

ARTIGO DE REVISÃO

[10.18378/aab.v6i1.4962](https://doi.org/10.18378/aab.v6i1.4962)**Joselena Mendonça Ferreira**

Universidade Federal Rural do Semi-Árido,

Departamento de Ciências Animais,
Mossoró, Rio Grande do Norte, Brasil.E-mail: joselena_ferreira@hotmail.com**Giuseppina Negri**Universidade de São Paulo, Instituto de
Biotecnologia, São Paulo, São Paulo, Brasil.E-mail: gnegri@terra.com.br

PALAVRAS-CHAVE

Própolis vermelha

Própolis verde

Compostos químicos

Origem botânica

Atividade biológica

KEY WORDS

Red propolis

Green propolis

Chemical compounds

Botanical origin

Biological activity

Composição química e atividade biológica das própolis brasileiras: verde e vermelha

RESUMO

A própolis é uma mistura complexa de substâncias coletadas por abelhas em ápices vegetativos e exsudados resinosos de plantas. Essa cola natural é usada para selar, manter a temperatura e assepsia da colmeia. Possui propriedades biológicas comprovadas e variáveis de acordo com as localidades em que é produzida. No Brasil, os dois principais tipos de própolis comercializadas internacionalmente, são a verde e vermelha. Juntas, estas própolis movimentam um mercado internacional, com uma estimativa da ordem de milhões de dólares ao ano. O objetivo deste estudo foi fazer uma comparação entre a composição química e atividade biológica dos dois principais tipos de própolis brasileira: a verde e a vermelha. Os dados foram obtidos através de uma intensa pesquisa na literatura científica, usando a base de dados, Scopus, Web of Science, Periódicos Capes e Medline. A própolis verde brasileira é produzida na região sudeste, principalmente no Estado de Minas Gerais e é extraída dos ápices vegetativos de *Baccharis dracunculifolia*. Seus principais constituintes são os ácidos cinâmicos prenilados e ácidos cafeoilquínicos. A própolis vermelha produzida na região nordeste, possui a *Dalbergia ecastophyllum* como fonte de resina. Seus principais constituintes são isoflavonas, pterocarpanos, chalconas e benzofenonas polipreniladas. As atividades antibacteriana, antiviral, antioxidante, citotóxica, anti-tumoral e anti-inflamatória destas própolis tem sido atribuída aos compostos fenólicos. Os conhecimentos adquiridos sobre esses tipos de própolis brasileiras são importantes para utilizá-las como fonte de renda, principalmente para os apicultores; e proporcionar uma grande contribuição para a pesquisa científica na área biomédica e na descoberta de novos medicamentos.

Chemical composition and biological activity of Brazilian propolis: green and red

ABSTRACT

Propolis is a complex mixture of substances collected by bees at vegetative apices and resinous exudates of plants. The bee glue is used to seal, maintain the temperature and asepsia of the hive. It has proven biological properties that varies according to the localities in which it is produced. In Brazil, the two main types of propolis traded internationally are green and red. Together, they move an international market, with an estimate of the order of millions of dollars per year. The objective of this study was to compare the chemical composition and biological activity of Brazilian propolis, green and red. Data were obtained through intensive research in the scientific literature, using the database, Scopus, Web of Science, Capes Periodic and Medline. Brazilian green propolis is produced in the southeast region, mainly in the state of Minas Gerais and has the vegetative apices of *Baccharis dracunculifolia* as resin source. Its main constituents are prenylated cinnamic acids and caffeoylquinic acids. The red propolis produced in the northeast region has *Dalbergia ecastophyllum* as resin source. Its main constituents are isoflavones, pterocarpanos, chalcones and polyphenylated benzofenones. The antibacterial, antiviral, antioxidant, cytotoxic, antitumor and anti-inflammatory activities of the two propolis were attributed to phenolic compounds. The knowledge acquired about these types of Brazilian propolis is important to be used as a source of income, especially for beekeepers; and provide an important contribution to biomedical research in the discovery of new drugs.

Recebido: 03/03/2017
Aprovado: 05/07/2017



INTRODUÇÃO

A Própolis é um produto apícola elaborado com resinas coletadas pelas abelhas *Apis mellifera*, de partes vegetativas das plantas ou exsudados resinosos. A etimologia da palavra *própolis* tem suas raízes na língua grega: *pro* que significa “em defesa de” e *polis*, que significa “cidade”. A própolis tem como finalidade a proteção do “grande organismo vivo” que é a colônia de abelhas (colmeia), sendo utilizada principalmente

para a promoção da sua assepsia e como barreira física, contra invasores naturais e intempéries que possam vir a acarretar em um distúrbio de sua estabilidade relativa, a qual pode ser ocasionada por ventos, chuvas, radiação prolongada, entre outros (SALATINO et al., 2011, MACHADO et al., 2016, BERRETTA et al., 2017). Em geral a própolis é composta de 50% de resina e bálsamo, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e aromáticos, 5% de pólen e 5% de várias outras substâncias (BURDOCK, 1998; FOKT et al., 2010). Sua cor

varia do verde, vermelho ao marrom escuro, e esta variação está relacionada com a origem geográfica e a vegetação de onde ela é extraída (SALATINO et al., 2011).

Devido as suas propriedades medicinais a própolis é amplamente estudada no mundo. Os registros mais antigos referentes ao uso da própolis datam de 1700 a. C., já era utilizada pelo povo egípcio, no embalsamamento de cadáveres. Os assírios, gregos, romanos e incas a utilizavam para tratar enfermidades corriqueiras. Posteriormente, a própolis também foi utilizada nos períodos de guerras (PEREIRA et al., 2002). Entretanto, foi apenas em 1908, na Europa, que o primeiro trabalho escrito sobre a própolis foi publicado no *Chemical Abstracts*, dando início a uma série de publicações relacionadas às suas propriedades biológicas (PEREIRA et al., 2002). No Brasil, o interesse pela própolis aconteceu somente na década de 1980 com o trabalho pioneiro de Ernesto Ulrich Breyer, que demonstrou as propriedades terapêuticas da própolis (LIMA, 2006). Desde então, os resultados dos trabalhos com própolis vêm sendo publicados anualmente (FERNANDES-SILVA et al., 2013; TAZAWA et al., 2016; FERREIRA et al., 2017; FRANCISCO et al., 2018) e o estudo da própolis tem se difundido nas últimas décadas através do estudo dos seus constituintes químicos e seus efeitos biológicos (VEIGA et al., 2017); isolamento de substâncias químicas de interesse terapêutico (LI et al., 2010; TANI et al., 2010; HATTORI et al., 2011; TAZAWA et al., 2016); investigação de suas fontes vegetais (TEIXEIRA et al., 2005; DAUGSCH et al. 2008; FERREIRA et al., 2017); comportamento das abelhas na coleta, transporte e armazenamento da própolis em colônias (TEIXEIRA et al., 2005, SALATINO et al., 2005).

A própolis é usada como um remédio popular e está disponível na forma de cápsulas, como um extrato (hidroalcoólico ou glicólico), como enxaguatório bucal, na forma de pó, entre outras (SOARES et al., 2006; GROOT, 2013), sendo indicada para melhorar a saúde e prevenir doenças como inflamação, doenças do coração, diabetes e câncer (BANSKOTA et al., 2002). Vários problemas são tratados com própolis, incluindo mau hálito (halitose), eczema, infecções na garganta, úlceras, infecções urinárias (PEREIRA et al., 2002) e rinite alérgica (TANI et al., 2010). A própolis é empregada na indústria alimentícia na forma de alimentos funcionais (LUO et al., 2011) e na veterinária para cicatrizar feridas, em cortes pós-operatórios, controle de hemorragias e tratamento de mastite (GOMES; HENRIQUES, 2016, ZAREI, et al., 2017).

