

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ABC
CENTRO DE CIÊNCIAS NATURAIS E HUMANAS**

Noádia Ribeiro da Costa Fonseca

**Composição química e atividades biológicas da própolis verde brasileira:
uma revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso

Santo André – SP
2020

Noádia Ribeiro da Costa Fonseca

**Composição química e atividades biológicas da própolis verde brasileira: uma
revisão bibliográfica**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Química da Universidade Federal do ABC, junto a Disciplina NHT4046-15 Trabalho de Conclusão de Curso em Química, como requisito para obtenção do grau de Bacharel em Química.

Orientadora: Prof.^a Dra. Mirela Inês de Sairre

Resumo

A própolis é um material resinoso, caracterizado por ser uma mistura complexa, resultante da interação entre abelhas e plantas. Seu uso medicinal é feito desde os tempos antigos por povos como os gregos, egípcios e árabes objetivando tratar feridas e doenças. Para as abelhas a função da própolis é de proteger a colmeia selando rachaduras, impermeabilizando-a e agindo como antisséptico. Por volta dos anos 2000 o interesse brasileiro por esse produto começou a crescer, tanto na pesquisa, quanto para consumo. No Brasil há pelo menos 13 tipos de própolis identificados, de acordo com o perfil químico, sendo a própolis verde, encontrada na região sudeste do Brasil, a de maior destaque no mercado internacional. Este trabalho apresenta uma revisão acerca da extração e composição química de extratos de própolis verde que vem sendo estudados por diversas técnicas, as quais revelaram que os principais componentes são os compostos fenólicos, ácido fenólicos prenilados e os flavonoides. Em adição, são apresentados resultados de diversas atividades biológicas já verificadas, tais como antioxidante, antiparasitária, anti-inflamatória, antimicrobianas, dentre outras, para extratos de própolis verde brasileira. Foi identificado grande potencial de realização de modificações estruturais em moléculas encontradas nesse produto apícola no intuito de aumentar as atividades biológicas previamente confirmadas.

Palavras-chave: própolis verde brasileira; compostos fenólicos; *Baccharis Dracunculifolia*, flavonoides.

Abstract

Propolis is a resinous material, characterized by being a complex mixture, that is resultant of the interaction of bees and plants. Its medicinal use has been done since ancient times by folks as greeks, egyptian and arabian aiming to treat wounds and diseases. For the bees, propolis function is protecting the beehive sealing cracks, waterproofing and acting as antiseptic. Around the 2000s, brazilian interest in this product began to rise, either on searching, or for consumption. In Brazil there are at least 13 types of propolis identified, according to chemical profile, being green propolis found in southeastern Brazil, the biggest highlight on the international market. This work presents a review concerning green propolis extracts that have been studied by several techniques, which revealed that the main components are phenolic compounds, prenylated phenolic acids and flavonoids. In addition, results of several biological activities already verified are presented, such as antioxidant, antiparasitic, anti-inflammatory, antimicrobials, among others, for brazilian green propolis extracts. It was identified a great potential for realizing structural modifications in molecules found in this bee product in order to increase biological activities previously confirmed.

Keywords: brazilian green propolis; phenolics compounds; *Baccharis Dracunculifolia*, flavonoids.

Lista de figuras

- Figura 1** - Estruturas químicas dos principais compostos isolados da própolis verde brasileira: ácido cafeico (a), ácido cinâmico (b), ácido felúrico (c), ácido p-cumárico (d), drupanina (e), canferida (f), artepelin C (g) e bacarina (h).....9
- Figura 2** - Grupos prenilas (C₅H₉) presentes na molécula de artepelin C destacados dentro dos círculos vermelhos..... 10
- Figura 3** - Estrutura do núcleo flavona.....11

Lista de tabelas

Tabela 1 - Referências de estudos que investigaram atividades biológicas desempenhadas pela própolis verde brasileira.	5
Tabela 2 - Compostos químicos identificados em amostras de PVB.....	12

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1. Objetivos gerais	3
2.2. Objetivos específicos	3
3. METODOLOGIA	3
4. PRÓPOLIS VERDE BRASILEIRA (PVB)	4
5. COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA PRÓPOLIS VERDE BRASILEIRA	5
6. ATIVIDADES BIOLÓGICAS	13
6.1. Atividade antioxidante	13
6.2. Atividade anti-inflamatória	13
6.3. Atividade antiparasitária	14
6.4. Atividade antimicrobiana (antibacteriana e antifúngica)	15
6.5. Outras atividades biológicas	16
7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

1. INTRODUÇÃO

As abelhas são animais fundamentais para o meio ambiente visto suas atividades em contato com a flora, tais como a polinização (1). Elas também são responsáveis pela produção de mel, geleia real, pólen, cera, apitoxina e própolis (2, 3). Este último é um produto apícola que já era parte da medicina popular dos tempos antigos (4, 5), sendo utilizado para o tratamento de feridas, processos de mumificação e úlceras pelos gregos, egípcios e árabes (6). Desde à época antiga, a própolis tem sido utilizada na sua forma natural ou por meio de extratos e tem papel significativo na cultura popular quando se trata de saúde (prevenção e tratamento) (4).

A origem do termo própolis é grega e tem conexão com sua função de revestimento, visando a proteção das colmeias (7, 8), uma vez que *pro* vem de “em defesa de” e *polis* de “cidade” (9, 10, 11). Além disso, a chamada “cola de abelha” (do inglês, *bee glue*) tem função antisséptica – contra proliferação microbiana de larvas – de preenchimento de buracos e rachaduras, no armazenamento de mel e capacidade de manter a umidade interna da colmeia, devido ao revestimento impermeável que a própolis provê (12, 8).

A própolis é uma substância de caráter resinoso resultante da mistura secreções vegetais coletadas das plantas em adição de enzimas salivares das abelhas. Sua composição é dada por 50% de resinas, 30% de ceras, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e os 5% restantes correspondem a outros compostos orgânicos e minerais (13, 14, 15). A frio, a própolis que é um material lipofílico, é dura e quebradiça, enquanto que em condições mais aquecidas ela se torna mole, pegajosa e flexível (16).

