em MARCUCCI (1995), PARK *et al.* (1996), BURDOCK (1998), BANKOVA *et al.* (2000) e SAHINLER & KAFTANOGLU (2005). De todos esses grupos de compostos, certamente o que mais vem chamando a atenção dos pesquisadores é o dos flavonóides (HAVSTEEN, 2002).

Os flavonóides são compostos fenólicos que compreendem um amplo grupo de substâncias naturais não sintetizadas pelos animais BEECHER, 2003; MANACH *et al.*, 2004). Cerca de 4.000 substâncias diferentes já foram listadas como flavonóides, entre elas apigenina, quercetina, hesperetina, rutina, luteolina, genisteina, daidzeina, antocianidina, kanferol etc. A presença e a concentração destes compostos é utilizada como índice de qualificação de amostras de própolis (LU *et al.*, 2004).

A ingestão de flavonóides interfere em diversos processos fisiológicos, auxiliando na absorção e na ação de vitaminas, atuando nos processos de cicatrização como antioxidantes, além de apresentarem atividade antimicrobiana e moduladora do sistema imune (WILLIAMS *et al.*, 2004).

Apesar de os flavonóides serem os componentes da própolis mais extensivamente estudados, eles não são os únicos responsáveis pelas suas propriedades farmacológicas. Diversos outros compostos têm sido relacionados com as propriedades medicinais da própolis (AWALE *et al.*, 2005).

Do aspecto etnofarmacológico, a própolis é um dos poucos "remédios naturais" que vêm sendo utilizados por um longo período de tempo por diferentes

civilizações (Castaldo & Capasso, 2002). Embora já existam relatos atribuindo à própolis as mais variadas aplicações em medicina popular e em veterinária (GACS *et al.*, 1993; HEINZE *et al.*, 1998), os estudos científicos vêm corroborando que a própolis possui um grande potencial terapêutico, principalmente, em relação às atividades antiinflamatória, antimicrobiana, antineoplásica e antioxidante. O melhor conhecimento de suas propriedades visa, além da pesquisa e desenvolvimento de novas drogas, a agregação de valor econômico à própolis bruta, a fim de gerar uma fonte econômica de exploração agrícola e extrativismo auto-sustentável.

ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

Os processos inflamatórios estão associados a diversas doenças e suas causas são variadas. Em trabalhos com camundongos e coelhos tem sido constatada uma atividade antiinflamatória de soluções hidroalcoólicas da própolis, tanto em aplicações tópicas, bem como através de injeções ou mesmo via oral. Detalhes desses estudos podem ser encontrados em IVANOVSKA *et al.* (1995), PARK *et al.* (1996), LEDON *et al.* (1997), MENEZES *et al.* (1999) e OZTURK *et al.* (2000).

Alguns pesquisadores isolaram determinados compostos da própolis que apresentam conhecida atividade antiinflamatória. MIRZOEVA & CALDER (1996) atribuíram esta propriedade à presença na própolis de compostos tais como o ácido cafeico, a quercetina, a narigenina e o éster fenílico do ácido cafeico (CAPE). Esta atividade antiinflamatória seria resultante da supressão da síntese de prostaglandinas e de leucotrienos pelos macrófagos. A participação do CAPE isolado da própolis, na inibição da síntese de prostaglandinas foi também constatada por BORRELLI *et al.* (2002). Além destes compostos, KRO *et al.* (1996) caracterizaram na própolis mais outros 15 compostos que, conhecidamente apresentam esta atividade antiinflamatória, entre eles o ácido salicílico, a apigenina, o ácido felúrico e a galangina.

A inibição na geração de óxido nítrico por macrófagos é também apontada como um dos fatores responsáveis pela atividade antiinflamatória da própolis (Nagaoka *et al.*, 2003). Entretanto, outros estudos indicam um aumento na produção de H₂O₂ e NO por estas células (ORSI *et al.*, 2000). Um incremento na mobilidade e espraçamento destas células também foi constatado por TATEFUGI *et al.* (2003).

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Certamente a capacidade da própolis em inibir o crescimento de microorganismos é a atividade farmacológica mais popularmente conhecida e comprovada cientificamente. A despeito de suas distintas

composições, amostras de própolis da Europa são muito similares em relação à atividade antimicrobiana quando comparadas com as amostras de própolis provenientes do Brasil (POPOVA *et al.*, 2004).

Diversos pesquisadores têm demonstrado a atividade antibacteriana em culturas de *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *S. enteritidis* etc, entre eles BANKOVA *et al.* (1995), SERRA & ESCOLA (1995), MAZZUCO *et al.* (1996) e PARK *et al.* (1998). Ensaio de antibiose com a própolis, frente a 10 bactérias Gram-positivas e 20 Gram-negativas, constataram que a atividade antibacteriana da própolis é mais efetiva sobre as Gram-positivas (ANTUNES *et al.*, 1996).