Na agricultura, ela é aplicada no tratamento de doenças de algumas espécies vegetais, substituindo pesticidas, enquanto na indústria de cosméticos utilizada como constituinte de cremes de beleza, pasta dental, xampus e sabonetes (SOARES et al., 2006). A contribuição da própolis como suplemento coadjuvante nutricional no tratamento do câncer é atribuída a sua atuação sinérgica com medicamentos quimioterápicos. Dentre as várias atividades biológicas da própolis, podemos destacar a atividade antitumoral, proteção do DNA, atividade antioxidante e imunestimuladora (HATTORI et al., 2011; MACHADO et al., 2016, BERRETTA et al., 2017).

Na busca pelo conhecimento dos benefícios da própolis, as descobertas realizadas nos ajudam a entender um pouco melhor de onde vêm tantas atividades biológicas da famosa “cola das abelhas” (do inglês: *bee glue*) (GRANGE; DAVEY, 1990). As investigações de sua composição química e os

estudos relacionados com sua atividade biológica têm auxiliado pesquisadores e profissionais nas áreas da saúde, produção animal, botânica e bioquímica a entenderem melhor, quais os seus constituintes bioativos (NEGRI et al., 2003a; TRUSHEVA et al., 2006). As técnicas mais frequentemente utilizadas para a análise e determinação dos constituintes químicos da própolis são as cromatografias gasosa e líquida de alta eficiência (CG e HPLC), ambas acopladas à espectrometria de massa (-MS) (MACHADO et al., 2016, BERRETTA et al., 2017; VALENCIA et al., 2012; BUSCH et al., 2017).

Embora as primeiras investigações, quanto aos constituintes químicos da própolis, tenham surgido na Eslováquia, a partir da década de 1970 (ČIŽMÁRIK; MATEL, 1970), no Brasil o primeiro experimento realizado e documentado em periódico é relacionado à sua atividade biológica. Assim, em 1984 foi publicado o primeiro artigo demonstrando a sua eficácia como antibiótico natural (SZEWCZAK; GODOY, 1984). Dois anos mais tarde, MOREIRA (1986) publicou um trabalho descrevendo os tipos de vitaminas e aminoácidos constituintes de dez amostras de própolis provenientes dos estados de São Paulo e Minas Gerais. Oito anos depois, Aga et al. (1994), identificaram três compostos de própolis verde brasileira: o ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico conhecido como Artepilina C, e seus derivados, os ácidos 3-prenil-4-hidroxicinâmico (Drupanina) e 2,2-dimetil-6-carboxietenil-2H-1-benzopirano.

Os avanços tecnológicos da química analítica, a partir do século 20, fez com que as análises da composição química e atividade biológica se tornassem mais difundidas e confiáveis (LAITINEN, 1989). Enquanto a expansão desse ramo da química ocorria em diversas áreas das ciências (médicas, industriais, ambientais, forenses) (LAITINEN, 1989), em várias partes do mundo, pequenos criadores de abelhas começavam suas confecções de extratos de própolis artesanais e utilização destes para tratar as enfermidades de seus familiares e amigos (CRANE, 1999). Aos poucos a comercialização informal desse produto levou a um interesse crescente nas pesquisas, o que culminou com uma gama de informações compiladas pelo mundo em bibliotecas virtuais e em arquivos de universidades (SILVA et al., 2016, MACHADO et al., 2016, BERRETTA et al., 2017).

A determinação da origem geográfica e, principalmente, da origem vegetal são de extrema importância no controle de qualidade e até mesmo na padronização das amostras de própolis para uma efetiva aplicação terapêutica (PARK et al., 2002). Alguns constituintes estão presentes em todas as amostras de própolis, enquanto outros ocorrem somente em própolis derivadas de espécies particulares de plantas (MACHADO et al., 2016, BERRETTA et al., 2017).

Os dois principais tipos de própolis brasileira, verde e a vermelha, possuem composições químicas diferentes, porque são elaboradas usando diferentes espécies de plantas como fonte de resina, porém ambas possuem princípios ativos, que exercem diversas atividades farmacológicas. O objetivo deste estudo foi fazer uma ampla revisão nos bancos de dados científicos, para encontrar resultados recentes e salientar as diferenças e possíveis semelhanças entre elas.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa de revisão bibliográfica e de caráter qualitativo, foi realizada por meio de bases de dados

disponíveis, *on line*. Foram utilizadas as palavras-chaves, “*Brazilian green propolis*” e “*Brazilian red propolis*”, focando sua composição química e atividade farmacológica para a seleção dos artigos encontrados. As bases de dados Scopus, Web of Science, Periódicos Capes e Medline foram consultadas. Para os termos “*Brazilian green propolis*” e “*Brazilian red propolis*” foram encontrados, respectivamente, 1417 e 1126 periódicos relacionados, publicados entre os anos de 1991 a 2017.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Composição química da própolis

Estudos realizados mostram que mais de trezentas substâncias foram identificadas em amostras de própolis. Flavonoides como canferol, quercetina, galangina, crisina, pinocembrina, tectocrisina; aldeídos aromáticos vanilina e isovanilina; cumarinas e ácidos fenólicos como o ácido caféico, ácido ferúlico, cinâmico e cumárico; ácidos orgânicos (ácido benzóico), alcoóis e ésteres alifáticos e aromáticos, ácidos graxos, aminoácidos, esteróides, cetonas, chalconas, diidrochalconas, terpenóides, triterpenóides (SALATINO et al., 2011), polissacarídeos, hidrocarbonetos, benzofenonas preniladas, ácidos cafeoilquínicos e derivados prenilados do ácido cinâmico como 3-prenil-4-hidroxicinâmico (drupanina) foram isolados e identificados em amostras de propolis (HUANG et al., 2014, BERRETTA et al., 2017, FRANCISCO et al., 2018). Dentre os minerais presentes na própolis pode-se destacar o cobre, manganês, ferro, cálcio, alumínio, vanádio e silício (LUSTOSA 2008). De todos esses grupos de compostos, certamente o que vem chamando mais atenção dos pesquisadores é o dos flavonoides (LIMA, 2006). Os flavonoides e ácidos fenólicos são as principais classes de substâncias fenólicas, cujas relações estrutura-atividade antioxidante em sistemas aquosos ou lipofílicos têm sido extensivamente relatadas (SALATINO et al., 2011, BERRETTA et al., 2017). Até agora, a presença de alcaloides em própolis foi reportada, apenas em uma amostra de geoprópolis do Estado do Maranhão, onde foram detectados alcaloides pirrolizidínicos (COELHO et al., 2015).

No Brasil existem mais de doze tipos de própolis, incluindo própolis verde, própolis vermelha, própolis marrom, própolis preta, própolis amarela e a geoprópolis, as quais são diferenciadas pela cor, pelo odor e pela consistência (PARK et al., 2002, BERRETTA et al., 2017). O décimo terceiro tipo de própolis foi adicionado em 2007, como sendo proveniente dos manguezais dos estados do Sergipe, Alagoas, Paraíba, Pernambuco e Bahia (DE MENDONÇA et al., 2015). Muitos pesquisadores demonstraram a similaridade de algumas substâncias naturais de ocorrência nas plantas com componentes encontrados na própolis. Como por exemplo, a composição química da própolis verde comparada com a composição da resina da planta *Baccharis dracunculifolia* (TEIXEIRA et al., 2005, SALATINO et al., 2005)

A própolis brasileira apresenta atividade biológica e composição química variável entre as amostras coletadas nas cinco diferentes regiões do país. Tal variação é facilmente explicada pela enorme diversidade biológica brasileira, bem como pela habilidade bioquímica das abelhas em modificar a composição natural e/ou adicionar outros componentes à própolis (SALATINO et al., 2005, 2011). Com base em análises comparativas (químicas e histológicas) com plantas nas quais as abelhas possivelmente estariam coletando resina

para fabricação da própolis, verificou-se que amostras de própolis do Brasil possuíam como fontes principais: *Araucaria* spp. (BANKOVA et al., 1996), *Baccharis* spp. (OLIVEIRA; BASTOS, 1998), *Dalbergia ecastophyllum* (TRUSHEVA et al., 2006), *Clusia* spp (CASTRO et al., 2009; ISHIDA et al., 2011) e *Mimosa tenuiflora* (FERREIRA et al., 2017).