Dependendo da localização geográfica das fontes vegetais disponíveis (12), das espécies de abelhas, do clima da região e até mesmo das estações do ano, a composição química da própolis é diretamente influenciada e, por consequência, as características farmacológicas, físico-químicas e organolépticas também são variáveis (8, 10, 13). Conhecer as espécies da flora com as quais as abelhas interagem no processo contínuo de produção da própolis facilita no entendimento qualitativo da sua composição, visto que esta mistura complexa se assemelha com a composição química da própria fonte (8). Em adição ao tipo de própolis, que é resultado das plantas visitadas pelas

abelhas, os processos de extração do produto bruto, incluindo solventes (17), métodos, equipamentos e condições, levam a extratos com composições químicas diversas (18, 19, 20). O intuito da extração é separar os metabólitos secundários (parte cuja composição apresenta as atividades biológicas) das impurezas (5).

Apesar do uso amplamente difundido, no Brasil, a própolis era pouco estudada no início dos anos 2000 (10), sendo que atualmente este produto apícola vem recebendo atenção crescente dos pesquisadores, devido às propriedades nutritivas e atividades biológicas que ele pode oferecer (8, 15, 18, 21). Tais propriedades, devido à riqueza de espécies da fauna brasileira, são muito diferentes comparadas, por exemplo, com a própolis europeia (22) e englobam atividades antioxidante (17), antimicrobiana (23), anti-inflamatória (4, 24), antiparasitária (6), anestésica superficial (12) e ainda em aplicações mais específicas, como em células cancerígenas e suplementação alimentar para animais. O perfil químico deste produto apícola promissor também é explorado com intenção de se descobrir se os seus componentes, em sua forma isolada, são biologicamente ativos e possuem efeitos farmacológicos, desde a prevenção até o tratamento de doenças.

No Brasil, existem pelo menos 13 (treze) tipos de própolis identificados e reconhecidos – até 2018, produzidos pela *A. mellifera* (25), sendo os mais estudados e economicamente importantes, a própolis vermelha, a própolis verde e a própolis marrom. Os diferentes tipos de própolis encontrados no Brasil foram classificados em grupos, de acordo com características físico-químicas similares. A origem botânica da própolis do grupo 12, posteriormente chamada de própolis verde brasileira (PVB), é a *Baccharis dracunculifolia* (26). A PVB é particularmente interessante devido à sua composição química, sendo ela majoritariamente composta por ácidos fenólicos e flavonoides, fornecendo um produto que apresenta diversas atividades biológicas e, portanto, desperta grande interesse científico e comercial.

2. OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão bibliográfica, sendo os textos científicos publicados, principalmente, no meio digital, a fonte de consulta.

2.1. Objetivos gerais

Esta pesquisa tem como propósito geral a revisão bibliográfica acerca da própolis verde brasileira e os diversos aspectos que a tornam um produto de grande importância para o Brasil e para o mundo.

2.2. Objetivos específicos

Mais especificamente, tem-se como objetivo tratar da composição química da própolis verde brasileira e também das suas respectivas atividades biológicas.

É parte dos alvos deste trabalho discutir conteúdos fundamentais do curso do Bacharelado em Química oferecido pela Fundação Universidade Federal do ABC, bem como identificar potenciais usos e perspectivas futuras de pesquisa na área abordada.

3. METODOLOGIA

A busca na literatura foi realizada inteiramente de forma digital. A base de dados utilizada foi o Google Acadêmico e o conjunto de termos pesquisados foi: *propolis*; *green propolis*; *artepellin C*; *baccharin*; própolis verde brasileira, artepelin C; e bacarina. Na construção da estratégia de pesquisa não foi considerada nenhuma restrição na data de publicação dos possíveis resultados e o critério para idiomas foi excluir todos, com exceção apenas do português, inglês e espanhol.

Em uma planilha no programa Excel foi criado um banco de dados com filtros (preenchidos com *sim* ou *não* dependendo do conteúdo mencionado no documento) para seleção prévia de textos científicos que atendessem o objetivo desta revisão bibliográfica. Os filtros utilizados na planilha foram: própolis verde;

artepelin C; bacarina; processo de extração; modificação estrutural. A análise foi feita utilizando estas palavras-chave e termos correlacionados no campo “localizar” dos programas leitores de arquivos PDF. Os artigos científicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado foram as principais fontes de resultados experimentais sobre os efeitos biológicos da própolis verde brasileira, enquanto capítulos de livros forneceram uma base teórica sobre a própolis e assuntos correlatos. Ao final da compilação, 153 (cento e cinquenta e três) documentos foram selecionados para compor o banco de dados elaborado para este trabalho.

4. PRÓPOLIS VERDE BRASILEIRA (PVB)

A própolis verde brasileira (PVB) é produzida pelas abelhas *Apis mellífera* em decorrência da interação física delas com resinas de plantas (7). Essa espécie de abelhas selvagens é a mais valiosa polinizadora em monoculturas no mundo (1). Geograficamente, o sudeste do Brasil é a região onde pode-se encontrar a própolis verde (27, 28), com destaque para o estado de Minas Gerais (18; 29). A *Baccharis dracunculifolia*, conhecida também como “alecrim-do-campo” (30, 31) e por ser a espécie preferida da *A. mellífera* (21), é responsável pela sua coloração verde (4) e é a principal fonte de seus ácidos fenólicos, ácidos fenólicos prenilados e flavonoides (5).

As atividades biológicas com potencial terapêutico de extratos de própolis já são amplamente estudadas, bem como as de algumas moléculas específicas que formam esta mistura complexa. Bankova (2005) salientou a relevância de estudos testando diferentes tipos de própolis e comparando os resultados para uma mesma atividade biológica, pois esta é a melhor forma de correlacioná-las (32). Na **Tabela 1** estão dispostas referências bibliográficas, as quais fazem parte do banco de dados gerado para este trabalho, que expõem atividades biológicas já verificadas para a PVB.

Tabela 1 - Referências de estudos que investigaram atividades biológicas desempenhadas pela própolis verde brasileira.

Tipo de atividade	Referências
Antibacteriana	33
Antifúngica	23, 34
Anti-inflamatória	24
Antioxidante	17, 33
Antiparasitária	6
Antiviral	35
Gastroprotetora	4,28

Em geral, as atividades biológicas da PVB são atribuídas aos elevados níveis de ácidos fenólicos na sua composição (8, 18). Diversas pesquisas indicam que os compostos voláteis presentes na própolis como sendo os responsáveis por outras atividades biológicas, além do seu aroma característico (5, 36, 37).

