

Efeitos antioxidantes da própolis

Antioxidant effects of propolis

Daniela Évilla Gomes Arruda

Acadêmica do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: daniela_evilla@hotmail.com

Isabel Fiuza Menezes da Silva

Acadêmica do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: isabelmenezes_va@hotmail.com

Neuza Caroline Suassuna Araújo

Acadêmica do curso de Medicina das Faculdades Integradas de Patos, Patos, Paraíba, Brasil. E-mail: carol-suassuna2010@hotmail.com

Patrício Borges Maracajá

Graduação em Agronomia. Doutorado em Agronomia pela Universidad de Córdoba – España e Pós-Doutorado em Plantas Tóxicas para abelhas (Apicultura) na UNESP, patriciomaracaja@gmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa

Enfermeira. Doutora e Pós-Doutorado em Promoção de Saúde. Pós-Doutoranda em Sistemas Agroindustriais pela Universidade Federal de Campina Grande, Pombal, Paraíba, Brasil, minualsa@hotmail.com

Resumo: Propôs-se revisar e analisar os efeitos antioxidantes da própolis. Foi realizada uma Revisão Integrativa, em que o levantamento bibliográfico realizado pela base de dados Biblioteca Virtual em Saúde. Utilizaram-se, assim, os Descritores Controlados em Ciências da Saúde em inglês “*antioxidant effect*” e *propolis*, reunindo um total de 24 artigos depois de aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Os resultados indicam que os compostos da própolis, principalmente o éster fenólico do ácido caféico (CAPE) podem ser usados para aliviar muitas patologias como doença de Chagas, doenças cardíacas e renais, melhorar a atividade citotóxica, eliminar os radicais e consequentemente favorecer potencial terapêutico para uso na prevenção e tratamento de doenças associadas ao estresse oxidativo e mediadas por inflamação. Muitos são os efeitos antioxidantes da própolis e sua atuação na prevenção de doenças, o que ressalta a importância de incentivar o uso desse poderoso produto natural, incorporando-o no dia-a-dia das pessoas.

Palavras Chave: Saúde; Abelhas; Tratamento.

Abstract: Proposed to review and analyze the antioxidant effects of propolis. Was held an Integrative Revision, in which the bibliographical survey carried out by the Virtual Health Library database. Thus, we used the Controlled Descriptors in Health Sciences in English “*antioxidant effect*” and *propolis*, gathering a total of 24 articles after the inclusion and exclusion criteria. The results indicate that the compounds of propolis, mainly phenolic ester of caffeic acid (CAPE), can be used to alleviate many pathologies such as Chagas' disease, heart and kidney diseases, improve cytotoxic activity, eliminate radicals and consequently promote therapeutic potential for use in the prevention and treatment of diseases associated with oxidative stress and mediated by inflammation. Many are the antioxidant effects of propolis and its action in disease prevention, which emphasizes the importance of encouraging the use of this powerful natural product, incorporating it in people's daily lives.

Key Words: Health; Bees; Treatment.

Recebido em 25/11/2018

Aprovado em: 02/12/2018



INTRODUÇÃO

O regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade, conhecido como Instrução normativa n.º 3, de 19 de janeiro de 2001, destaca que própolis é o produto oriundo de substâncias resinosas, gomosas e balsâmicas, colhidas pelas abelhas, de brotos, flores e exsudados de plantas, nas quais as abelhas acrescentam secreções salivares, cera e pólen para elaboração final do produto (ALENCAR, 2009).

Esse produto é geralmente composto por 50% a 60% de resinas e bálsamos, 30% a 40% ceras, 5% a 10% de óleos essenciais e 5% de grãos de pólen e micronutrientes, com pequenas quantidades de vitaminas B1, B2, B6, C e E (BONAMIGO et al., 2017).