A maioria dos estudos não detecta a inibição no crescimento de *Candida albicans* em cultura, embora poucos estudos como o de SOSA *et al.* (1997) e HEGAZI *et al.* (2000) tenham constatado a inibição desta levedura pela própolis.

A inibição de crescimento de *Helicobacter pylori* foi observada por Ohsugi *et al.* (1997), HASHIMOTO *et al.* (1998), BANSKOTA *et al.* (2001) e BOYANOVA *et al.* (2005). Desta forma, a inibição de úlceras gástricas através da ingestão de própolis, possivelmente, está relacionada com a atividade anti-helicobacter, já que esta bactéria é reconhecidamente associada a estas úlceras.

Atividade antiprotista também foi observada por CASTRO & HIGASHI (1995), em camundongos infectados com *Trypanosoma cruzi*.

Ensaio *in vitro* avaliando o efeito da própolis sobre a proliferação de vírus da gripe de aves (KUJUMGIEV *et al.*, 1999) resultaram na inibição destes vírus. HARISH *et al.* (1997) também descreveram atividade inibitória da própolis sobre a replicação do vírus HIV-1 em culturas celulares de linfócitos CD4.

ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA

A procura de novas drogas para o controle dos diversos tipos de neoplasias tem levado diversos pesquisadores a isolar compostos contidos em amostras de própolis de diversas procedências. BURDOCK (1998) e BANSKOTA *et al.* (2001) apresentam boas revisões sobre esse assunto.

Diversos compostos isolados da própolis apresentaram atividade inibitória no crescimento de diversos tumores. MATSUNO (1995) constatou a atividade inibitória de um diterpeno (PMS-1) sobre hepatocarcinoma humano. MITAMURA *et al.* (1996), estudando o efeito do PMS-1 sobre tumor de pele sugeriu que esta atividade esteja relacionada com a inibição na síntese de DNA destas células. O CAPE isolado de própolis, apresentou atividade antiproliferativa sobre a linhagem de hepatocarcinoma Hep3B, mas mostrou-se inócua quando adicionado a culturas primárias de hepatócito de camundongo (JIN *et al.*, 2005).

Outro composto, a crisina, também isolada de própolis, mostrou-se efetiva em inibir o crescimento de culturas da linhagem de glioma C6 de rato; as células mantiveram-se estacionárias na fase G1 do ciclo celular (WENG *et al.*, 2005).

Diversos outros compostos com atividade inibitória sobre crescimento de tumores foram isolados em outros estudos, como de TAKAI *et al.* (1996), MATSUNO *et al.* (1997), BANSKOTA *et al.* (1998), KIMOTO *et al.* (1998), WEYANT *et al.* (2000), entre outros. SUZUKI *et al.* (1996) e Orsolich *et al.* (2005) isolaram compostos hidrossolúveis da própolis que, atuando sinergisticamente, potencializaram a atividade de drogas tumorílicas, inibindo assim o desenvolvimento de tumores acíticos de Ehrlich.

ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A ocorrência de diversas doenças está relacionada a aumentos nos níveis de radicais livres em nosso organismo, entre elas: doenças cardiovasculares; doenças reumáticas; doenças neurológicas; doenças psiquiátricas; envelhecimento precoce; neoplasias; osteoporose; diabetes e inflamação (DEVASAGAVAN *et al.*, 2004). Uma tendência que nos últimos anos vêm se encorpando é a possibilidade do emprego de plantas contendo conhecidos polifenóis com propriedades antioxidantes, para o controle e prevenção destas patologias acima citadas (URQUIAGA & LEIGHTON, 2000).

Além dos polifenóis, a própolis contém uma extensa gama de outros compostos com a propriedade de remover esses radicais livres em excesso de nosso organismo (MARQUELE *et al.*, 2005). Diversos grupos de pesquisadores têm relatado essa propriedade da própolis, e muitos deles chegaram a isolar diversos compostos que seriam os responsáveis por essa propriedade antioxidativa: MATSUSHIGE *et al.* (1995), BASNET *et al.* (1997), CLAUS *et al.* (2000), MIRZOEVA *et al.* (1995), OYAIZU *et al.* (1999), HAYASHI *et al.* (1999), BANSKOTA *et al.* (2000), MORENO *et al.* (2000) e SUN *et al.* (2000). Estes grupos de pesquisadores são unânimes em atribuir aos flavonóides, principalmente o CAPE, esta propriedade farmacológica. Entretanto, RUSSO *et al.* (2002) constataram que extratos de própolis onde houve a remoção do CAPE, continuaram a apresentar atividade antioxidante.

O seqüestro de radicais livres gerados por neutrófilos poderia ser um mecanismo antioxidante da própolis, que resultaria em uma atividade antiinflamatória final (Moreno *et al.*, 2000).