A presença de compostos biologicamente ativos que desempenham importantes efeitos farmacológicos e as propriedades organolépticas agradáveis consistem nas principais razões pelas quais a PVB é um produto de alto valor comercial no mercado internacional (18), destacando-se a China e o Japão entre os principais países interessados (17, 38). Na década de 80, estima-se que a produção anual de própolis verde brasileira era de 250 g por colmeia, enquanto em 2019 este valor médio saltou para 1,50 kg. O aumento da produção é atribuído ao crescimento na demanda por este produto apícola, tanto no Brasil, quanto para exportação (39).

Tratando-se de propriedades organolépticas, a PVB, em temperatura ambiente, é um material de consistência rígida, com aroma resinoso e balsâmico, apresenta sabor ácido e contém fragmentos heterogêneos (40).

5. COMPOSIÇÃO QUÍMICA DA PRÓPOLIS VERDE BRASILEIRA

O trabalho de Pereira e colaboradores (2002) apresentou uma visão geral da literatura científica e patentes relacionadas com a pesquisa sobre própolis

considerando o período aproximado de 100 anos, desde o primeiro artigo publicado sobre o assunto. Os estudos de análise de composição química descritos no artigo mostraram uma grande diversidade de composição nas própolis brasileiras e a questão que ficou em aberto ao final do trabalho foi: “qual própolis serve para qual atividade terapêutica?” A resposta pode estar justamente na investigação de composições químicas a fim de isolar os compostos bioativos e correlacionar os respectivos teores com as atividades terapêuticas (41).

Em um artigo de revisão mais recente, publicado por Bankova e colaboradores (2014), os autores examinaram a composição química de constituintes voláteis presentes em própolis de diferentes regiões geográficas, demonstrando a significativa variabilidade química e a contribuição dos compostos voláteis e outros constituintes para as atividades biológicas. As perspectivas apontadas ao final da pesquisa foram direcionadas para a necessidade de novos estudos sistemáticos dos componentes voláteis da própolis de choupó e da PVB, para estabelecer seus perfis químicos característicos para fins de padronização. Além disso, a necessidade de estudos voltados para revelar o potencial e a importância dos óleos voláteis da própolis como constituintes bioativos também foi destacada (36).

O processo de extração feito sobre a própolis bruta tem como intuito separar os metabólitos secundários majoritários da planta presentes na resina, das impurezas, de modo que o extrato obtido seja subsequentemente submetido a análises de composição química e atividade biológica (5).

Na literatura, a própolis na forma de resina é transformada em pó através de maceração (4, 6, 17, 19, 24, 28, 35). É reportado o uso de vários solventes como água (42), metanol, clorofórmio e etanol no preparo do extrato de própolis genérica (15). Especificamente, para a PVB os processos mais comuns são realizados utilizando etanol como solvente (43) e em temperatura ambiente (17) ou solução hidroalcoólica (com proporção álcool:água variável) (4, 18, 24, 28, 38, 44).

No trabalho realizado por Cunha e colaboradores (2004), foram investigados fatores que influenciam o rendimento do extrato de própolis. Foi verificado que a extração por Soxhlet (processo de extração contínua sólido-líquido), apesar de apresentar rendimentos inferiores com relação ao teor de

compostos fenólicos, teve rendimento mais elevado para extratos de PVB, quando comparado a processos de maceração por diferentes períodos (19).

É importante destacar que os derivados prenilados de ácido cinâmico constituem uma parcela significativa dos compostos presentes no extrato etanólico de PVB (45) e que concentrações mais elevadas de etanol no processo de extração influenciam a proporção de flavonoides no extrato, favorecendo a presença de flavonoides totais no extrato (46). No estudo de Moraes (2007), observou-se que a variedade de compostos fenólicos presentes no extrato depende do solvente utilizado no processo (47).

O teor de flavonoides totais é avaliado por espectrofotometria, baseando-se na formação de complexos com cloreto de alumínio (5, 47, 48). Já a determinação do teor de compostos fenólicos totais é, geralmente, realizada pelo método de *Folin-Ciocalteu* (5), o qual baseia-se na interação de substâncias redutoras (compostos fenólicos) com o reagente de *Folin-Ciocalteu* – reagente este que inclui o ácido fosfotúngstico ($H_3PW_{12}O_{40}$) e o ácido fosfomolibdico ($H_3PMo_{12}O_{40}$) na sua composição. A partir dos compostos fenólicos, que em meio alcalino dissociam um próton, ocorre a formação do ânion fenolato que, por sua vez, é capaz de reduzir o reagente de *Folin-Ciocalteu*, resultando em óxidos. O óxido de tungstênio e o óxido de molibdênio formados na reação possuem coloração azul e, portanto, são detectáveis por espectrofotometria, possibilitando, conseqüentemente, a quantificação dos compostos fenólicos (33, 40, 43, 47, 49).

A quantificação dos principais componentes de diferentes tipos de própolis, incluindo a PVB (grupo 12), tais como os compostos fenólicos totais e os flavonoides totais, é descrita extensivamente usando a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) com o uso de padrões internos (4, 19, 21, 48, 50). Para compostos isolados a partir da própolis verde, as estruturas são elucidadas por espectros de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (1H) e RMN de carbono (^{13}C) e então comparados com os dados previamente publicados na literatura (4). A técnica de RMN pode ser aplicada na caracterização de um composto isolado a partir do extrato bruto da própolis, mas também para analisar a mistura complexa de compostos, obtendo uma espécie de perfil estrutural característico (5).