A composição química da própolis é variada. A menor variação é observada nas regiões temperadas do planeta, Europa e América do Norte, onde os principais constituintes são os flavonóides agliconas e ésteres de ácidos aromáticos (SFORCIN; BANKOVA, 2011). Nestas regiões as abelhas coletam a resina de *Populus* spp, principalmente da espécie *Populus nigra* L. Na Rússia, a própolis é coletada da resina da espécie *Betula verrucosa*, a qual é constituída por flavonas diferentes da própolis encontrada no resto da Europa (SFORCIN; BANKOVA, 2011). A fonte vegetal da própolis do mediterrâneo é a Cupressaceae e seus principais constituintes são diterpenos (SFORCIN; BANKOVA, 2011). Na própolis japonesa, conhecida como a própolis do Pacífico foram encontrados compostos fenilprenilados diferentes daqueles encontrados em própolis de outras origens. A fonte vegetal da própolis do Pacífico é a *Macaranga tanarius* (KUMAZAWA et al., 2004a). As própolis vermelhas das regiões de Cuba, Venezuela e região amazônica possuem a *Clusia* spp como fonte botânica e são ricas em benzofenonas preniladas (CASTRO et al., 2009; ISHIDA et al., 2011).

O conhecimento sobre os níveis elevados de flavonoides presentes nas própolis de clima temperado provavelmente influenciou na descrição do Regulamento Técnico para Fixação de Identidade e Qualidade de Própolis do Brasil (BRASIL, 2001), que contém como critério de qualidade na sua normativa, um percentual de no mínimo 0,5% (m/m) de flavonoides em sua composição. Entretanto, a maioria das própolis brasileiras conhecidas não apresentaram um teor de flavonoides dentro dos limites exigidos pelo regulamento (NUNES et al., 2008), o que levou inicialmente a uma desvalorização de tipos de própolis brasileiras com valores abaixo do percentual exigido. Todavia, foi possível verificar níveis elevados de outros compostos fenólicos na própolis brasileira, como por exemplo, derivados prenilados do ácido cinâmico, ácidos cafeoilquínicos, triterpenóides, chalconas, isoflavonas e benzofenonas polipreniladas. A presença desses compostos foi levada em consideração devido as suas atividades antibacteriana, antiviral e antioxidante (ISHIDA et al., 2011; CHAN et al., 2013, FRANCISCO et al., 2018).

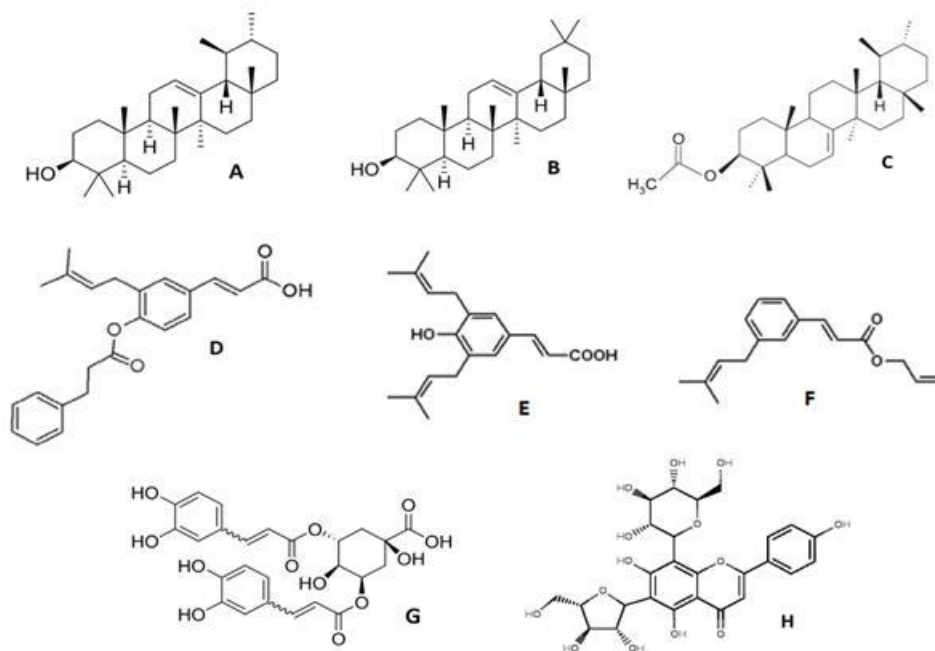
As características da própolis brasileiras estão associadas à planta de origem e à espécie de abelha produtora. As fontes vegetais da própolis na América do Sul, especialmente do Brasil, são diferentes das resinas de outras partes do mundo. A riqueza de compostos presentes na própolis brasileira, principalmente as mais conhecidas e estudadas como as do sudeste (própolis verde) e nordeste (própolis vermelha) aumentaram as exportações deste produto apícola, e trazem grandes perspectivas nas pesquisas com a própolis do país, tanto na produção quanto na comercialização desse produto (NUNES et al., 2008). A seguir, relatamos as pesquisas relacionadas com os dois principais tipos de própolis, os quais foram extensivamente estudados e explorados, assim como as perspectivas para o desenvolvimento deste produto apícola.

Composição e atividades biológicas da própolis verde

A própolis do arbusto conhecido popularmente como “alecrim do campo” ou “vassourinha do campo” (*Baccharis dracunculifolia*), conhecida também como própolis verde, é produzida dos ápices vegetativos desta espécie (OLIVEIRA; BASTOS, 1998; TEIXEIRA et al., 2005) que é invasora em várias regiões do Brasil. Esta própolis é produzida no sul, leste, centro e zona da mata de Minas Gerais, leste de São Paulo, norte do Paraná e em regiões serranas do Espírito Santo e Rio de Janeiro. A própolis verde é, portanto, um produto tipicamente brasileiro e, devido ao fato de ser eficaz no combate a uma série de microrganismos e possuir uma atividade antimicrobiana considerável (VEIGA et al., 2017), é altamente valorizada no mercado internacional, movimentando milhões de dólares ao ano. É interessante observar que a própolis verde possui um teor relativamente baixo de flavonoides, constituintes considerados como responsáveis pelas propriedades terapêuticas de própolis

(PEREIRA et al., 1999). Seus constituintes majoritários são triterpenóides, ácidos cinâmicos prenilados e ácidos cafeoilquínicos (AGA et al., 1994; NEGRI et al., 2003a, SALATINO et al., 2005, MOURA et al., 2011; HATA et al., 2012; RIGHI et al., 2013). Triterpenóides, tais como, α - e β -amirinas e seus respectivos acetatos, D:C-friedoolean-3-ona (NEGRI et al., 2003b, TEIXEIRA et al., 2005) foram detectados em amostras de própolis verde brasileiras (Fig. 1A e B). O triterpenóide pentacíclico acetato de baurenila (Fig. 1C) foi isolado de uma amostra de própolis proveniente de Paula Candido, Minas Gerais (TEIXEIRA et al., 2006). Ácidos mono e di-cafeoilquínicos foram detectados no extrato aquoso de uma amostra de própolis verde (MOURA et al., 2011). Flavonóides derivados do canferol e da luteolina foram detectados em baixos teores em amostras de própolis verde provenientes de Minas Gerais e do Paraná (FERNANDES-SILVA et al., 2013).

Figura 1. Compostos químicos comumente encontrados na própolis verde brasileira: α - e β -amirinas (A e B), acetato de baurenila (C), bacarina (D), artepilina C (E), 3-prenilcinamato de alila (F), 3,5-di-O-cafeoilquínico (G), apigenina-8-C-glucosídeo-6-C-arabinosídeo (H). (Tani et al., 2010; Hattori et al., 2011; Hata et al., 2012; Righi et al., 2013; Fernandes-Silva et al., 2015).