OUTRAS ATIVIDADES

Diversas outras atividades da própolis são descritas em vários trabalhos, tais como propriedades hepatoprotetivas (GONZALES *et al.*, 1994; MERINO *et al.*,

1996; BASNET *et al.*, 1996; LIN *et al.*, 1997; MAHRAN *et al.*, 1996), analgésica (PAULINO *et al.*, 2003), atividade estrogênica (SONG *et al.*, 2002a), atividade antiangiogênica (SONG *et al.*, 2002b; TOTAN *et al.*, 2001) e regenerativa de cartilagem e ossos, através do estímulo na proliferação de condrócitos (CARDILE *et al.*, 2003). Entretanto, estas propriedades de regeneração tecidual como cicatrização de úlceras, feridas e hepatoproteção, possivelmente estão relacionadas com a atividade antioxidativa da própolis. Quando os radicais livres são produzidos, eles dificultam ou mesmo impedem que ocorra a regeneração das células no local. A remoção dos mesmos pelos flavonóides da própolis permitiria que o órgão ou tecido doente pudesse se regenerar normalmente.

Avaliações da atividade imunomodulatória da própolis indicaram um incremento no número de linfócitos CD4 e CD8 em camundongos tratados com CAPE (PARK *et al.*, 2004), bem como o estímulo na produção de anticorpos específicos (FORCIN *et al.*, 2005). As ocorrências de anafilaxia e irritações teciduais localizadas, decorrentes do contato com a própolis foram também constatadas (HASAN *et al.*, 2005; TING & SILVER, 2004). Embora estas manifestações alérgicas à própolis sejam bem conhecidas (GULBAHAR *et al.*, 2005), a potencialidade alérgica à própolis é mais uma questão de sensibilidade individual que uma propriedade intrínseca da mesma.

Foi observado um efeito hipoglicêmico da própolis quando administrada em ratos, sugerindo uma interferência deste produto sobre a via da α -glicosidase (MATSUI *et al.*, 2004). Este mesmo efeito foi também observado em humanos portadores de diabetes tipo 2 (Murata *et al.*, 2004).

Alguns trabalhos têm indicado que a própolis apresenta baixa toxicidade, descrevendo inclusive suas doses toleráveis (CASTRO & HIGASHI, 1995; PARK *et al.*, 1996; BURDOCK, 1998).

Por ser coletada na região circunvizinha à colméia, diversos contaminantes podem ser acidentalmente adicionados à própolis, tais como asfalto (MATSUNO, 1994), excessos de ferro, cobre, magnésio (DIAZ *et al.*, 1997) ou mesmo chumbo (ALCICI, 1996).

Procurando estabelecer padrões que possibilitem definir qualitativamente a própolis a ser empregada como fitoterápico, diversos pesquisadores vêm propondo o emprego de ensaios biológicos, bem como análises quantitativas de alguns compostos químicos das diferentes amostras de própolis (POPOVA *et al.*, 2004; POPOVA *et al.*, 2005; Sawaya *et al.*, 2004; BONVEHI & COLL, 2000; CHRISTOV *et al.*, 2005; BANKOVA, 2005).

Convém salientar que a quase totalidade dos estudos aqui citada foi realizada em condições controladas, geralmente em células isoladas ou em animais de laboratório, indicando que a própolis apresenta potencial para as atividades farmacológicas aqui

apresentadas. Ainda serão necessários muitos estudos envolvendo ensaios clínicos capazes de determinar as doses corretas a serem administradas e o real efeito da própolis em humanos e em veterinária.