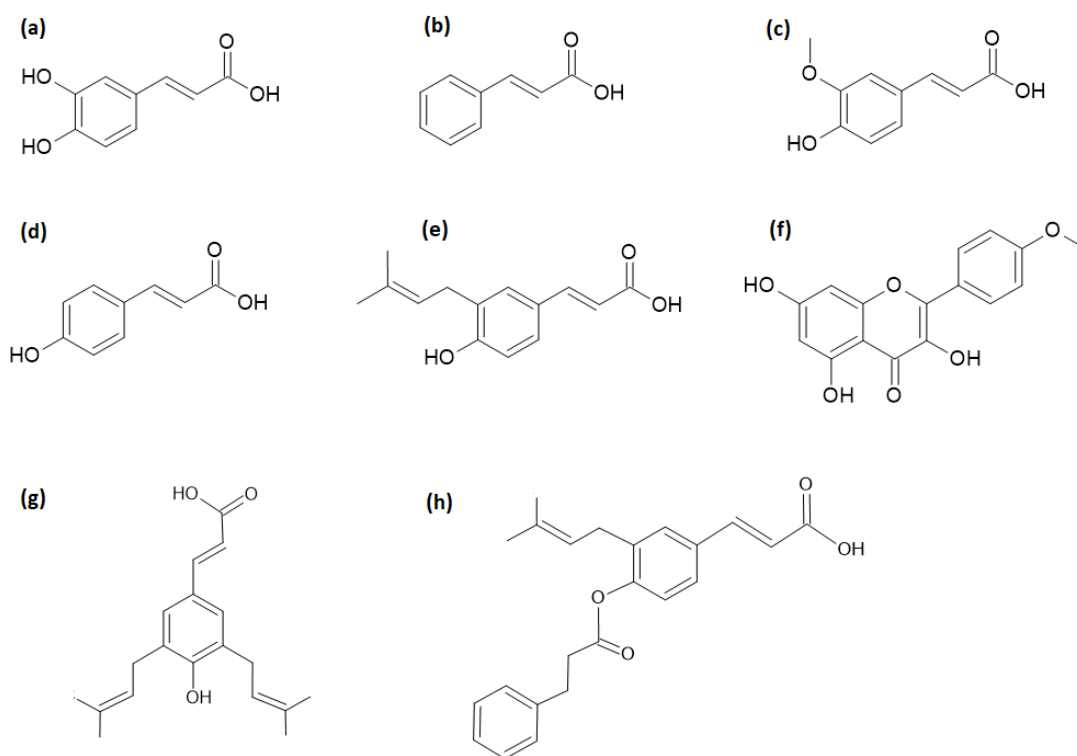
Os constituintes voláteis da própolis são responsáveis não só pelo seu aroma peculiar, mas também por desempenhar atividades biológicas. Dados de artigos publicados antes de 1950 apontavam que os compostos voláteis eram até 10% da composição da própolis, sendo que pesquisas mais atuais indicam que o valor é de, no máximo, 3% (36). A PVB é caracterizada, assim como a própolis de choupó, por ter predominância de sesquiterpenos na fração volátil (36, 45). Os sesquiterpenos são caracterizados pela fórmula molecular $C_{15}H_{24}$, podendo ser de cadeia alifática ou cíclica e, devido à sua volatilidade acentuada, contribuem de forma significativa para o aroma de produtos naturais, por exemplo, a própolis (51).

As pesquisas sobre a composição química da própolis começaram a surgir no início do século XX (12). No trabalho de Teixeira e colaboradores (2005), a identificação de moléculas presentes na PVB, resina massiva e amostras de *B. dracunculifolia*, foi feita de forma exaustiva. Foram observados diversos compostos diferentes dos reportados previamente na literatura, principalmente para a PVB (52). Como consequência desta variação da composição, Ferreira e Negri (2018) citaram a importância da padronização da própolis devido às implicações positivas que o processo pode trazer para o mercado e mencionaram ainda que tal objetivo já vem sendo atingido por meio de pesquisas (45).

Os principais componentes identificados na PVB são os derivados prenilados do ácido cinâmico, tais como o artepelin C (ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico) e a bacarina (ácido 3-prenil-4-diidrocinamoiloxi-cinâmico), o ácido *p*-cumárico, ácido cafeico, derivados do ácido cafeoilquínico, além de outros compostos (18). No estudo realizado por Castro e Salgueiro (2016), foi possível identificar e quantificar em diversas amostras de própolis verde do sudeste brasileiro, por análises em equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência acoplado ao detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD), 13 compostos: vanilina, hesperidina, naringenina, pinostrombina, pinobanksina, canferol, canferida, ácido clorogênico, ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido felúrico, ácido rosmarínico e artepelin C. É importante destacar que o composto artepelin C foi encontrado em todos os extratos de PVB analisados, sendo considerado um biomarcador da própolis verde (17).

O ácido cinâmico (3-fenil-2-propenoico) é um produto de origem natural encontrado em plantas. É comum encontrar os derivados do ácido cinâmico em produtos de origem vegetal (53), mas também na própolis, já que sua composição é muito semelhante à das plantas em que as abelhas coletam as resinas. A **Figura 1** mostra os principais componentes isolados na PVB, ou seja, o ácido cinâmico, alguns de seus derivados (ácido ferúlico, ácido cafeico e ácido *p*-cumárico), além dos importantes derivados prenilados do ácido cinâmico (dupranina, arpepin C e bacarina) e o flavonoide canferida.

Figura 1 - Estruturas químicas dos principais compostos isolados da própolis verde brasileira: ácido cafeico (a), ácido cinâmico (b), ácido ferúlico (c), ácido *p*-cumárico (d), dupranina (e), canferida (f), artepin C (g) e bacarina (h).

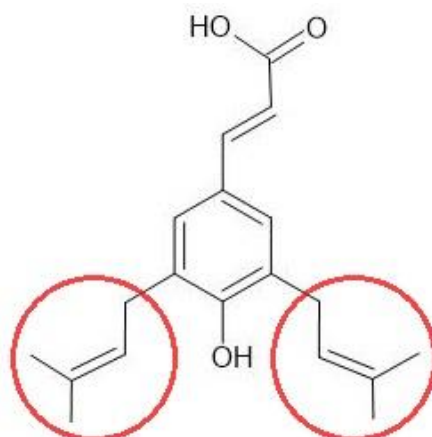


Fonte: a autora

O artepin C é a substância majoritária na composição da própolis verde e, portanto, suas propriedades farmacológicas acabam sendo atribuídas inteiramente à própolis verde, em geral. Por ser encontrada na PVB em maiores concentrações do que outras moléculas biologicamente ativas, o artepin C é visto como biomarcador da própolis verde (21) que é produzida especialmente na região sudeste do Brasil (17).

O número de grupos prenilas (C_5H_9) em um composto derivado de ácido hidroxicinâmico, tal como o artepelin C, está fortemente relacionado a sua atividade antimicrobiana, sendo que, quanto mais resíduos prenilas na estrutura, maior a atividade antimicrobiana observada (54). Desta forma, a molécula de artepelin C (**Figura 2**) recebe grande destaque com relação a esse tipo de atividade justamente pelo fato de possuir dois resíduos prenilas na sua estrutura (33). A presença de grupos prenilas numa molécula aumenta sua afinidade com membranas celulares *in vitro* e, no caso do artepelin C que possui dois grupos prenilas, torna-o potencial para o desenvolvimento de fármacos anti-inflamatórios e no tratamento de dores (53). Assim, a presença do artepelin C na PVB eleva o valor agregado deste produto apícola (30).