Righi et al. (2013) analisaram oito amostras de própolis, duas eram da própolis preta provenientes de Picos no Estado do Piauí e Pirenópolis, no estado de Goiás, e seis amostras de própolis verde provenientes de Cabo Verde, estado da Bahia, Lavras e Mira Bela, Estado de Minas Gerais e Pariqueira-Açu e Bauru, no estado de São Paulo. Enquanto a própolis preta exibiu flavanonas e flavonas glicosiladas como principais constituintes, as própolis verdes apresentaram os ácidos cinâmicos prenilados (bacarina, artepilina C, 3-prenilcinamato de alila) (Fig 1D, E e F) e os ácidos cafeoilquínicos (com predominância do ácido 3,5-di-O-cafeoilquínico) (Fig 1G) como principais constituintes, além de flavonoides prenilados e da flavona glicosilada apigenina-8-C-glucosídeo-6-C-arabinosídeo (RIGHI et al., 2013) (Fig 1

H). Os compostos voláteis encontrados são sesquiterpenos, tais como, (E)-nerolidol, cariofileno, espatulenol, cadineno, ácido benzenopropanóico e longipineno (BANKOVA et al., 2014, SALATINO et al., 2011, NEGRI et al., 2003a, FERNANDES-SILVA et al., 2015).

A fração volátil de uma amostra de própolis verde de Viçosa, Estado de Minas Gerais, contendo, o éster metílico e etílico do ácido benzeno propanóico, copaeno, cariofileno, humuleno, cadineno e 3-prenilcinamato de alila, exibiu atividade fitotóxica (FERNANDES-SILVA et al., 2015). A típica própolis verde brasileira possui consistência rígida e facilmente transforma-se em pó através de moagem mecânica. Possui odor resinoso agradável e cores que variam de amarelo-esverdeado a verde-escuro (WAGH, 2013).

A determinação da concentração do 3-prenilcinamato de alila em extratos de própolis verdes via cromatografia a gás, constitui uma maneira rápida e eficaz para controle de qualidade desta própolis no mercado (SALATINO et al., 2011). Amostras de própolis marrons, preta e vermelha, provenientes de regiões onde há alecrim-do-campo (*B. dracunculifolia*), contêm também o 3-prenilcinamato de alila em diferentes concentrações, segundo a abundância de alecrim-do-campo na região (NEGRI et al., 2003a; FERNANDES-SILVA et al., 2015). A composição do extrato etanólico da própolis verde consiste principalmente de derivados prenilados do ácido cinâmico, ácido benzoico e alguns benzoatos, tais como o benzoato de benzila. Os principais constituintes do extrato em diclorometano são ácidos cinâmicos prenilados, tais como artepilina C, alcanos e triterpenoides (CHANG et al., 2008). A artepilina C juntamente com o 3-prenilcinamato de alila são considerados marcadores desse tipo de própolis (NEGRI et al., 2003a; SALATINO et al., 2011).

A própolis verde conhecida mundialmente e apreciada por suas características físico-químicas, apresenta variações nas concentrações dos princípios ativos. Isso ocorre devido ao tipo de planta e à quantidade coletada da resina fonte, misturas com outros tipos de plantas regionais e diferentes épocas do ano (CHEN et al., 2007; SIMÕES-AMBROSIO et al., 2010; VALENCIA et al., 2012). Recentemente outro tipo de própolis verde foi encontrado na região nordeste do Brasil. Essa região é conhecida pela produção da própolis vermelha. Entretanto essa nova própolis verde, proveniente do estado do Rio Grande do Norte, possui uma constituição diferente, contendo chalconas e flavonóis como principais constituintes. A fonte botânica foi identificada como sendo a *Mimosa Tenuiflora* (FERREIRA et al., 2017).

A atividade biológica da própolis está relacionada com a composição química, a qual varia de acordo com o período de coleta da resina e da flora da região visitada pelas abelhas (SALATINO et al., 2011, NEGRI et al., 2003a). Artepilina C exibiu atividade contra o fibrossarcoma tumoral humano (BANKOSTA et al., 1998) e impediu a peroxidação lipídica e o desenvolvimento de câncer de pulmão em ratos (KIMOTO et al., 2001). Oxidantes, são considerados causadores de várias doenças como câncer, doenças cardiovasculares, catarata, declínio do sistema imune, disfunções cerebrais e diabetes mellitus tipo I. A própolis verde exibiu atividade antioxidante por meio do método da captura do radical livre 2,2-difenil-1-picrilidrazila (DPPH) (KUMAZAWA et al. 2004b).

A própolis verde apresentou atividade antibacteriana contra muitas bactérias patogênicas, incluindo bactérias gram-positivas (*Streptococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Streptococcus pneumoniae*) and bactéria gram-negativa (*Porphyromonas gingivalis*, *porphyromonas endodontalis* and *Prevotella denticola*) (FIORDALISI et al., 2016; NASCIMENTO et al., 2013). Além disso, é ativa contra bactérias cariogênicas, como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, and *Streptococcus salivarius* (DE LUCA et al., 2014). A atividade antifúngica foi reportada contra três morfotipos de *Candida albicans* e fungos filamentosos, como *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* and *Trichophyton mentagrophytes*, que causam dermatofitose (SIQUEIRA et al., 2009). A própolis verde também exibiu atividade antiviral contra herpes simplex vírus (SHIMIZU et al., 2011) e H1N1 influenza vírus

(URUSHISAKI et al., 2011). A atividade antiviral contra H1N1 influenza vírus foi atribuída ao ácido cafeoilquinico (TAKEMURA et al., 2012)

Composição e atividades biológicas da própolis vermelha

A composição química da própolis vermelha da região nordeste do Brasil foi estudada por pesquisadores do Brasil, Bulgária, Japão, Cuba, entre outros países (TRUSHEVA et al., 2006; LI et al., 2008; PICCINELLI et al., 2011; RIGHI et al., 2011). A própolis vermelha coletada na região nordeste possui exsudatos resinosos da planta *Dalbergia ecastophyllum* (L.), como fonte botânica. (RIGHI et al., 2011; MENDONÇA-MELO et al., 2017). Embora o termo genérico “própolis vermelha” esteja sendo utilizado para a comercialização desse tipo de própolis, no mundo há diferentes países em que as abelhas coletam algum tipo de própolis de coloração vermelha (Cuba: PICCINELLI et al., 2011; China: HATANO et al., 2012; México: LOTII et al., 2010; Venezuela: TRUSHEVA et al., 2004, região amazônica do Brasil: ISHIDA et al., 2011).

A própolis vermelha do nordeste do Brasil contém pterocarpanos, isoflavonoides, chalconas e fenilpropanóides (RIGHI et al., 2011) como principais constituintes. A composição química da própolis vermelha de Alagoas possui similaridades com a própolis de Cuba, principalmente, em relação aos pterocarpanos e isoflavonoides presentes. Benzofenonas preniladas foram encontradas na própolis vermelha proveniente da região amazônica e de Cuba, cuja resina fonte, provavelmente é *Clusia* sp. Os principais compostos encontrados na própolis vermelha são: isoliquiritigenina, (-)- liquiritigenina, formononetina, biochanina A, (3S)-vestitol, (3S)-7-O-metilvestitol, (3S)-7,4'-diidroxido-2'-metoxiisoflavona, (6aS,11aS)-medicarpina, (6aS,11aS)- homopterocarpana, (6aR,11aR)-vesticarpina, (6aR,11aR)-3,8-diidroxido-9- metoxipterocarpana, (6aR,11aR)-3-hidroxi-8,9-dimetoxipterocarpana, (6aR,11aR)- 3,4-diidroxido-9-metoxipterocarpana (RIGHI et al., 2011, PICCINELLI et al., 2005, AWALE et al., 2008) e benzofenonas preniladas (ISHIDA et al., 2011, TRUSHEVA et al., 2004).