Tem sido usada pela humanidade desde os tempos antigos (~ 350 aC) em rituais de mumificação e medicina popular. Observavam que na colméia, a própolis era usada para reparar rachaduras ou danos, o que auxiliava na manutenção da temperatura interna, além de proteger contra a entrada de insetos e a proliferação de microrganismos. Esse fato serviu de inspiração para a palavra: em grego, própolis significa “em defesa da cidade” ou “em defesa da colmeia” (BELMIRO; OKI; FERNANDES, 2011).

Muitas espécies de abelhas são capazes de produzir própolis, entre elas a *Apis mellifera* e algumas espécies de abelhas sem ferrão, conhecidas como abelhas meliponinas. Por essa razão, existem diversos tipos desse produto. No Brasil, por exemplo, encontra-se 13 tipos de própolis, sendo as mais utilizadas a verde e a vermelha. Esses são diferenciados pela cor, pelo odor e pela consistência (BELMIRO; OKI; FERNANDES, 2011).

Para consegui-la, os produtores preferem extrair o produto das colmeias, fazendo a raspagem de toda a própolis, onde a quantidade é maior que nas plantas, pois se pode tirar cerca de 300 gramas de própolis de uma colmeia por mês (LISBOA; RECKZIEGEL, 2017).

Neste contexto, o produto natural, por apresentar uma composição heterogênea de substâncias ativas, vem sendo estudado e tem apresentado resultados promissores (SILVA et al., 2007). Além disso, há um crescente interesse da população em produtos com fácil acesso e baixo custo. Todavia, o produto apícola é de grande interesse para as indústrias farmacêutica e alimentícia, devido suas inúmeras propriedades, como: antioxidantes, antimicrobianos, anti-inflamatórios e antitumorais. Os benefícios nutritivos e biológicos na própolis têm sido amplamente explorados em diversos campos da medicina como um recurso importante na prevenção, gestão e tratamento de doenças (BONAMIGO et al., 2017).

Uma característica bastante valorizada na própolis é sua capacidade de agir como antioxidante, o que pode auxiliar no combate ao excesso de radicais livres no organismo humano (MELO et al., 2014). Dessa forma, este estudo propõe analisar os efeitos antioxidantes da própolis, uma vez que os antioxidantes são conhecidos por proteger o desenvolvimento de várias doenças crônicas, incluindo doenças cardiovasculares e câncer. Eles podem eliminar, neutralizar e remover espécies reativas de oxigênio (que levam ao estresse oxidativo), além de inibir reações em cadeia oxidativa, quelante de

metais reativos, e reparar danos a moléculas biológicas (COSTA et al., 2012).

Essa proteção contra o estresse oxidativo (OS) é um tópico de maior interesse nos dias atuais, porque a OS tem sido associada à etiopatogenia de várias doenças crônicas que estão relacionadas 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 (DEVASAGAYAN et al., 2004)

MATERIAL E MÉTODOS

Segundo Sobral e Campos (2012), a Revisão Integrativa de Literatura (RIL), é uma ferramenta que permite sumarizar pesquisas anteriores e delas obter conclusões gerais para analisar o conhecimento científico sobre o assunto a ser investigado. Para a realização desta pesquisa seguiram-se algumas etapas básicas conforme os autores citados: 1) elaborar o tema do estudo; 2) realizar a pesquisa bibliográfica; 3) organizar os dados coletados; 4) interpretar e avaliar os resultados do estudo; 5) apresentar e divulgar a revisão.

Assim sendo, na 1ª etapa - elaboração do tema de estudo - partiu-se da seguinte questão norteadora: <<quais os efeitos antioxidante da própolis?>>.

Na 2ª etapa - o levantamento bibliográfico foi realizado pela base de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizou-se a terminologia em saúde consultada nos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS/Bireme) em inglês “*antioxidant effect*” e *propolis*. A busca avançada reuniu a combinação dos DeCS a partir do operador booleano AND. Com a pesquisa bibliográfica ocorrida em setembro de 2018, obteve-se uma amostra inicial de 285 publicações.