Figura 2 - Grupos prenilas (C_5H_9) presentes na molécula de artepelin C destacados dentro dos círculos vermelhos.



Fonte: a autora.

Diferentemente de outros tipos de própolis, a verde não possui em sua composição o éster fenílico do ácido cafeico (CAPE), o qual tem atribuído a si funções como antifúngica, anti-inflamatória, antimutagênica, antioxidante (18) e anticâncer. Na ausência de CAPE, a capacidade anticâncer da própolis verde é atribuída ao ácido fenólico artepelin C (55).

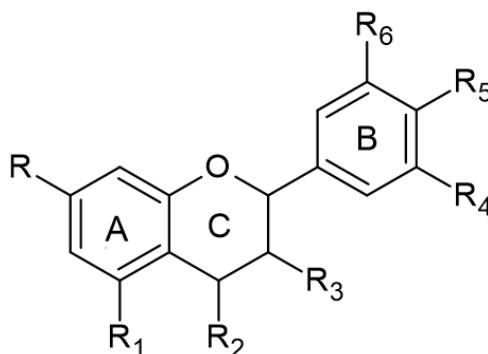
A bacarina também é um dos componentes majoritários da própolis verde brasileira e a fonte desse composto é a *B. dracunculifolia*, planta cujo extrato também apresenta esta molécula (56). Ela vem mostrando um importante papel ao desempenhar atividades biológicas, tais como antitumoral, anti-inflamatória

(57), e até em casos mais específicos, na prevenção do efeito genotóxico induzido por metanossulfonato de metila e peróxido de hidrogênio (58).

Devido à habilidade de inibição de enzimas da classe preniltransferases, os derivados prenilados de ácido cinâmico são potenciais interessantes para o desenvolvimento de fármacos anticâncer (30).

Os flavonoides pertencem à classe de compostos naturais que possuem um esqueleto na forma C6-C3-C6, onde os dois anéis benzênicos podem estar ligados ou não por um terceiro anel pirano. Na **Figura 3** está apresentada a estrutura molecular genérica de um flavonoide, que é o núcleo estrutural da flavona (59). Eles são considerados como antioxidantes importantes nos alimentos (60). A estrutura do anel B é determinante na atividade biológica que o composto vai desempenhar, sendo essa diferenciação especificamente já conhecida para as ações antioxidante e anti-inflamatória (44).

Figura 3 - Estrutura do núcleo flavona.



Fonte: a autora.

O canferida, flavonoide presente na PVB, é um composto que já teve sua ação antioxidante verificada (60). Sugere-se que as atividades imunomodulatórias da PVB sejam resultado não só da presença de ácidos fenólicos, bem como dos flavonoides (61).

Na **Tabela 2** pode-se observar uma lista geral de compostos que já foram identificados em amostras de PVB coletadas em diferentes lugares do sudeste brasileiro, a fim de compará-los qualitativamente. Os compostos estão apresentados de acordo com os três grupos importantes de metabólitos normalmente encontrados na própolis, ou seja, os flavonoides, os compostos fenólicos prenilados e ácidos fenólicos (50). É importante ressaltar que os

compostos elencados na **Tabela 2** não são os únicos da composição da PVB e as concentrações destes podem variar de acordo com as diferentes amostras analisadas. Além disso, os estudos citados diferenciam-se com relação aos métodos de extração, procedimentos de análise e técnicas de identificação das estruturas.

Tabela 2 - Compostos químicos identificados em amostras de PVB.

Composto	Referência	Classificação
Ácido 3,4-dicafeoilquínico	21	Ácido fenólico
Ácido 3,5-dicafeoilquínico	21	Ácido fenólico
Ácido cafeico	6, 17, 19, 24, 28, 48, 50, 62	Ácido fenólico
Ácido cinâmico (trans)	28, 50	Ácido fenólico
Ácido felúrico	17, 19, 28, 33	Ácido fenólico
Ácido <i>p</i> - cumárico	6, 17, 19, 21, 24, 28, 33, 38, 48, 50, 52, 62	Ácido fenólico
Aromadendrina	50	Flavonoide
Aromadendrina-4-O-metil-éter	4, 24, 28	Flavonoide
Artepelin C	6, 17, 19, 21, 24, 28, 30, 33, 38, 48, 50, 52, 62, 63	Composto fenólico prenilado
Bacarina	4, 28,30, 33, 38, 48	Composto fenólico prenilado
Canferida	4, 17, 44, 62	Flavonoide
Drupanina	4, 6, 19, 21, 24, 28, 33, 48, 52, 63	Composto fenólico prenilado
Isosakuranetina	28, 44, 50	Flavonoide
Pinobanksina	17, 19, 62	Flavonoide

Bankova e colaboradores (2014) apontaram o possível efeito sinérgico entre componentes voláteis e polares que são encontrados na própria mistura complexa da própolis (36). A capacidade da própolis, incluindo a PVB, de exercer uma grande variedade de atividades biológicas pode ser decorrente desta sinergia dos compostos no presente produto e não simplesmente do resultado de moléculas individuais (15).

6. ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Além da PVB ser um produto de grande importância para as abelhas, essa mistura complexa também apresenta relevância para os seres humanos, devido ao potencial biológico que ela demonstra. Nos itens subsequentes são apresentados estudos os quais a PVB fez parte do escopo, bem como uma síntese dos principais resultados obtidos em cada uma delas.

6.1. Atividade antioxidante

Salgueiro e Castro (2016) analisaram a qualidade de 24 amostras de própolis verde produzida no sudeste do Brasil, sendo que metade delas foi preparada através de extratos alcoólicos do produto bruto e as demais amostras eram provenientes de própolis comerciais. Além da determinação do teor de compostos fenólicos totais e do teor de flavonoides e da identificação de 13 compostos fenólicos por CLAE-DAD, o potencial antioxidante de todas as amostras foi testado e confirmado. A ação antioxidante foi verificada tanto por captura do radical-cátion, onde o radical 2,2'-azinobis(3-etilbenzotiazolina-6-ácido sulfônico) (reagente ABTS^{•+}) sequestra os radicais livres, quanto pela reação de oxirredução do Método de Redução do Íon Férrico. Tal propriedade foi atribuída, principalmente, aos constituintes fenólicos contidos nas amostras (17).