REFERÊNCIAS

- ALCICI, N.M.F. Heavy metals in propolis: practical and simple procedures to reduce the lead in the Brazilian propolis. *Chemical Abstracts*, v.127, p.236-237, 1996.
- ANTUNES, R.M.P.; CATAO, R.M.R.; CEVALLOS, B.S.O. Antimicrobial activity of propolis. *Revista Brasileira de Farmácia*, v.77, p.15-18, 1996.
- AWALE, S.; SHRESTHA, S.P.; TEZUKA, Y.; UEDA, J.Y.; MATSUSHIGE, K.; KADOTA, S. Neoflavonoids and related constituents from nepalese propolis and their nitric oxide production inhibitory activity. *Journal of Natural Products*, v.68, n.6, p.858-864, 2005.
- BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. *Journal of Ethnopharmacology*, v.100, n.1/2, p.114-117, 2005.
- BANKOVA, V.; CHRISTOV, R.; KUJUMGIEV, A.; MARCUCCI, M.C.; POPOV, S. Chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.50c, p.167-172, 1995.
- BANKOVA, V.S.; CASTRO, S.L. DE; MARCUCCI, M.C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*, v.31, p.3-15, 2000.
- BANSKOTA, A.H.; TEZUKA, Y.; ADNYANA, I.K. Hepatoprotective and anti-Helicobacter pylori activities of constituents from Brazilian propolis. *Phytomedicine*, v.8, p.16-23, 2001.
- BANSKOTA, A.H.; TEZUKA, Y.; MIDORIKAWA, K.; MATSUSHIGE, K.; KADOTA, S. Two novel cytotoxic benzofuran derivatives from Brazilian propolis. *Journal of Natural Products*, v.63, p.1277-1279, 2000.
- BANSKOTA, A.H.; TEZUKA, Y.; PRASAIN, J.K.; MATSUSHIGE, K.; SAIKI, I.; KADOTA, S. Chemical constituents of Brazilian propolis and their cytotoxic activity. *Journal of Natural Products*, v.61, p.896-900, 1998.
- BASNET, P.; MATSUSHIGE, K.; HASE, K.; KADOTA, S.; NAMBA, T. Four di-O-caffeoyl quinic acid derivatives from propolis. Potent hepatoprotective activity in experimental liver injury models. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.19, p.1479-1484, 1996.
- BASNET, P.; MATSUNO, M.; NEIDLEIN, R. Potent free radical scavenging activity of propolis isolated from Brazilian propolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.52c, p.828-833, 1997.
- BEECHER, G.R. Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *Journal of Nutrition*, v.133, n.10, p.3248S-3254S, 2003.
- BONVEHI, S.J. & COLL V.F. Study on propolis quality from China and Uruguay. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.55, n. 9-10, p.778-784, 2000.
- BORRELLI, F.; MAFFIA, P.; PINTO, L.; IANARO, A.; RUSSO, A.; CAPASSO, F.; IALENTI, A. Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia*, v.73, p.S53-S63, 2002.