Os principais compostos voláteis encontrados na própolis vermelha são trans-anetol, copaeno, metil-cis-isoeugenol (NUNES et al., 2009). DE MENDONÇA et al. (2015) detectaram a presença de ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido umbelico, genisteína, naringenina e gutiferona C.

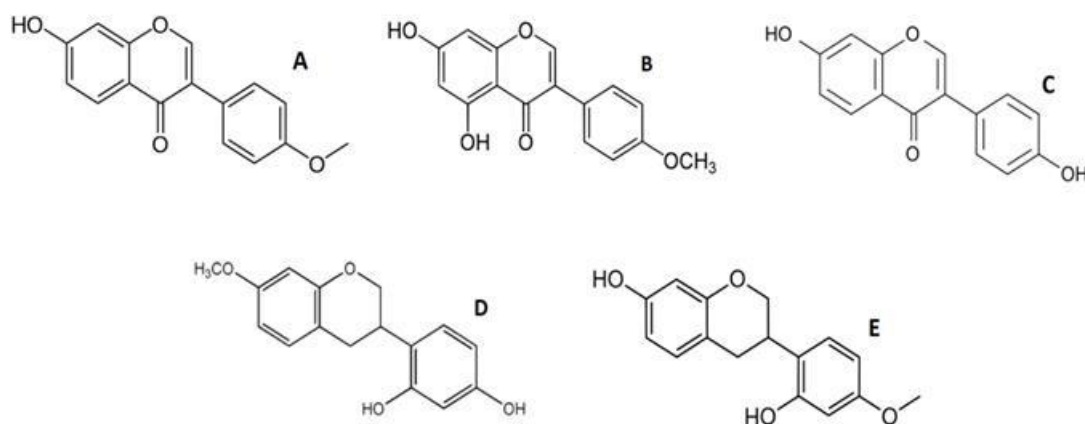
A própolis vermelha mostrou atividade citotóxica contra vários tipos de células cancerígenas, atividade antibacteriana, antifúngica, anti-cariogênica, antioxidante, anti-inflamatória e antiproliferativa (DE MENDONÇA et al. 2015, CAVENDISH et al., 2015). A formononetina (Fig. 2A), um dos principais marcadores desse tipo de própolis vermelha, apresentou atividades anti-inflamatória e antinociceptiva em camundongos, após administração oral (CAVENDISH et al., 2015). Biochanina A (Fig. 2B) é um isoflavonóide que possui atividade estrogênica e antifúngica. Quando essa isoflavona é consumida por mamíferos, ela é convertida em genisteína, um dos isoflavonoides agliconas presentes na soja, sendo utilizado na prevenção e tratamento dos sintomas da menopausa, e no tratamento de câncer de próstata e câncer de mama (DAUGSCH et al., 2008).

Daidzeína (Fig. 2C) é um isoflavonoide encontrado na soja, e na própolis vermelha, sendo conhecido pela sua

atividade fito-hormonal (DE MENDONÇA et al. 2015; DAUGSCH et al., 2008). Os isoflavonoides neovestitol e vestitol, (Fig. 2D e E) exibiram atividade bacteriana em baixas concentrações contra bactérias *Streptococcus* spp., *Staphylococcus aureus* e *Actinomyces naeslundii*, e inibiram a

migração de neutrófilos em uma dose de 10 mg/kg, além de apresentar atividade anti-inflamatória (BUENO-SILVA et al., 2013). (6aS,11aS)-Medicarpina exibiu uma alta atividade antibacteriana contra *S. aureus*, *B. subtilis* e *P. aeruginosa* (INUI et al. 2014).

Figura 2. Constituintes químicos da própolis vermelha da região nordeste do Brasil: Formononetina (A), Biochanina A (B), Daidzeína (C), Neovestitol (D), Vestitol (E) (Daugsch et al., 2006; Trusheva et al., 2006; Awale et al., 2008; Bueno-Silva et al., 2013; Cavendish et al., 2015).



Alencar et al. (2007) investigaram a atividade citotóxica *in vitro* do extrato etanólico de própolis vermelha em células tumorais tipo HeLa, e obtiveram o IC₅₀ (Concentração que inibiu 50% do crescimento celular) de 7,45 µg/mL. Além disso, apresentou 100% de citotoxicidade na concentração de 10 µg/mL, desencadeando a morte celular de linhagens de células cancerígenas, tal como câncer pancreático humano (PANC-1) (AWALE et al., 2008).

A própolis vermelha da região nordeste mostrou maior atividade antibacteriana em comparação aos resultados obtidos com extratos de própolis norte-americanas (BASTOS et al., 2008). Amostras de própolis vermelha brasileira apresentaram atividade antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), em concentrações próximas a 2,5 µg/ml (DAUGSCH et al. 2008) e *Streptococcus mutans* (UA 159) (ALENCAR et al. 2007). SIQUEIRA et al. (2009) reportaram a atividade da própolis vermelha contra alguns dermatófitos (*T. rubrum*, *T. tonsurans* e *T. mentagrophytes*).

Portanto foram observadas muitas variações quanto à composição química e atividade biológica nas amostras de própolis coletadas nos diferentes estados do Brasil. Isso é perceptível inclusive nas suas características sensoriais. Por exemplo, a própolis coletada no estado de Roraima não possui coloração vermelho intenso como as própolis de outros estados do país, como Alagoas, Sergipe e Paraíba (LOPÉZ et al., 2014). Essa variabilidade também foi observada na própolis vermelha encontrada em diferentes regiões de outros países da América (Cuba, Venezuela e México), as quais podem ser elaboradas a partir de espécies providas de origens botânicas diferenciadas (PICCINELLI, et al., 2011; TRUSHEVA et al., 2004; VALENCIA et al., 2012). Há ainda variações químicas (qualitativas e quantitativas) nos tipos de

própolis de uma mesma região do país (VALENCIA et al., 2012). Entretanto, segundo LOPÉZ et al. (2014) ainda é difícil saber se as diferenças observadas podem ser atribuídas aos diferentes tipos e métodos empregados na extração e análise da composição química da própolis ou se deve à diferenças reais na composição.

CONCLUSÕES

A diversidade de compostos ativos encontrados nas própolis brasileiras, verde e vermelha, torna possível uma ampla aplicação destes na área da saúde, devido às suas atividades biológicas. Portanto, não basta conhecer as atividades terapêuticas, mas também identificar, isolar e estudar seus constituintes químicos. Por esta razão, a busca constante pela padronização da própolis é um promissor empreendimento a ser conquistado no Brasil, com relação aos seus diferentes tipos de própolis. Quanto mais padronizado for um produto, maior será sua confiabilidade no mercado. E, com base nas pesquisas já realizadas, pode-se inferir que esse objetivo não está tão longe de ser alcançado.

REFERÊNCIAS

- AGA, H.; SHIBUYA, T.; SUGIMOTO, T.; KURIMOTO, M.; NAKAJIMA, S. Isolation and identification of antimicrobial compounds in Brazilian propolis. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 58, n. 5, p. 945-946, 1994.
- ALENCAR, S. M. OLDONI, T. L. C.; CASTRO, M. L. CABRAL, I.S.R.; COSTA-NETO, C.M.; CURY, J. A.; ROSALEN, P.L. IKEGAKI, M. Chemical composition and

- biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 113, n. 2, p. 278-283, 2007.
- AWALE, S.; LI, F.; ONOZUKA, H.; ESUMI, H.; TEZUKA, Y.; KADOTA, S. Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic PANC-1 cancer cell line in nutrient-deprived condition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 16, n. 1, p. 181-189, 2008.
- BANKOVA V. MARCUCCI, M.C.; SIMOVA, S.; NIKOLOVA, N.; KUJUMGIEV, A.; POPOV, S. Antibacterial diterpenic acids from Brazilian propolis. *Zeitschrift für Naturforschung*, v.51, n. 5-6, p. 277-280, 1996.
- BANKOVA, V.; POPOVA, M.; TRUSHEVA, B. Propolis volatile compounds: chemical diversity and biological activity: a review. *Chem. Cent. J.*, v. 8, p. 28, 2014.
- BANSKOTA, A. H.; NAGAOKA, T.; SUMIOKA, L. Y.; TEZUKA, Y.; AWALE, S.; MIDORIKAWA, K.; MATSUSHIGE, K.; KADOTA, S. Antiproliferative activity of the Netherlands propolis and its active principles in cancer cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 80, n.1, p. 67-73, 2002.
- BASTOS, E. M. A. F.; SIMONE, M.; MACEDOJORGE, D.; ESPENCER, A.; SOARES, E.; SPIVAK, M. In vitro study of the antimicrobial activity of Brazilian propolis against *Paenibacillus larvae*. *Journal of Invertebrate Pathology*, v. 97, n.3, p. 273-281, 2008.
- BERRETTA, A.A.; ARRUDA, C.; MIGUEL, F.G.; BAPTISTA, N.; NASCIMENTO, A. P.; MARQUELE-OLIVEIRA, F.; HORI, J.I.; HERNANE DA SILVA BARUD, H.; DAMASO, B.; RAMOS, C.; FERREIRA, R.; BASTOS J. K. Functional Properties of Brazilian Propolis: From Chemical Composition Until the Market. *Agricultural and Biological Sciences "Superfood and Functional Food - An Overview of Their Processing and Utilization"*, book edited by *Viduranga Waisundara and Naofumi Shiomi*, ISBN 978-953-51-2920-2. 2017.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 3, de 19/01/2001, Instrução Normativa Nº 3, de 19 de Janeiro de 2001.
- BUENO-SILVA, B.; ALENCAR, S. M.; KOO, H.; IKEGAKI, M.; SILVA, G. V. J.; NAPIMOGA, M. H.; ROSALEN, P. L. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Evaluation of Neovestitol and Vestitol Isolated from Brazilian Red Propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.61, n. 19, p. 4546-4550, 2013.
- BURDOCK, G.A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology*, v. 36, n. 4, p. 347-363, 1998.
- BUSCH, V. M.; PEREYRA-GONZALEZ, A.; ŠEGATIN, N.; SANTAGAPITA, P. R.; POKLAR ULRIH, N.; BUERA, M. P. Propolis encapsulation by spray drying: Characterization and stability. *LWT - Food Science and Technology*, v. 75, p. 227-235, 2017.
- CASTRO, M. L. Bioassay guided purification of the antimicrobial fraction of a Brazilian propolis from Bahia state. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, v. 9, n. 25, p. 1-6, 2009.
- CAVENDISH, R. L.; SANTOS, J. S.; BELO NETO, R.; PAIXÃO, A. O.; OLIVEIRA, J. V.; ARAÚJO, E. D.; SILVA, A. A. B.; THOMAZZI, A. M.; CARDOZO, J. C.; GOMES, M. Z. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Brazilian red propolis extract and formononetin in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 173, n. 15 p. 127-133, 2015.
- CHAN, G. C. F.; CHEUNG, K. W.; SZE, D. M. The Immunomodulatory and Anticancer Properties of Propolis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 44, n. 3, p. 262-273, 2013.
- CHANG, R.; PILÓ-VELOSO, D.; MORAIS, S. A. L.; NASCIMENTO, E. A. Analysis of a Brazilian green propolis from *Baccharis dracunculifolia* by HPLC-APCI-MS and GC-MS. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, n. 4, p. 549-556, 2008.
- CHEN, Y. W.; WU, S. W.; HO, K. K.; LIN, S. B.; HUANG, C.Y.; CHEN, C. N. Characterisation of Taiwanese propolis collected from different locations and seasons. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 88, n. 3, p. 412-419, 2007.
- COELHO, G. R. MENDONÇA, R. Z.; VILAR, K. S.; FIGUEIREDO, C. A.; BADARI, J. C.; TANIWAKI, N.; NAMIYAMA, G. OLIVEIRA, M. I.; CURTI, S. P.; SILVA, P. E.; NEGRI, G. Antiviral action of hydroethanolic extract of geopropolis from *Scaptotrigona postica* against anti-herpes simplex virus (HSV-1). *Evidence based Complementary and Alternative medicine*, Article Number: 296086, p. 1-10, 2015.
- CRANE, E. *The World History of Beekeeping and Honey Hunting*. Great Britain: New York, 1999.
- ČIŽMÁRIK, J.; MATEL, I. Examination of the chemical composition of propolis I. Isolation and identification of the 3,4-dihydroxycinnamic acid (caffeic acid) from propolis. *Experientia*, v. 26, n. 7, p. 713 -713, 1970.
- DAUGSCH, A.; MORAES, C. S.; FORT, P. PARK, Y. K. Brazilian Red Propolis Chemical Composition and Botanical Origin. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 5, n. 4, p. 435-441, 2008.
- DE LUCA, M. P.; FRANCA, J. R.; MACEDO, F. A. F. F.; GREHO, L.; CORTES, M. E.; FARACO, A. A. G.; MOREIRA, A. N.; SANTOS, V. R. Propolis varnish: antimicrobial properties against cariogenic bacteria, cytotoxicity, and sustained-release profile. *Biomed Research International*. 2014. Article ID 348647. DOI: 10.1155/2014/348647.