Os critérios de exclusão pré-estabelecidos foram: os que não estavam disponíveis na íntegra, pesquisas realizadas com não humanos, que não estavam no idioma inglês e fora do intervalo temporal. Os critérios de exclusão possibilitou a determinação da amostragem final, constituída por 38 artigos. Além disso, após leitura prévia dos artigos, selecionamos os que tinham haver com a temática proposta e que responderia a questão norteadora, finalizando com 24 artigos (Quadro 1).

Quadro 1: Produções científicas encontradas a partir dos DeCS em inglês

BVS	DeCS
	“Antioxidant effect” AND Propolis
	285
Critérios de Exclusão	
Não disponíveis na íntegra	113
Pesquisas com não-humanos	124
Que não estavam no idioma inglês	2
Fora do intervalo temporal de 2011-2017	8
Fora do tema principal	14
Total de artigos excluídos	261
Amostragem final	24

Ainda, é oportuno ressaltar que o intervalo temporal determinado para seleção foi entre os anos de 2011 a 2017. Optou-se por este período por tratar-se de um assunto cada vez mais atual e sua utilização vem se intensificando nos últimos anos.

Em seguida, já com a amostra final determinada, realizou-se a leitura analítica, cuja finalidade foi ordenar e sumarizar as informações contidas nos artigos selecionados para responder aos objetivos da pesquisa possibilitando, posteriormente, a organização dos dados coletados. As variáveis contempladas foram: autor e ano, título, idioma e país.

Dando seguimento a RIL, executou-se a interpretação e avaliação dos resultados, o que propiciou

compilar das informações de cada estudo e a síntese da revisão.

RESULTADOS

Em relação ao idioma da publicação do artigo, observou-se que 100 % (n=24) estavam em inglês, bem como estavam disponíveis na base de dados do Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). O ano de maior número de publicação foi o de 2014, com 29,17% (n=7) e quanto às revistas, a que teve maior ênfase foi a Plos One com 12,5% (n=3). O Brasil foi o país que teve a maior prevalência nos artigos selecionados, em que o percentual foi de 33,3% (n=8) (Quadro 2).

Quadro 2: Informações sobre os artigos selecionados

Autores/ano	Revista	País
Mendonça et al. (2015)	BioMed Central BMC Complementary and Alternative Medicine	Brasil
Saito et al. (2015)	BioMed Central – BMC Complementary and Alternative Medicine	Brasil
Akyol et al. (2014)	The Scientific World Journal	-
Tolba et al. (2016)	Critical Reviews in Food Science and Nutrition	-
Miyazaki et al. (2015)	Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry	Japão
Zhang et al. (2014)	Molecules	China
Tyszka-Czochara et al. (2014)	Biological Trace Element Research	Estados Unidos
Murtaza et al. (2014)	BioMed Research International	Paquistão
Zižić et al. (2013)	Journal of the science of food and agriculture	Sérvia
Mavri et al. (2012)	Chemistry & biodiversity	Eslovênia
Thirugnanasampandan; Raveendran; Jayakumar (2012)	Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine	Índia
Kasiotis et al. (2017)	Plos One	Grécia
Bonamigo et al. (2017)	Oxidative Medicine and Cellular Longevity	Brasil
Bonamigo et al. (2017)	Plos One	Brasil
Ni et al. (2017)	Oxidative Medicine and Cellular Longevity	Japão
Silva et al. (2017)	Plos One	Brasil
Freires; Alencar; Rosalen (2016)	European Journal of Medicinal Chemistry	Brasil
Akyol et al. (2015)	Molecular Medicine Reports	Turquia
Campos et al. (2014)	Food and Chemical Toxicology	Brasil
Bridi et al. (2015)	Journal of Food Science	Chile
Fang et al. (2014)	Experimental Biology and Medicine	China
Frozza et al. (2013)	Food and Chemical Toxicology	Brasil
Song et al. (2012)	International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology	Coreia do Sul
Silva et al. (2011)	Journal of agricultural and food chemistry	Uruguai

Ainda, a partir desta Revisão Integrativa da Literatura também foi possível realizar a categorização dos achados.