- BOYANOVA, L.; GERGOVA, G.; NIKOLOV, R.; DEREJIAN, S.; LAZAROVA, E.; KATSAROV, N.; MITOV, I.; KRASDEV, Z. Activity of Bulgarian propolis against 94 *Helicobacter pylori* strains in vitro by agar-well diffusion, agar dilution and disc diffusion methods. *Journal of Medical Microbiology*, v.54, n.5, p.481-483, 2005.
- BURDOCK, G.A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food Chemical Toxicology*, v.36, p.347-363, 1998.
- CARDILE, V.; PANICO, A.; GENTILE, B.; BORRELLI, F.; RUSSO, A. Effect of propolis on human cartilage and chondrocytes. *Life Sciences*, v.73, n.8, p.1027-1035, 2003.
- CASTALDO, S. & CAPASSO, F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. *Fitoterapia*, v.73, p.S1-S6, 2002.
- CASTRO, S.L. DE & HIGASHI, K.O. Effects of different formulations of propolis on mice infected with *Trypanosoma cruzi*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.46, p.55-58, 1995.
- CIRASINO, L.; PISATI, A.; FASANI, F. Contact dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis*, v.16, n.2, p.110-111, 1987.
- CHRISTOV, R.; TRUSHEVA, B.; POPOVA, M.; BANKOVA, V.; BERTRAND, M. Chemical composition of propolis from Canada, its antiradical activity and plant origin. *Natural Products Research*, v.19, n.7, p.673-678, 2005.
- CLAUS, R.; KINSCHERF, R.; GEHRKE, C. Antiapoptotic effects of propolis extract and propolis on human macrophages exposed to minimally modified low density lipoprotein. *Arzneimittelforschung*, v.50, p.373-379, 2000.
- DEL SARTO, M.C.; PERUQUETTI, R.C.; CAMPOS, L.A. Evaluation of the neotropical stingless bee *Melipona quadrifasciata* (Hymenoptera: Apidae) as pollinator of greenhouse tomatoes. *Journal of Economic Entomology*, v.98, n.2, p.260-266, 2005.
- DEVASAGAYAM, T.P.; TILAK, J.C.; BOLOOR, K.K.; SANE, K.S.; GHASKADBI, S.S.; LELE, R.D. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *Journal of the Association of Physicians of India*, v.52, p.794-804, 2004.
- DIAZ, N.J.; QUEVEDO, A.O.; LUNA, S.B. Determination of Fe, Mn, Zn, and Cu in an ethanolic extract of Cuban propolis. *Revista CENIC Ciencias Químicas*, v.28, p.93-95, 1997.
- GACS, M.; HUSZENICZA, G.; KEG, T.; VIGH, Z.; STOLLAR, Z.; OLAH, O.; JONSSON, J.; OPPEL, K. Experiences on the effectiveness of an intramammary infusion without containing antibiotics. I. Incidence and clinical features of mastitis with different bacteriological backgrounds on 7 large-scale dairy farms. *Magyar Allatorvosok*, v.48, n.8, p.473-478, 1993.
- GONZÁLEZ, R.; CORCHO, I.; REMÍREZ, D. Hepatoprotective effects of propolis extract on carbon tetrachloride-induced liver injury in rats. *Phytotherapy Research*, v.9, p.14-17, 1995.
- GULBAHAR, O.; ÖZTURK, G.; ERDEM, N.; KAZANDI, A.C.; KOKULUDAG, A. Psoriasisiform contact dermatitis due to propolis in a beekeeper. *Annals of Allergy Asthma and Immunology*, v.94, n.4, p.509-511, 2005.
- HARISH, Z.; RUBINSTEIN, A.; GOLODNER, M.; ELMALIAH, M.; MIZRACHI, Y. Suppression of HIV-1 replication by propolis and its immunoregulatory effect. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, v.23, p.86-89, 1997.