6.2. Atividade anti-inflamatória

No estudo realizado por Mariano e colaboradores (2018) a própolis verde brasileira se mostrou útil para inflamações intestinais. Foi aplicado extrato hidroalcoólico da PVB no intuito de tratar os danos causados de forma induzida em ratos, por meio da ingestão de dextran sulfato de sódio (DSS). Os efeitos do tratamento da colite com o extrato hidroalcoólico da própolis foram positivos com relação à redução significativa dos danos identificados na mucosa do intestino e de lesões macroscópicas no cólon. Foi sugerido que os efeitos observados nos ratos se devem ao favorecimento das defesas antioxidantes dos organismos que

foram tratados com extrato hidroalcoólico de própolis, o que torna a PVB um produto potencial no tratamento de condições de inflamação intestinal (24).

Em 2018, Franchin e colaboradores estudaram compostos isolados de diferentes tipos de própolis encontradas no Brasil como opção para as drogas anti-inflamatórias comuns disponíveis no mercado. A busca de uma alternativa com melhores resultados de seletividade, tolerância e eficácia foi motivada devido à presença de muitos efeitos colaterais indesejados nos medicamentos usuais. Dentre outras moléculas elencadas no texto e suas respectivas atuações, foi notado que o artepelin C, componente majoritário da PVB, inibiu diferentes sinalizações do processo inflamatório e bloqueou a ativação de um complexo proteico envolvido no controle da expressão de vários genes ligados à resposta inflamatória (NF- κ B) (64, 65) *in vitro*. Além disso, a administração de artepelin C em ratos diminuiu o edema nas patas e reduziu também o fluxo de neutrófilos para dentro da região inflamada (25).

A molécula de artepelin C tem uso potencial no tratamento da COVID-19, não atuando diretamente sobre o vírus, mas sim devido às suas propriedades anti-inflamatórias que, ao atuarem no organismo, diminuem os efeitos graves da infecção viral (66).

6.3. Atividade antiparasitária

Paula e colaboradores (2020) avaliaram o uso da própolis verde brasileira e seus principais componentes como possível alternativa para o tratamento de esquistossomose em substituição à utilização do fármaco tradicional empregado no tratamento contra vermes, o praziquantel. Neste estudo, foram realizados testes empregando o extrato de própolis em meio com hexano e diclorometano (1:1), artepelin C, ácido cafeico, ácido *p*-cumárico e drupanina contra *Schistosoma mansoni*. Os resultados evidenciaram que o extrato de própolis mostrou atividade *in vitro* diante de vermes adultos e também contra ovos da espécie. Os compostos artepelin C, ácido *p*-cumárico e drupanina apresentaram atividade significativamente inferior ou nula, quando comparados com o extrato de própolis, contra os vermes nas condições experimentadas. O ácido cafeico se destacou por interferir no processo de maturação dos ovos. A pesquisa

conclui que os efeitos sinérgicos e/ou aditivos dos componentes presentes no extrato da própolis verde deve ser explorado para os vermes (6).

6.4. Atividade antimicrobiana (antibacteriana e antifúngica)

Borges e colaboradores (2009) testaram em linguiças suínas frescas diferentes concentrações de extratos hidroalcoólicos (EHP) de PVB como alternativa ao uso de nitrato de sódio, conservante sintético já consolidado no mercado, mas que é altamente tóxico. Os tratamentos foram: nitrato de sódio sólido (controle) e EHP a 30, 60, 70 e 90 °GL. O preparo das linguiças e toda a metodologia seguiu de acordo com procedimentos e normas de controle de qualidade. Foi avaliada a atividade microbiana para aeróbios mesófilos, coliformes totais e fecais (a 35°C e a 45°C) e para bolores e leveduras, bem como pH, umidade e outros parâmetros organolépticos dos exemplares. Os resultados das análises microbiológicas indicaram que todos os extratos hidroalcoólicos testados foram melhores do que o nitrato de sódio, confirmando as atividades antibacteriana e antifúngica da própolis verde (23).

Sabendo que a patogenicidade do fungo *Lasiodiplodia theobromae* vem aumentando, principalmente devido à fatores ambientais externos e sua importância no cultivo de frutas, Martini e colaboradores (2017) estudaram a atuação da composição variável da própolis verde do Mato Grosso do Sul sobre este micro-organismo. Neste trabalho, foram preparados extratos etanólicos de PVB coletados nas 4 estações do ano nas concentrações 500, 750, 1.000 e 1.250 µg 100 mL⁻¹, além do branco. Também foi determinada a concentração do total de compostos fenólicos e de flavonoides nas amostras. A avaliação dos dados obtidos na pesquisa indicou que a própolis coletada no verão (fevereiro) utilizada na concentração de 1.250 µg 100 mL⁻¹ apresentou os melhores resultados com relação à inibição do crescimento micelial do fungo nas placas de Petri. A análise integrada dos dados corroborou que a sazonalidade interfere diretamente tanto na concentração de compostos fenólicos e flavonoides na própolis, quanto na atividade antifúngica investigada sobre a espécie *L. theobromae* (34).

6.5. Outras atividades biológicas

Oliveira e colaboradores (2014) compararam o efeito de extratos de PVB, *Baccharis dracunculifolia*, artepelin C, bacarina e ainda a combinação das duas últimas sobre a proliferação de linhagens de células normal e tumorais. Os valores de IC₅₀ obtidos na pesquisa evidenciaram o potencial do artepelin C e da bacarina como fármacos anticâncer, mesmo não havendo efeito sinérgico significativo quando testados de forma combinada. Os resultados ainda demonstraram que os produtos naturais avaliados no estudo apresentaram seletividade para diferentes linhagens celulares tumorais (30).