De acordo com os artigos selecionados, constatou-se que a maioria das publicações que compuseram esta revisão se encaixou na categoria de efeito antioxidante em relação a células tumorais, com um percentual de 28,6% (n=8).

Na sequência se destacou a categoria sobre estresse oxidativo com 21,42% (n=6) (Quadro 3).

Quadro 3: Categorização dos temas encontrados

Categoria	N	%
Categoria 1- Efeito antioxidante em relação a células tumorais	08	28,6
Categoria 2- Estresse oxidativo	06	21,42
Categoria 3- Nefrotoxicidade e dano renal oxidativo	01	3,57
Categoria 4- Efeito protetor	03	10,71
Categoria 5 – Efeito antioxidante em células citotóxicas	03	10,71
Categoria 6- Potencial antioxidante em alimentos	01	3,57
Categoria 7- Efeito antioxidante e eliminação de radicais livres	03	10,71
Categoria 8- O efeito antioxidante dependendo da qualidade da própolis	01	3,57
Categoria 9- A inflamação pode ser amenizada pelo efeito antioxidante da própolis	02	7,14
Total	28	100

DISCUSSÃO

A Prática Clínica Baseada em Evidências (PCBE) tem sido definida como o uso consciencioso, explícito e criterioso das melhores evidências disponíveis na tomada de decisão clínica sobre cuidados de pacientes individuais (SACKETT et al., 1996). Assim, o uso apropriado da evidência científica pode nortear o uso de produtos naturais, como por exemplo, a própolis. Permitindo, assim, garantir a legitimidade de suas propriedades podendo ser inserida nos contextos de prevenção e tratamento das doenças. A categorização feita no quadro 3, proporcionou uma síntese sobre o que foi abordado nos artigos estudados.

Na Categoria 1 foram sintetizados os artigos sobre o efeito antioxidante em relação a células tumorais, em que Mendonça et al. (2015) ratificaram que a própolis vermelha brasileira possui propriedades antioxidantes e diminui substancialmente a porcentagem de sobrevivência celular de células tumorais humanas; assim, tem potencial para servir como um medicamento antineoplásico. Já Murtaza et al. (2014) alegaram que o polifenol da própolis é terapeuticamente ativo, versátil e um adjuvante eficaz da quimioterapia para aumentar a eficácia terapêutica e diminuir as toxicidades induzidas pela quimioterapia.

Foi visto, também, que a própolis possui compostos capazes de minimizar a ação de substâncias oxidantes no organismo confirmado pelos artigos de Zhang et al. (2014); Bonamigo et al. (2017), Silva et al. (2017), Freires, Alencar e Rosalen (2016), Frozza et al. (2013) e Thirugnanasampandan, Raveendran e Jayakumar (2012).

Bonamigo et al. (2017) e Campos et al. (2014) reiteraram que os extratos da própolis (EEPs) apresentam atividade antioxidante e citotóxica, atribuída à sua composição química. Além disso, esses EEPs apresentam potencial terapêutico para uso na prevenção e tratamento de doenças associadas à proliferação de células tumorais. Confirmando, assim, os estudos de Pinto, Prado e Carvalho (2011) em que afirmaram que os derivados hidrossolúveis de própolis como o ácido caféico, éster feniltil do ácido caféico e quercetina podem ser muito úteis na modulação do crescimento tumoral em modelos experimentais. Há ainda, a atividade da própolis no sistema imunológico aumentando a atividade lítica contra células tumorais, ativando macrófagos, estimulando anticorpos.