- HASAN, T.; RANTANEN, T.; ALANKO, K.; HARVIMA, R.J.; JOLANKI, R.; KALIMO, K.; LAHTI, A.; LAMMINTAUSTA, K.; LAUERMA, A.I.; LAUKKANEN, A.; LUUKKAALA, T.; RIEKKI, R.; TURJANMAA, K.; VARJONEN, E.; VUORELA, A.M. Patch test reactions to cosmetic allergens in 1995-1997 and 2000-2002 in Finland - a multicentre study. *Contact Dermatitis*, v.53, n.1, p.40-45, 2005.
- HASHIMOTO, T.; AGA, H.; TABUCHI, A. Anti-*Helicobacter pylori* compounds in Brazilian propolis. *Nature Medicine*, v.52, p.518-520, 1998.
- HAVSTEEN, B.H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology and Therapeutics*, v.96, n.2/3, p.67-202, 2002.
- HAYASHI, K.; KOMURA, S.; ISAJI, N.; OHISHI, N.; YSGI, K. Isolation of antioxidative compounds from Brazilian propolis: 3,4-dihydroxy-5-prenylcinnamic acid, a novel potent antioxidant. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, v.47, p.1521-1524, 1999.
- HEGAZI, A.G.; ABD, E.I.; HADY, F.K.; ALLAH, F.A. Chemical composition and antimicrobial activity of European propolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.55c, p.70-75, 2000.
- HEINZE, W.; HOLZ, J.; NATTERMANN, H.; BLANKENSTEIN, P. Effects of ethanol extracts of propolis against common bacteria, fungi and viruses of veterinary importance. *Tierärztliche Umschau*, v.53, n.6, p.321-326, 1998.
- IVANOVSKA, N.D.; DIMOV, V.B.; BANKOVA, V.S.; POPOV, S.S. Immunomodulatory action of propolis. VI. Influence of water soluble derivative on complement activity in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, v.47, p.145-147, 1995.
- JIN, U.H.; CHUNG, T.W.; KANG, S.K.; SUH, S.J.; KIM, J.K.; CHUNG, K.H.; GU, Y.H.; SUZUKI, I.; KIM, C.H. Caffeic acid phenyl ester in propolis is a strong inhibitor of matrix metalloproteinase-9 and invasion inhibitor: Isolation and identification. *Clinica Chimica Acta*, v.360, n.1/2, p.132-140, 2005.
- KIMOTO, T.; ARAI, S.; KOHGUCHI, M. Apoptosis and suppression of tumor growth by artemisinin C extracted from Brazilian propolis. *Cancer Detection and Prevention*, v.22, p.506-515, 1998.
- KROL, W.; SCHELLER, S.; SHANI, J.; PIETSZ, G.; CZUBA, Z. Synergistic effect of ethanolic extract of propolis and antibiotics on the growth of *Staphylococcus aureus*. *Arzneimittelforschung*, v.43, n.5, p.607-609, 1993.
- KROL, W.; SCHILLER, S.; CZUBA, Z. Inhibition of neutrophil chemiluminescence by ethanol extract of propolis (EEP) and phenolic components. *Journal of Ethnopharmacology*, v.55, p.19-25, 1996.
- KUJUMGIEV, A.; TSIVETKOVA, I.; SERKEDJIEVA, Y.; BANKOVA, V.; CHRISTOV, R.; POPOV, S. Antibacterial, antifungal and antiviral activity of propolis of different geographical origin. *Journal of Ethnopharmacology*, v.64, p.235-240, 1999.
- KUMAZAWA, S.; HAMASAKA, T.; NAKAYAMA, T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry*, v.84, n.3, p.329-339, 2004.
- LEDON, N.; CASACO, A.; GONZALEZ, R.; MERINO, N.; GONZALEZ, A.; TOLON, Z. Antipsoriatic, anti-inflammatory, and analgesic effects of an extract of red propolis. *Acta Pharmacologica Sinica*, v.18, p.274-276, 1997.