A ação gastroprotetora de cinco componentes majoritários, separados a partir do extrato hidroalcoólico de PVB, foi verificada de diferentes modos por Costa e colaboradores (2018). Artepelin C, bacarina, drupanina, canferida e aromadendrina-4-O-metil-éter, administrados em pequenas doses, por via oral ou intraperitoneal, apresentaram atividade gastroprotetora contra úlceras induzidas em ratos. Em conjunto, outras atividades foram exibidas, como antissecretória, antioxidante e anti-inflamatória (4). Diante dos resultados obtidos, Costa e colaboradores (2019) realizaram outro trabalho mais específico, utilizando extrato de PVB e artepelin C atuando como cicatrizantes gástricos e o extrato como gastroprotetor. As atividades investigadas foram confirmadas após a realização de testes de úlcera gástrica induzida em ratos, corroborando com o uso popular da própolis tanto como produto preventivo, quanto de uso terapêutico de úlceras gástricas (28).

A atividade antiviral da própolis foi testada por Simoni e colaboradores (2018) para amostras de própolis de diferentes tipos (verde, vermelho e *Jataí*) e para o extrato de *B. dracunculifolia*. Os resultados confirmaram a ação significativa das própolis verde e vermelha contra os vírus equino, suíno e bovino de herpes (35).

7. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

A própolis verde é um produto natural que já se mostrou versátil e com potencial para o uso em diversas atividades biológicas testadas, tudo isso devido principalmente à sua composição tão complexa, mas também ao modo, incluindo

solvente, como seu extrato é preparado. Ainda se faz necessária a investigação mais aprofundada se as atividades evidenciadas são resultado dos compostos bioativos atuando individualmente ou se a sinergia entre eles potencializa tais efeitos.

Outro potencial associado à PVB diz respeito a possíveis modificações estruturais de seus componentes por meio de sínteses laboratoriais. Eventualmente, a partir destas alterações, pode-se verificar aumento significativo entre pelo menos uma das atividades biológicas supramencionadas ou ainda em outros efeitos também existentes.

A PVB tem grande valor comercial no mercado internacional de produtos apícolas devido a todos os pontos supramencionados, que a tornam um produto ainda mais promissor. Sendo assim, há grande interesse no desenvolvimento de novos métodos que visam o aumento da produção deste produto apícola, de modo que consiga suprir toda a demanda de mercado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 KLEIN, A.; VAISSIÈRE, B. E.; CANE, J. H.; STEFFAN-DEWENTER, I.; SAUL A. CUNNINGHAM, S. A.; KREMEN, C.; TSCHARNTKE, T.. Importance of pollinators in changing landscapes for world crops. **Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 274, n. 1608, 2007, p. 303-313. DOI: 10.1098/rspb.2006.3721.
- 2 FRANZ, G. M.; FERREIRA, J. O.; LONGO L.; LOUREIRO, E. M.; MENDONÇA J. C.; BÁRBARA, K. G.; GALBIATI, C.. Análise polínica e compostos fenólicos de mel e própolis do pantanal, Mato Grosso, Brasil. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, v. 9, n. 1, 2018, p. 13-25. DOI: <http://doi.org/10.6008/SPC2179-6858.2018.001.0002>
- 3 LIMA, S. A. M.. **A apicultura como alternativa social, econômica e ambiental para a XI mesorregião do noroeste do Paraná**. 2005. Dissertação (Mestrado em Ciências Florestais) – Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2005.
- 4 COSTA, P.; ALMEIDA, M. O.; LEMOS, M.; ARRUDA, C.; CASOTI, R.; SOMENSI, L. B.; BOEING, T.; MARIOTT, M.; SILVA, R. C. M. V. A. F.; STEIN, B. P.; SOUZA, P.; SANTOS, A. C.; BASTOS, J. K.; SILVA, L. M.; ANDRADE, S. F.. Artepillin C, drupanin, aromadendrin-4'-O-methyl-ether and kaempferide from brazilian green propolis promote gastroprotective action by diversified mode of action. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 226, 2018, p. 82-89. DOI: 10.1016/j.jep.2018.08.006.
- 5 BANKOVA, V.; BERTELLI, D.; BORBA, R.; CONTI, B. J.; CUNHA, I. B. S.; DANERT, C.; EBERLIN, M. N.; FALCÃO, S. I.; ISLA, M. I.; MORENO, M. I. N.; PAPOTTI, G.; POPOVA, M.; SANTIAGO, K. B.; SALAS, A.; SAWAYA, A. C. H. F.; SCHWAB, N. V.; SFORCIN, J. M.; FINSTROM, M. S.; SPIVAK, M.; TRUSHEVA, B.; VILAS-BOAS, M.; WILSON, M.; ZAMPINI, C.. **Journal of Apicultural Research: Standard methods for *Apis mellifera* propolis research**. v. 58, n. 2, 2019, p. 1-49, DOI: 10.1080/00218839.2016.1222661.
- 6 PAULA, L. A. de L.; SANTOS, M. F. C.; PAGOTTI, M.C.; FALEIROS, R.; RAMOS, H. P.; VENEZIANI, R. C.; BASTOS, J. K.; CAFFREY, C. R.; AMBRÓSIO, S. R.; MAGALHÃES, L. G.. Uncovering Biological Application of Brazilian Green Propolis: A Phenotypic Screening against *Schistosoma Mansoni*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 17, 2020, p.1-12. DOI: 10.1002/cbdv.202000277.
- 7 PAZIN, W. M.; SANTOS, S. N. dos; QUEIROZ, S. C. N.; BAGATOLLI, L. A.; SOARES, A. E. E.; MELO, I. S.; ITO, A. S. Bioactivity and action mechanism of green propolis against *Pythium aphanidermatum*. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91, n. 2, 2019, p.1-9. SciELO, DOI: 10.1590/0001-3765201920180598.
- 8 BANKOVA V. S.; CASTRO; S. L.; MARCUCCI, M. C.. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, v. 31, 2000, p. 3-15.
- 9 ZABAIU, N.; FOUACHE, A.; TROUSSON, A.; BARON, S.; ZELLAGUI, A.; LAHOUEL, M.; LOBACCARO, J.. Biological Properties of Propolis Extracts: Something New from an Ancient Product. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 207, 2017, p. 214-222. DOI: 10.1016/j.chemphyslip.2017.04.005.
- 10 MARCUCCI, C. M. Propriedades biológicas e terapêuticas dos constituintes químicos da própolis. **Química Nova**, v. 19, n.5, 1996, p. 529-536.