Além disso, Fischer et al. (2008, página 250) mostraram que “a própolis, portanto, pode ser considerada uma importante substância com atividade antitumoral. Apesar desta propriedade ter sido identificada com a utilização de amostras de própolis de origens geográficas diferentes, o mecanismo de ação parece ser semelhante em todos os estudos, com ativação de células imunes como macrófagos e linfócitos NK e indução de apoptose por compostos polifenólicos. Desta forma, os dados obtidos têm resultado em uma forte indicação do uso da própolis como uma nova opção para o tratamento de doenças tumorais.”

Na categoria 2 sobre o estresse oxidativo, Bonamigo et al. (2017), Miyazaki et al. (2015), Saito et al. (2015) e Campos et al. (2014) afirmam que os extratos da própolis apresentam potencial terapêutico para

prevenção e/ou tratamento para patologias causadas pelo estresse oxidativo. Isso acontece porque, segundo Fang et al. (2014) o extrato da própolis suprime o estresse oxidativo induzido por enzimas (LDL-ox), levando a diminuição da ativação de espécies reativas de oxigênio (ROS), bem como aumento das atividades das enzimas antioxidantes. Nessa mesma ótica, Akyol et al. (2015) ressaltam que os potenciais efeitos benéficos antioxidantes é devido às propriedades sequestradoras de radicais livres e capacidade agir como biomarcadores antioxidantes, como superóxido dismutase e catalase.

Quanto a propriedade de nefrototoxicidade e dano renal oxidativo (categoria 3), Akyol et al. (2014) afirmam que além de seu uso em vários estudos in vivo da patologia da orelha, como um agente antioxidante e anti-inflamatório, efeitos benéficos de um composto da própolis, o éster fenólico do ácido caféico (CAPE) têm sido relatados em vários tipos de câncer, artrite, alergia, doenças cardíacas, diabetes, rins. O tratamento com CAPE demonstrou efeitos promissores em doenças mediadas por estresse oxidativo e mediadas por inflamação. Costa (2013) vem afirmar que a própolis parece ser promissor nesse contexto, atenuando assim o efeito oxidativo e nefrotóxico no rim ao diminuir os índices séricos de creatinina e uréia, protegendo a função renal.

A categoria 4 apresenta Tolba et al. (2016) e Tyszka-Czochara et al. (2014) atestando sobre o efeito protetor da própolis. Corroborando Ni et al. (2017) ao assegurarem que o própolis protege do dano neurodegenerativo nos neurônios mediante as propriedades de vários antioxidantes. Revela, ainda, que há um potente mecanismo molecular da própolis verde brasileira na prevenção do comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer (DA), bem como no envelhecimento.

Os estudos de Heo e Lee (2004) comprovaram que o efeito protetor de quercetina foi superior ao da vitamina C, ao prevenir o efeito de redução de glutatona, e, proteger o cérebro do estresse oxidativo induzido por neurotoxicidade devido às propriedades estruturais e benefícios fisiológicos da quercetina. Como a permeabilidade cerebral é controlada por características psicoquímicas como hidrofobicidade ou lipofilicidade, quercetina pode entrar em regiões cerebrais beneficiando-se de funções antioxidantes e biológicas, protegendo da citotoxicidade induzida por peróxido de hidrogênio (H₂O₂).

Considerando a atividade antioxidante em células citotóxicas (categoria 5), estudos reconhecem que EEPs possuem tal efeito (ŽIŽIĆ et al.; 2013; BONAMIGO et al., 2017). Thirugnanasampandan, Raveendran e Jayakumar (2012) reiteram que há atividade citotóxica contra câncer da mama (MCF-7) e linhas celulares de cancro de pulmão. Esse efeito parece ocorrer porque os compostos polifenólicos induzem à apoptose através de um aumento na permeabilidade das membranas mitocondriais, liberação do citocromo C e a sua conjugação com a proteína mitocondrial de choque Apaf1 e procaspase 9, seguido pela ativação da via das caspases (Galati et al., 2000). Os estudos de Park et al. (2000) os extratos etanólicos de própolis inibiram o crescimento das células cancerosas com uma porcentagem de inibição que