- LIN, S.C.; CHUNG, C.Y.; CHIANG, C.L.; HSU, S.H. The influence of propolis ethanol extract on liver microsomal enzymes and glutathione after chronic alcohol administration. *American Journal of Chinese Medicine*, v.27, p.83-93, 1997.
- LU, Y.; WU, C.; YUAN, Z. Determination of hesperetin, cinnamic acid and nicotinic acid in propolis with micellar electrokinetic capillary chromatography. *Fitoterapia*, v.75, n.3/4, p.267-276, 2004.
- MAHRAN, L.G.; EI-KHATIB, A.S.; AGHA, A.M.; KHAYYAL, M.T. The protective effect of aqueous propolis extract on isolated rat hepatocytes against carbon tetrachloride toxicity. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, v.22, p.309-316, 1996.
- MANACH, C.; SCALBERT, A.; MORAND, C.; REMESY, C.; JIMENEZ, L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*, v.79, n.5, p.727-747, 2004.
- MARCUCCI, M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. *Apidologie*, v.26, p.83-99, 1995.
- MARQUELE, F.D.; D MAMBRO, V.M.; GEORGETTI, S.R.; CASAGRANDE, R.; VALIM, Y.M.; FONSECA, M.J. Assessment of the antioxidant activities of Brazilian extracts of propolis alone and in topical pharmaceutical formulations. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, v.39, n.3/4, p.455-462, 2005.
- MATSUI, T.; EBUCHI, S.; FUJISE, T.; A BESUNDARA, K.J.M.; DOI, S.; YAMADA, H.; MATSUMOTO, K. 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*, v.27, n.11, p.1797-1803, 2004.
- MATSUNO, T. *Propolis: its pharmacology and therapeutic effects*. Tokyo: M.P.I., 1994. 154p.
- MATSUNO, T. A new clerodane diterpenoid isolated from propolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.50c, p.93-97, 1995.
- MATSUNO, T.; MATSUMOTO, Y.; SAITO, M.; MORIKAWA, J.; SAITO, M. Antitumor benzopyran derivative of propolis. *Chemical Abstracts*, v.127, p.39814j, 1997.
- MATSUSHIGE, K.; KUSUMOTO, I.T.; YAMAMOTO, Y.; KADOTA, S.; NAMBA, T. Quality evaluation of propolis. 1. A comparative study on radical scavenging effects of propolis and vespa nidus. *Journal of Traditional Medicines*, v.12, p.45-53, 1995.
- MAZZUCO, H.; DE ME SILVA, R.D.; B ERCHIERI, A.; DE MATSUSHIGE, K.; KUSUMOTO, I.T.; YAMAMOTO, Y.; KADOTA, S.; NAMBA, T. Quality evaluation of propolis. 1. A comparative study on radical scavenging effects of propolis and vespa nidus. *Journal of Traditional Medicines*, v.12, p. Oliveira, E. Use of propolis and ethyl alcohol in the control of Salmonella in poultry rations. *Scientia Agricola*, v.53, p.1-5, 1996.
- MENEZES, H.; ALVAREZ, J.M.; ALMEIDA, E. Mouse ear edema modulation by different propolis ethanol extracts. *Arzneimittelforsch*, v.49, p.705-707, 1999.
- MERINO, N.; GONZALEZ, R.; GONZALEZ, A.; REMIREZ, D. Histopathological evaluation on the effect of red propolis on liver damage induced by CCI 4 in rats. *Archives of Medical Research*, v.27, p.285-289, 1996.
- MIRZOEVA, O.K. & CALDER, P.C. The effect of propolis and its components on eicosanoid production during inflammatory response. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, v.55, p.441-449, 1996.
- MITAMURA, T.; MATSUNO, T.; SAKAMOTO, S. Effects of a new clerodane diterpenoid isolated from propolis on chemically induced skin tumours in mice. *Anticancer Research*, v.16, p.2669-2672, 1996.
- MONTI, M.; BERTI, E.; CARMINATI, G.; CUSINI, M. Occupational and cosmetic dermatitis from propolis. *Contact Dermatitis*, v.9, n.2, p.163, 1983.
- MORENO, M.I.N.; ISLA, M.I.; SAMPIETRO, A.R.; VATTUONE, M.A. Comparison of the free radical scavenging activity of propolis from several regions of Argentina. *Journal of Ethnopharmacology*, v.71, p.109-114, 2000.
- MURATA, K.; YATSUNAMI, K.; FUKUDA, E.; O NODERA, S.; MIZUKAMI, O.; HOSHINO, G.; KAMEI, T. Antihyperglycemic effects of propolis mixed with mulberry leaf extract on patients with type 2 diabetes. *Alternative Therapies in Health and Medicine*, v.10, n.3, p.78-79, 2004.
- NAGAOKA, T.; BANSKOTA, A.H.; TEZUKA, Y.; MIDORIKAWA, K.; MATSUSHIGE, K.; KADOTA, S. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) analogues: potent nitric oxide inhibitors from the Netherlands propolis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.26, n.4, p.487-491, 2003.
- OHSUGI, M.; BASNET P.; KADOTA S. Antibacterial activity of traditional medicines and an active constituent lupulone from *Humulus lupulus* against *Helicobacter pylori*. *Journal of Traditional Medicines*, v.14, p.186-191, 1997.
- ORSI, R.O.; FUNARI, S.R.C.; SOARES, A.M.V.C.; CALVI, S.A.; OLIVEIRA, S.L.; SFORCIN, J.M. Immunomodulatory action of propolis on macrophage activation. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, v.6, p.205-219, 2000.
- ORSOLIC, N.; KOSALEC, I.; BASIC, I. Synergistic antitumor effect of polyphenolic components of water soluble derivative of propolis against Ehrlich ascites tumour. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.28, n.4, p.694-700, 2005.
- Oyaizu, M.; Ogihara, H.; Fujimoto, Y. Antioxidative activity of extracts from propolis. *Journal of Japan Oil Chemists' Society*, v.48, p.135-138, 1999.
- OZTURK, F.; KURT, E.; CERCI, M. The effect of propolis extract in experimental chemical corneal injury. *Ophthalmic Research*, v.32, p.13-18, 2000.
- PARK, E.H.; KIM, S.H.; PARK, S.S. Anti-inflammatory activity of propolis. *Archives of Pharmacal Research*, v.19, p.337-341, 1996.
- PARK, Y.K.; KOO, M.H.; ABREU, J.A.S.; IKEGAKI, M.; CURY, J.A.; ROSALEN, P.L. Antimicrobial activity of propolis on oral micro organisms. *Current Microbiology*, v.36, p.24-28, 1998.
- PARK, J.H.; LEE, J.K.; KIM, H.S.; CHUNG, S.T.; EOM, J.H.; KIM, K.A.; CHUNG, S.J.; PAIK, S.Y.; OH, H.Y. Immunomodulatory effect of caffeic acid phenethyl ester in Balb/c mice. *International Immunopharmacology*, v.4, n.3, p.429-436, 2004.
- PATRICIO, E.F.; CRUZ-LOPEZ, L.; MAILE, R.; TENTSCHERT, J.; JONES, G.R.; MORGAN, E.D. The propolis of stingless bees: terpenes from the tibia of three Frieseomelitta species. *Journal of Insect Physiology*, v.48, n.2, p.249-254, 2002.
- PAULINO, N.; DANTAS, A.P.; BANKOVA, V.; LONGHI, D.T.; SCREMIN, A.; CASTRO, S.L. DE; CALIXTO, J.B. Bulgarian propolis