- DE MENDONÇA, I.C. G.; PORTO, I.C.C.M.; DO NASCIMENTO, T.G.; DE SOUZA, N. S.; OLIVEIRA, J. M. S.; ARRUDA, R.E.S.; MOUSINHO, K. C.; DOS SANTOS, A. F.; BASÍLIO-JÚNIOR, I.D.; PAROLIA, A.; BARRETO, F.S. Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. V. 15:357, 2015.
- FERNANDES-SILVA, C. C.; SALATINO, A.; SALATINO, M. L. F.; BREYER, E. D. H.; NEGRI, G. Chemical profiling of six samples of Brazilian propolis. *Química Nova*, v. 36, n. 2, p. 237-240, 2013.
- FERNANDES-SILVA, C. C.; LIMA, C. A.; NEGRI, G.; SALATINO, M. L. F.; SALATINO, A.; MAYWORM, M. A. S. Composition of the volatile fraction of a sample of Brazilian green propolis and its phytotoxic activity. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, v. 95, n. 15, p. 3091-3095, 2015.
- FERREIRA, J. M.; FERNANDES-SILVA, C. C.; SALATINO, A.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. New propolis type from north-east Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, V. 97, p. 3552-3558, 2017..
- FIORDALISI, S. A.; HONORATO, L. A.; LOIKO, M. R.; AVANCINI, C. A.; VELEIRINHO, M. B.; MACHADO FILHO, L.C.; KUHNEN, S. The effects of Brazilian propolis on etiological agents of mastitis and the viability of bovine mammary gland explants. *Journal of Dairy Science*. V. 99, p. 2308–2318, 2016 .
- FOKT, H.; PEREIRA, A.; FERREIRA, A. M.; CUNHA, A.; AGUIAR, C. How do bees prevent hive infections? The antimicrobial properties of propolis. *Current Research, Technology and Education. Topics in Applied Microbiology and Microbial Biotechnology*, v. 1, p. 481–493, 2010.
- FRANCISCO, L.; PINTO, D.; ROSSETO, H.; TOLEDO, L.; SANTOS, R.; TOBALDINI-VALÉRIO, F.; SVIDZINSKI, T.; BRUSCHI, M.; SARMENTO, B.; OLIVEIRA, M. B. P. P.; RODRIGUES, F. Evaluation of radical scavenging activity, intestinal cell viability and antifungal activity of Brazilian propolis by-product. *Food Research International*, v. 105, p. 537-547, 2018.
- GOMES, F.; HENRIQUES, M. Control of Bovine Mastitis: Old and Recent Therapeutic Approaches. *Current microbiology*, v. 72, p. 377–382, 2016.
- GRANGE, J. M.; DAVEY, R. W. Antibacterial properties of propolis (bee glue). *Journal of the Royal Society of Medicine*, v. 83, n. 1, p. 159-160, 1990.
- GROOT, A. C. Propolis: A Review of Properties, Applications, Chemical Composition, Contact Allergy, and Other Adverse Effects. *Dermatitis*, v. 24, n. 6, p. 263–282, 2013.
- HATANO, A.; NONAKA, T.; YOSHINO, M.; AHN, M.; TAZAWA, S.; ARAKI, Y.; KUMAZAWA, S. Antioxidant Activity and Phenolic Constituents of Red Propolis from Shandong, China. *Food Science and Technology Research*, v. 18, n. 4, p. 577 – 584, 2012.
- HATTORI, H.; OKUDA, K.; MURASE, T.; SHIGETSURA, Y.; NARISE, K.; SEMENZA, G. L.; NAGASAWA, H. Isolation, identification, and biological evaluation of HIF-1-modulating compounds from Brazilian green propolis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v.19, n. 18, p. 5392-5401, 2011.
- HUANG, S., ZHANG, C.-P., WANG, K., LI, G., HU, F.-L.. Recent Advances in the Chemical Composition of Propolis. *Molecules* v. 19, p. 19610–19632, 2014.
- ISHIDA, V. F. C.; NEGRI, G.; SALATINO, A.; BANDEIRA, M. F. C. L. A new type of Brazilian propolis: Prenylated benzophenones in propolis from Amazon and effects against cariogenic bacteria. *Food Chemistry*. v. 125, n. 3, p. 966-972, 2011.
- INUI, S.; HATANO, A.; YOSHINO, M.; HOSOYA, T.; SHIMAMURA, Y.; MASUDA, S.; AHN, M. R.; TAZAWA, S.; ARAKI, Y.; KUMAZAWA, S. Identification of the phenolic compounds contributing to antibacterial activity in ethanol extracts of Brazilian red propolis. *Natural Product Research*. V. 28, p. 1293–1296, 2014.
- KIMOTO, T.; KOYA-MIYATA, S.; HINO, K.; MICALLEF, M. J.; HANAYA, T.; ARAI, S.; IKEDA, M.; KURIMOTO, M. Pulmonary carcinogenesis induced by ferric nitrilotriacetate in mice and protection from it by Brazilian propolis and artemisin C. *Virchows Archiv*, v. 438, n. 3, p. 259-70, 2001.
- KUMAZAWA, S.; GOTO, H.; HAMASAKA, T.; FUKUMOTO, S.; FUJIMOTO, T.; NAKAYAMA, T. A new prenylated flavonoid from propolis collected in Okinawa, Japan. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, v. 68, n. 1, p.260-262, 2004a.
- KUMAZAWA, S.; HAMASAKA, T.; NAKAYAMA, T. Antioxidant activity of propolis of various geographic origins. *Food Chemistry*, v. 84, n. 3, 329-339, 2004b.
- LAITINEN, H. A. History of analytical chemistry in the U.S.A. *Talanta*, v. 36 n. 1-2, p. 1-9, 1989.
- LI, F.; AWALE, S.; TEZUKA, Y.; ESUMI, H.; KADOTA, S. Study on the constituents of Mexican propolis and their cytotoxic activity against PANC-1 human pancreatic cancer cells. *Journal of Natural Products*, v. 73, n. 4, p. 623-627, 2010.
- LIMA, M. G. A produção de própolis no Brasil. São João da Boa Vista: São Sebastião Editora e Gráfica, 2006, 120p.
- LOPÉZ, B. G. C.; SCHMIDT, E. M.; EBERLIN, M. N.; SAWAYA, A. C. H. F. Phytochemical markers of different types of red propolis. *Food Chemistry*, v. 146, n. 1, p. 174–180, 2014.
- LOTII, C.; FERNANDEZ, M. C.; PICCINELLI, A. L.; CUESTA-RUBIO, O.; HERNÁNDEZ, I. M.; RASTRELLI,

- L. Chemical Constituents of Red Mexican Propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, n. 4, p. 2209-2213, 2010.
- LUO, C.; ZOU, X.; LI, Y.; SUN, C.; JIANG, Y.; WU, Z. Determination of flavonoids in propolis-rich functional foods by reversed phase high performance liquid chromatography with diode array detection. *Food Chemistry*, v. 127, n. 1, p. 314-320, 2011.
- LUSTOSA, S. R.; GALINDO, A. B.; NUNES, L. C. C.; RANDAU, K. P.; ROLIM NETO, P. J.. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.18, n.3, p. 447-454, 2008.
- MACHADO, C. S.; MOKOCHINSKI, J. B.; DE LIRA, T. O.; DE OLIVEIRA, F. C. E.; CARDOSO, M. V.; FERREIRA, R. G.; SAWAYA, A. C. H.F.; FERREIRA, A. G.; PESSOA, C.; CUESTA-RUBIO, O.; MONTEIRO, M. C.; DE CAMPOS, M. S.; TORRES, Y.R. Comparative Study of Chemical Composition and Biological Activity of Yellow, Green, Brown, and Red Brazilian Propolis. *Evidence-based Complementary and Alternative medicine*, article number – 6057650, 2016.
- MENDONÇA-MELO, L. MOTA, E.; LOPEZ, B.; SAWAYA, A.; FREITAS, L.; JAIN, S.; BATISTA, M.; ARAÚJO, E. Chemical and genetic similarity between *Dalbergia ecastaphyllum* and red propolis from the Northeastern Brazil. *Journal of Apicultural Research*, v. 56, n.1, p.1-8, 2017.
- MOREIRA, T. F. Chemical composition of propolis: vitamins and amino acids. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 1, n. 1, p. 12-19, 1986.
- MOURA, S. A. L.; NEGRI, G.; SALATINO, A.; LIMA, L. D. DA C.; DOURADO, L. P. A.; MENDES, J. B.; ANDRADE, S. P.; FERREIRA, M. A. N. D.; CARA, D. C. 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*, Article Number: 748283, p. 1-8, 2011.
- NASCIMENTO, A. P.; FERREIRA, N. U.; BARIZON, E. A.; ROCHA, B. A.; VAZ, M. M. O. L. L.; BERRETTA, A. A. Methodologies for the evaluation of the antibacterial activity of propolis. *African Journal of Microbiology Research*. V.7, p. 2344–2350, 2013.
- NEGRI, G.; SALATINO, M. L. F.; SALATINO, A. ‘Green propolis’: unreported constituents and a novel compound from chloroform extracts. *Journal of Apicultural Research*, v. 42, n. 3, p. 39-41, 2003a.
- NEGRI, G.; SALATINO, M. L. F.; SALATINO, A. Unusual chemical composition of a sample of Brazilian propolis as assessed by analysis of a chloroform extract. *Journal Apicultural Research*, v. 42, n. 4, p. 53-56, 2003b.
- NUNES, L. C. C.; La ROCA, M. F. DE; RANDAU, K. P.; SOARES SOBRINHO, J. L.; CITO, A. M. DAS G. L.; ROLIM NETO, P. J. Avaliação das propriedades físico-químicas e aspetos legais de extratos de própolis comercializados no mercado brasileiro. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 89, n.1 p. 59-63, 2008.
- NUNES, L. C.; GALINDO, A. B.; DE DEUS A. S. O.; RUFINO, D. A.; RANDAU, K. P.; XAVIER, H. S.; CITÓ, A. M. G. L.; ROLIM NETO, P. J. Seasonal variability of the constituents of propolis and bioactivity in saline Artermia. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. V. 19, p. 524–529, 2009.
- OLIVEIRA V. D. C, BASTOS E. M. Aspectos morfo-anatômicos da folha de *Baccharis dracunculifolia* DC. (Asteraceae) visando a identificação da origem botânica da própolis. *Acta Botanica Brasilica*, v. 12, n. 3, p. 431-439, 1998.
- PARK, K. Y.; ALENCAR, S. M.; AGUIAR, C. L. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 50, n. 9, p. 2502-2506, 2002.
- PEREIRA A. dos S.; RAMOS, M. F. S.; POÇAS, E. S. C.; DIAS, P. C. M.; SANTOS, E. P.; SILVA, J. F. M.; CARDOSO, J. N.; AQUINO NETO, F. R. Study of propolis by High Temperature High Resolution Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Zeitschrift für Naturforschung*, v. 54c, p. 395-400, 1999.
- PEREIRA, A. S. SEIXAS, F. R. M. S.; AQUINO NETO, F. R. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Química Nova*, v. 25, p. 321-326, 2002.
- PICCINELLI, A. L. FERNANDEZ, M. C.; CUESTA-RUBIO, O.; HERNÁNDEZ, I. M.; SIMONE, F. de; RASTRELLI, L. Isoflavonoids isolated from Cuban propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 53, n. 23, p. 9010-9016, 2005.
- PICCINELLI, A. L.; LOTTI, C.; CAMPONE, L.; CUESTA-RUBIO, O.; FERNANDEZ, M. C.; RASTRELLI, L. Cuban and Brazilian Red Propolis: Botanical Origin and Comparative Analysis by High-Performance Liquid Chromatography-Photodiode Array Detection/Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 59, n. 12, p. 6484-6491, 2011.
- RIGHI, A. A.; ALVES, T. R.; NEGRI, G.; MARQUES, L. M.; BREYER, H.; SALATINO, A. Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 91, n. 13, p. 2363-2370, 2011.
- RIGHI, A. A.; NEGRI, G.; SALATINO, A. Comparative chemistry of propolis from eight Brazilian localities. *Evidence-based Complementary and Alternative medicine*. Article Number: 267878, p. 1-14, 2013.
- 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.