variou de 14 a 97%. A alta atividade citotóxica contra diferentes células tumorais malignas, apresentando mais de 50% de inibição do crescimento celular na maioria dos casos, principalmente sobre as células KB (carcinoma nasofaríngeo), como também sobre o adenocarcinoma ileocecal (HCT-8), carcinoma renal (CAKI-1) e adenocarcinoma de mama (MCF-7). Porém, sugere-se que existam compostos na própolis que atuam de uma forma ainda desconhecida, o que torna necessário o estudo do fracionamento, isolamento e identificação das substâncias biologicamente ativas presentes na própolis.

Por conseguinte, Mavri et al. (2012, página 1552) certificaram o potencial para uso de aditivos antioxidantes em alimentos (categoria 6), afirmando que “uma vez que os consumidores são cada vez mais exigentes em relação ao consumo de produtos alimentares sem aditivos artificiais e como os requisitos para produtos seguros no mercado é rigoroso, considerando suas origens naturais e não-tóxicas, os extratos de própolis da Eslovênia são atraentes para uso como antioxidante natural e aditivos antimicrobianos em alimentos.” Vale ressaltar que os estudos promovidos por Ramalho e Jorge (2006) apresentaram que o tocoferol e ácido fenólico podem ser um dos melhores antioxidantes naturais, sendo amplamente aplicados como meio para inibir a oxidação dos óleos e gorduras comestíveis, prevenindo a oxidação dos ácidos graxos insaturados.

Contemplando o efeito antioxidante e a eliminação de radicais livres (categoria 7), Kasiotis et al. (2017) e Bonamigo et al. (2017) encontraram tal associação. Já Silva et al. (2011) reiterou que os extratos da própolis vermelha apresentaram até 98% da máxima atividade antioxidante na maior concentração de extrato, embora a alta atividade da própolis vermelha *in vitro* precise ser confirmada, no futuro, em investigações *in vivo*. Também, Pereira (2015) corrobora que quando os radicais livres são produzidos, eles dificultam ou mesmo impedem que ocorra a regeneração das células no local. A remoção dos mesmos pelos flavonoides da própolis permitiria que o órgão ou tecido doente pudesse se regenerar normalmente.

A categoria 8 vem mostrar que o efeito antioxidante da própolis depende de sua qualidade, assim, Bridi et al. (2015, página 1194) consideram que “para garantir os efeitos antioxidantes *in vitro*, a regulamentação internacional da qualidade da própolis deve contemplar a conveniência de incorporar outros testes analíticos simples”. Contudo, Aguero et al. (2010) confirmam a importância da regulação internacional, uma vez que as fontes de resinas e exsudatos vegetais disponíveis variam de região para região e dependem do clima, solo e outros fatores.

Por fim, quanto ao fato de a inflamação poder ser amenizada pelo efeito antioxidante da própolis (categoria 9), Song et al. (2012) e Akyol et al. (2015) esclarecem que os efeitos benéficos da CAPE, como agentes antioxidantes e anti-inflamatórios (sendo vantajoso para inflamação induzida por H₂O₂; em que é inibida e expressão de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e COX-2). Assim, têm sido relatadas melhorias em vários tipos de câncer, artrite, alergias, doenças cardíacas, renais e diabetes mellitus. Adicionalmente, demonstrou efeitos

promissores em doenças mediadas por estresse oxidativo e mediadas por inflamação.

Moreno et al. (2000) atestam que o sequestro de radicais livres gerados por neutrófilos poderia ser um mecanismo antioxidante da própolis, que resultaria em uma atividade anti-inflamatória final.