- induces analgesic and anti-inflammatory effects in mice and inhibits in vitro contraction of airway smooth muscle. *Journal of PHARMACOLOGICAL SCIENCES*, v.93, n.3, p.307-313, 2003.
- POPOVA, M.; BANKOVA, V.; BUTOVSKA, D.; PETKOV, V.; NIKOLOVA-DAMYANOVA, B.; SABATINI, A.G.; MARCAZZAN, G.L.; BOGDANOV, S. Validated methods for the quantification of biologically active constituents of poplar-type propolis. *Phytochemical Analysis*, v.15, n.4, p.235-240, 2004.
- POPOVA, M.; BANKOVA, V.; NAYDENSKY, CH.; TSVETKOVA, I.; KUJUMGIEV, A. Comparative study of the biological activity of própolis from different geographic origin: a statistical approach. *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*, v.50, p.9-14, 2004.
- POPOVA, M.; SLICI, S.; KAFTANOGLU, O.; BANKOVA, V. Antibacterial activity of Turkish propolis and its qualitative and quantitative chemical composition. *Phytomedicine*, v.12, n.3, p.221-228, 2005.
- RUSSO, A.; LONGO, R.; VANELLA, A. The role of the phenethyl ester of caffeic acid (CAPE) in the inhibition of rat lung cyclooxygenase activity by propolis. *Fitoterapia*, v.73, p.S30-S37, 2002.
- SAHINLER, N. & KAFTANOGLU, O. Natural product propolis: chemical composition. *Natural Product Research*, v.19, n.2, p.183-188, 2005.
- SALATINO, A.; TEIXEIRA, E.W.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. Origin and Chemical Variation of Brazilian Propolis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v.2, n.1, p.33-38, 2005.
- SAWAYA, A.C.; TOMAZELA, D.M.; CUNHA, I.B.; BANKOVA, V.S.; MARCUCCI, M.C.; CUSTODIO, A.R.; BERLIN, M.N. Electrospray ionization mass spectrometry fingerprinting of propolis. *Analyst*, v.129, n.8, p.739-744, 2004.
- SERRA, J. & ESCOLA, R. A study on the bacteriostatic activity of propolis. *Deutsche Lebensmittel-Rundschau*, v.91, p.242-246, 1995.
- SFORCIN, J.M.; ORSI, R.O.; BANKOVA, V. Effect of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. *Journal of Ethnopharmacology*, v.98, n.3, p.301-305, 2005.
- SFORCIN, J.M.; FERNANDES JUNIOR, A.; LOPES, C.A.; BANKOVA, V.; FUNARI, S.R. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, v.73, n.1-2, p.243-249, 2000.
- SILICI, S. & KUTLUCA, S. Chemical composition and antibacterial activity of propolis collected by three different races of honeybees in the same region. *Journal of Ethnopharmacology*, v.99, n.1, p.69-73, 2005.
- SONG, Y.S.; JIN, C.; JUNG, K.J.; PARK, E.H. Estrogenic effects of ethanol and ether extracts of propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, v.82, n.2-3, p.89-95, 2002.
- SONG, Y.S.; PARK, E.H.; JUNG, K.J.; JIN, C. Inhibition of angiogenesis by propolis. *Archives of Pharmacal Research*, v.25, n.4, p.500-504, 2002.
- SOSA, S.; BARICEVIC, D.; CINCO, M.; PADOVAN, D.; TUBARO, A.; DELLA, L.R. Preliminary investigation on the anti-inflammatory and anti-microbial activities of propolis. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*, v.7, p.168-171, 1997.
- SUN, F.; HAYAMI, S.; HARUNA, S. In vivo antioxidative activity of propolis evaluated by the interaction with vitamins C and E and the level of lipid hydroperoxides in rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.48, p.1462-1465, 2000.
- SUZUKI, I.; TAKAI, H.; KOIDE, M.; YSMAMOTO, H. Anti tumor effect of immunologically active fractions obtained from Brazilian propolis, given in combination with anticancer drug in Ehrlich carcinoma bearing mice. *Mitsubachi Kagaku*, v.17, p.1-6, 1996.
- TAKAI, H.; YAMAMOTO, H.; SUZUKI, I. The effect against antitumor and recovery of leukopenia by combined use of water soluble propolis and antitumor drug (5-FU). *Igaku to Seibutsugaku*, v.132, p.311-316, 1996.
- TATEFUJI, T.; IZUMI, N.; OHTA, T.; ARAI, S.; IKEDA, M.; KURIMOTO, M. Isolation and identification of compounds from Brazilian propolis which enhance macrophage spreading and mobility. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v.19, p.966-970, 1996.
- TEIXEIRA, E.W.; NEGRI, G.; MEIRA, R.M.; MESSAGE, D.; SALATINO, A. Plant Origin of Green Propolis: Bee Behavior, Plant Anatomy and Chemistry. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v.2, n.1, p.85-92, 2005.
- TING, P.T. & SILVER, S. Allergic contact dermatitis to propolis. *Journal of Drugs in Dermatology*, v.3, n.6, p.685-686, 2004.
- TOTAN, Y.; AYDIN, E.; CEKIC, O.; CIHAN DAGLOGLU, M.; BORAZAN, M.; DAGLIOGLU, K.; GULTEK, A. Effect of caffeic acid phenylester on corneal neovascularization in rats. *Current Eye Research*, v.23, n.4, p.291-297, 2001.
- URQUIAGA, I. & LEIGHTON, F. Plant polyphenol antioxidants and oxidative stress. *Biological Research*, v.33, n.2, p.55-64, 2000.
- VELIKOVA, M.; BANKOVA, V.; MARCUCCI, M.C.; TSVETKOVA, I.; KUJUMGIEV, A. Chemical composition and biological activity of propolis from Brazilian meliponinae. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.55, n.9/10, p.785-789, 2000.
- WENG, M.S.; HO, Y.S.; LIN, J.K. Chrysin induces G1 phase cell cycle arrest in C6 glioma cells through inducing p21Waf1/Cip1 expression: involvement of p38 mitogen-activated protein kinase. *Biochemical Pharmacology*, v.69, n.12, p.1815-1827, 2005.
- WEYANT, M.J.; CAROTHERS, A.M.; BERTAGNOLLI, M.E.; BERTAGNOLLI, M.M. Colon cancer chemopreventive drugs modulate integrin-mediated signaling pathways. *Clinical Cancer Research*, v.6, p.949-956, 2000.
- WILLIAMS, R.J.; SPENCER, J.P.; RICE-EVANS, C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? *Free Radical Biology and Medicine*, v.36, n.7, p.838-849, 2004.

Recebido em 5/9/05

Aceito em 30/9/05