- SALATINO, A.; FERNANDES-SILVA, C. C.; RIGHI, A. A.; SALATINO, M. L. F. Propolis research and the chemistry of plant products. *Natural Product Reports*, v. 28, p. 925–936, 2011.
- SFORCIN, J. M.; BANKOVA, V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? *Journal of Ethnopharmacology*, v. 133, n. 2, p. 253-260, 2011.
- SILVA, R. P. D.; MACHADO, B. A. S.; COSTA, S. S.; BARRETO, G. A.; PADILHA, F. F.; UMSZA-GUEZ, M. A. Aplicação de Extrato de Própolis em Produtos Alimentícios: Uma Prospecção Baseada em Documentos de Patentes. *Revista Virtual de Química*, v. 8, n.5, p. 1-11, 2016.
- SIMÕES-AMBROSIO, L. M. C.; GREGÓRIO, L. E.; SOUSA, J. P. B.; FIGUEIREDO-RINHEL, A. S. G.; AZZOLINI, A. E. C. S.; BASTOS, J. K.; LUCISANO-VALIM, Y. M. The role of seasonality on the inhibitory effect of Brazilian green propolis on the oxidative metabolism of neutrophils. *Fitoterapia*, v.81, n.8, p. 1102-1108, 2010.
- SIQUEIRA, A.B.S.; GOMES, B.S.; CAMBUIM, I.; MAIA, R.; ABREU, S.; SOUZA MOTTA, C.M.; DE QUEIROZ, L.A.; PORTO, A.L.F. Trichophyton species susceptibility to green and red propolis from Brazil. *Letters in Applied Microbiology*. V. 48, p. 90–96, 2009.
- SHIMIZU, T.; TAKESHITA, Y.; TAKAMORI, Y.; KAI, H.; SAWAMURA, R.; YOSHIDA, H.; WATANABE, W.; TSUTSUMI, A.; PARK, Y.K.; YASUKAWA, K.; MATSUNO, K.; SHIRAKI, K.; KUROKAWA, M. Efficacy of Brazilian propolis against herpes simplex virus type 1 infection in mice and their modes of antiherpetic efficacies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, article number – 976196, 2011.
- SOARES, A. K. A.; CARMO, G. C.; QUENTAL, D. P.; NASCIMENTO, D. F.; BEZERRA, F. A. F.; MORAES, M. O.; MORAES, M. E. A. 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*, v. 16, n. 4, p. 447-454, 2006.
- TAKEMURA, T.; URUSHISAKI, T.; FUKUOKA, M.; HOSOKAWA-MUTO, J.; HATA, T.; OKUDA, Y.; HORI, S.; SHIGEMI, T.; ARAKI, Y.; KUWATA, K. 3,4-Dicaffeoylquinic acid, a major constituent of Brazilian propolis, increases TRAIL expression and extends the lifetimes of mice infected with the influenza A virus. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, article number 946867, 2012.
- TANI, H.; HASUMI, K.; TATEFUJI, T.; HASHIMOTO, K.; KOSHINO, H.; TAKAHASHI, S. Inhibitory activity of Brazilian green propolis components and their derivatives on the release of cys-leukotrienes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 18, n.1, p. 151-157, 2010.
- TAZAWA, S.; ARAI, Y.; HOTTA, S.; MITSUI, T.; NOZAKI, T.; ICHIHANA, K. Discovery of a Novel Diterpene in Brown Propolis from the State of Parana, Brazil. *Natural Product Communications*, v. 11, n. 2, p. 201-205, 2016.
- TEIXEIRA, E. W.; NEGRI, G.; MEIRA, R. M. S. A.; 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.
- TEIXEIRA, E. W.; MESSAGE, D.; NEGRI, G.; SALATINO, A. Bauer-7-en-3b-yl acetate: a major constituent of unusual samples of Brazilian propolis. *Química Nova*, v. 29, n. 2, p. 245-246, 2006.
- TRUSHEVA, B.; POPOVA, M.; NAYDENSKI, H.; TSVETKOVA, I.; RODRIGUEZ, J. G.; BANKOVA, V. New polyisoprenylated benzophenones from Venezuelan propolis. *Fitoterapia*, v. 75, n. 7-8, p. 683-689, 2004.
- TRUSHEVA, B.; POPOVA, M.; BANKOVA, V.; SIMOVA, S.; MARCUCCI, M. M.; MIORIN, P. L.; PASIN, F. R.; TSVETKOVA, I. et al. Bioactive Constituents of Brazilian Red Propolis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 3, n. 2, p. 249-254, 2006.
- URUSHISAKI, T.; TAKEMURA, T.; TAZAWA, S.; FUKUOKA, M.; HOSOKAWA-MUTO, J.; ARAKI, Y.; KUWATA, K (2011). Caffeoylquinic acids are major constituents with potent anti-influenza effects in Brazilian green propolis water extract. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article number – 254914, 2011.
- VALENCIA, D.; ALDAY, E.; ROBLES-ZEPEDA, R.; GARIBAY-ESCOBAR, A.; GALVEZ-RUIZ, J. C.; SALAS-REYES, M.; JIMÉNEZ-ESTRADA, M.; VELAZQUEZ-CONTRERAS, E.; HERNANDEZ, J.; VELAZQUEZ, C. Seasonal effect on chemical composition and biological activities of Sonoran propolis. *Food Chemistry*, v. 131, n. 2, p. 645-651, 2012.
- VEIGA, R. S.; DE MENDONÇA, S.; MENDES, P. B.; PAULINO, N.; MIMICA, M. J.; LAGAREIRO NETTO, A. A.; LIRA, I. S.; LÓPEZ, B. G.; NEGRÃO, V.; MARCUCCI, M. C. Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *Journal of Applied Microbiology*, v. 122, n.4, p.911-920, 2017.
- WAGH, V. D. Propolis: A Wonder Bees Product and Its Pharmacological Potentials. *Advances in Pharmacological Sciences*, v. 2013, n. 2013, p.1-11, 2013.
- ZAREI, M.; JAFARIAN, A. H.; HARANDI, A.; JAVIDI, M.; GHARECHAHI, M. Evaluation of the expression of VIII factor and VEGF in the regeneration of non-vital teeth in dogs using propolis. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, v. 20, n. 2, p.172–177, 2017.