CONCLUSÃO

Essa pesquisa proporcionou o conhecimento dos compostos bioativos presentes na própolis e seu efeito antioxidante. Foi usada, principalmente, a extração a partir de um flavonoide da própolis, que é o éster fenólico do ácido caféico (CAPE), em que se observou uma ampla gama de propriedades biológicas que podem ser usadas para aliviar muitas patologias como doença de Chagas, doenças cardíacas e renais, melhorar a atividade citotóxica, eliminar os radicais e consequentemente favorecer potencial terapêutico para uso na prevenção e tratamento de doenças associadas ao estresse oxidativo e mediadas por inflamação.

Além disso, a própolis, principalmente a vermelha, é capaz de inibir o crescimento de células cancerosas. Vale salientar que ao diminuir substancialmente a porcentagem de sobrevivência celular de células tumorais humanas, a própolis tem potencial para servir como um medicamento antineoplásico. Sendo, inclusive, eficaz na quimioterapia para aumentar a eficácia terapêutica e diminuir as toxicidades induzidas pela quimioterapia, por exemplo.

É necessário saber que para garantir os efeitos antioxidantes da própolis, a regulamentação internacional da qualidade da própolis deve contemplar a conveniência de incorporar testes analíticos simples para garantir a eficiência do produto.

Portanto, após analisar os inúmeros benefícios trazidos pela utilização da própolis, é necessário que haja a incorporação desse produto natural no dia-a-dia das pessoas, incentivando a população a fazer uso. Além disso, é de suma importância que a produção científica busque saber mais sobre os efeitos antioxidantes da própolis, para que se possa utilizá-la sem receios.

REFERÊNCIAS

ALENCAR, S.M. **Própolis vermelha do Brasil: produção, composição e atividade biológica**. Piracicaba: USP-ESALQ, 2009.

AKYOL, S. et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester as a Protective Agent against Nephrotoxicity and/or Oxidative Kidney Damage: A Detailed Systematic Review. **The Scientific World Journal**, n. 56191, p.1-16, 2014.

AKYOL, S. et al. Future opportunities in preventing ototoxicity: Caffeic acid phenethyl ester may be a candidate (Review). **Molecular Medicine Reports**, v.12, n.3, p.3231-3235, 2015.

BELMIRO, M. S.; OKI Y.; FERNANDES G. W. O presente das abelhas. **Revista Planeta**, n. 463, 2011. Disponível em: <<https://www.revistaplaneta.com.br/o->

- presente-das-abelhas-propolis/>. Acesso em: 23 out. 2018.
- BONAMIGO, T. et al. Antioxidant and cytotoxic activity of propolis of *Plebeia droryana* and *Apis mellifera* (Hymenoptera, Apidae) from the Brazilian Cerrado biome. **Plos One**, v.12, n.9, p.1-19, 2017.
- BONAMIGO, T. et al. Antioxidant, Cytotoxic, and Toxic Activities of Propolis from Two Native Bees in Brazil: *Scaptotrigona depilis* and *Melipona quadrifasciata* anthidioides. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, n. 1038153 p.1-12, 2017.
- BRIDI, R. et al. International Regulations of Propolis Quality: Required Assays do not Necessarily Reflect their Polyphenolic-Related In Vitro Activities. **Journal of Food Science**, v.80, n.6, p.1188-1195, 2015.
- CAMPOS, J. F. et al. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis 4 from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae). **Food and Chemical Toxicology**, v.65, p.374-380, 2014.
- COSTA, L. A. et al. Genetic Determinants of Dietary Antioxidant Status. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 108, p. 179-200, 2012.
- DEVASAGAYAM, T. P. et al. 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.
- FANG, Y. et al. Ethanol extract of propolis protects endothelial cells from oxidized low density lipoprotein-induced injury by inhibiting lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1-mediated oxidative stress. **Experimental Biology and Medicine**, v.239, n.12, p. 1678-1687, 2014.
- FREIRES, I. A.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L. A pharmacological perspective on the use of Brazilian Red Propolis and its isolated compounds against human diseases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.110, p. 267-279, 2016.
- FROZZA, C. O. S. et al. Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. **Food and Chemical Toxicology**, v.52, p. 137-142, 2013.
- KASIOTIS, K. M. et al. Revisiting Greek Propolis: Chromatographic Analysis and Antioxidant Activity Study. **Plos One**, v.12, n.1, p.1-27, 2017.
- LISBOA, S.; RECKZIEGEL T. Própolis faz bem mesmo? Veja o que a ciência tem a dizer. Revista saúde, 2017. Disponível em: <<https://saude.abril.com.br/alimentacao/o-que-e-propolis-beneficios/>>. Acesso em: 23 out. 2018.
- MAVRI, A. et al. Chemical properties and antioxidant and antimicrobial activities of Slovenian propolis. **Chemistry & Biodiversity**, v.9, n.8, p.1545-1558, 2012.
- MELO, A. A. M. et al. Capacidade antioxidante da própolis. **Pesquisa Agropecuária Tropical**, v. 44, n. 3, p. 341-348, 2014.
- MENDONÇA, I. C. G. et al. Brazilian red propolis: phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. **BioMed Central BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.15, n.357, p.1-12, 2015.
- MIYAZAKI, Y. et al. Ethanol extract of Brazilian propolis ameliorates cognitive dysfunction and suppressed protein aggregations caused by hyperhomocysteinemia. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 79, n. 11, p.1884-1889, 2015.
- MURTAZA, G. et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester and Therapeutic Potentials. **BioMed Research International**, n. 145342, p. 1-9, 2014
- NI, J. et al. The Neuroprotective Effects of Brazilian Green Propolis on Neurodegenerative Damage in Human Neuronal SH-SY5Y Cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, n. 7984327, p. 1-13, 2017.
- SAITO, Y. et al. Brazilian green propolis water extract up-regulates the early expression level of HO-1 and accelerates Nrf2 after UVA irradiation. **BioMed Central BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.15, n.421, p.1-8, 2015.
- SILVA, B. B. et al. Composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, v.5, p.313-316, 2007.
- SILVA, R. P. D. et al. Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. **Plos One**, v.12, n.3, p.1-18, 2017.
- SILVA, V. et al. Antioxidant Activity of Uruguayan Propolis. In Vitro and Cellular Assays. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, v.59, n.12, p.6430-6437, 2011.
- SONG, J-J et al. Effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on H₂O₂ induced oxidative and inflammatory responses in human middle ear epithelial cells. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, v.76, n.5, p.675-679, 2012.
- THIRUGNANASAMPANDAN, R.; RAVEENDRAN, S. B.; JAYAKUMAR, R. Analysis of chemical composition and bioactive property evaluation of Indian propolis. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v.2, n.8, p. 651-654, 2012.
- TOLBA, M. F. et al. Caffeic Acid Phenethyl Ester: A Review of Its Antioxidant Activity, Protective Effects against Ischemia-reperfusion Injury and Drug Adverse Reactions. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n.13, p. 2183-2190, 2014.
- Rev. Bra. Edu. Saúde, v. 8, n. 4, p. 09-15, out-dez. 2018.

Efeitos antioxidantes da própolis

TYSZKA-CZOCHARA, M. et al. Zinc and Propolis Reduces Cytotoxicity and Proliferation in Skin Fibroblast Cell Culture: Total Polyphenol Content and Antioxidant Capacity of Propolis. **Biological Trace Element Research**, v. 160, n.1, p.123-131, 2014

ZHANG, P. et al. Bioactivity and Chemical Synthesis of Caffeic Acid Phenethyl Ester and Its Derivatives. **Molecules**, v. 19, n.10, p. 16458-16476, 2014.

ŽIŽIĆ, J. B. et al. Chemical composition, cytotoxic and antioxidative activities of ethanolic extracts of propolis on HCT-116 cell line. **Journal Of The Science Of Food And Agriculture**, v.93, n.12, p.3001-3009, 2013.