11 PETER, C. M.; WALLER, S.B.; PICOLI, T.; OSÓRIO, L.G.; ZANI, J.L.; MEIRELES, M.C.A.; FARIA, R.O.; MELL, J.R.B.; HUBNER, S.O.; LIMA, M.; FISCHER, G.. Chemical and cytotoxic analyses of three varieties of brazilian propolis (Green Propolis, Jataí Propolis and Brown Propolis) and its Anti-Sporothrix brasiliensis *in vitro* activity. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 3, 2019, p. 819-827. SciELO, DOI: 10.1590/1678-4162-9918.

12 KUROPATNICKI, A. K.; SZLISZKA, E.; KROL, W.. Historical Aspects of Propolis Research in Modern Times. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013, p.1-11. DOI: 10.1155/2013/964149.

13 SANTOS, D. A.; MUNARI, F. M.; FROZZA, C. O. S.; MOURA, S.; BARCELLOS, T.; HENRIQUES, J. A. P.; ROESCH-ELY, M.. Brazilian Red Propolis Extracts: Study of Chemical Composition by ESI-MS/MS (ESI+) and Cytotoxic Profiles against Colon Cancer Cell Lines. **Biotechnology Research and Innovation**, v. 3, n. 1, 2019, p. 120-130. DOI: 10.1016/j.biori.2019.02.001.

14 DJAIS, A. A.; PUTRI, N.; JEMMY; PUTRI, A. R.; DARWITA, R. R.; BACHTIAR, B. M.. Effect of Propolis on *Streptococcus mutans* Biofilm Formation. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 19, n. 1, 2019, p. 1-9. DOI: 10.4034/PBOCI.2019.191.138.

15 ANJUM, S. I.; ULLAH, A.; KHAN, K. A.; ATTAULLAH, M.; KHAN, H.; ALI, H.; BASHIR, M. A.; TAHIR, M.; ANSARI, M. J.; GHRAHM, H. A.; ADGABA, N.; DASH, C. K.. Composition and Functional Properties of Propolis (Bee Glue): A Review. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 26, n. 7, 2019, p. 1695-1703. DOI: 10.1016/j.sjbs.2018.08.013.

16 MARCUCCI M. C.. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. **Apidologie**. v. 26, 1995, p. 83-99.

17 CASTRO, R. N.; SALGUEIRO, F. B.. Comparação entre a composição química e capacidade antioxidante de diferentes extratos de própolis verde. **Química Nova**, v. 39, n. 10, 2016, p. 1192-1199, DOI: 10.21577/0100-4042.20160136.

18 BERRETTA, A.A., ARRUDA, C., MIGUEL, F.G., BAPTISTA, N., NASCIMENTO, A.P., Marquele-OLIVEIRA, F., HORI, J.I., BARUD, H. S., H., DAMASO, B., RAMOS, C., FERREIRA, R., BASTOS, J.K.. Functional properties of Brazilian propolis: from chemical composition until the market. *In*: Waisundara, V. (ed.). **Superfood and functional food – An overview of their processing and utilization**, 2007, p. 55-98. ISBN (e-book): 978-953-51-5471-6.

19 CUNHA, I. B. S.; SAWAYA, A. C. H. F.; CAETANO, F.M.; SHIMIZUA, M. T.; MARCUCCI, M. C.; DREZZA, F. T.; POVIA, G. S; CARVALHO, P. O.. Factors That Influence the Yield and Composition of Brazilian Propolis Extracts. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 15, n. 6, 2004, p. 964-970. DOI: 10.1590/S0103-50532004000600026.

20 SFORCIN, J. M.; BANKOVA, V.. Propolis: Is There a Potential for the Development of New Drugs? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, n. 2, 2011, p. 253-260. DOI: 10.1016/j.jep.2010.10.032.

21 TOMAZZOLI, M. M.; ZEGGIO, A. R. S.; PAI NETO, R.; SPECHT, L.; COSTA, C.; ROCHA, M.; YUNES, R. A.; MARASCHIN, M.. Botanical source investigation and

evaluation of the effect of seasonality on Brazilian propolis from *Apis mellifera* L. **Sci. Agric.** v. 77, n. 6, 2020, p. 1-8. DOI: 10.1590/1678-992X-2018-0258.

22 BARTH, O. M.; FREITAS, A. S.; MATSUDA, A. H.; ALMEIDA-MURADIAN, L. B.. Botanical origin and artepillin-C content of prazilian propolis samples. **Grana**, v. 52, n. 2, 2013, p. 129-135. DOI: 10.1080/00173134.2012.747561

23 BORGES, C. H. F.; ALMEIDA, D. A.; FRAGIORGE, E. J.. Atividade antibacteriana e antifúngica de diferentes concentrações de extratos hidroalcoólicos de própolis (ehp) em linguiça frescal suína. **Food Engineering**, v. 6, 2009, p. 53-82.

24 MARIANO, L. N. B.; ARRUDA, C.; SOMENSI, L. B.; COSTA, A. P. M.; PERONDI, E. G.; BOEING, T.; MARIOTT, M.; SILVA, R. de C. M. V. de A. F.; SOUZA, P. de; BASTOS, J. K.; ANDRADE, S. F. de; SILVA, L. M.. Brazilian Green Propolis Hydroalcoholic Extract Reduces Colon Damages Caused by Dextran Sulfate Sodium-Induced Colitis in Mice. **Inflammopharmacology**, v. 26, n. 5, 2018, p. 1283-1292. DOI: 10.1007/s10787-018-0467-z.

25 FRANCHIN, M.; FREIRES, I. A.; LAZARINI, J. G.; NANI, B. D.; CUNHA, M. G.; COLÓN, D. F.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L.. The Use of Brazilian Propolis for Discovery and Development of Novel Anti-Inflammatory Drugs. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 153, 2018, p. 49-55. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.06.050.

26 PARK, Y. K.; PAREDES-GUZMAN, J. F.; AGUIAR, C. L.; ALENCAR, S. M.; FUJIWARA, F. Y.. Chemical Constituents in *Baccharis dracunculifolia* as the Main Botanical Origin of Southeastern Brazilian Propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 5, 2004, p. 1100-1003. DOI: 10.1021/jf021060m.

27 SOUZA, E. C. A.; SILVA, E. J. G.; CORDEIRO, H. K. C.; LAGE FILHO, N. M.; SILVA, F. M. A.; REIS, D. L. S.; PORTO, C.; PILAU, E. J.; COSTA, L. A. M. A.; SOUZA, A. D. L. de; MENEZES, C.; FLACH, A.. Chemical compositions and antioxidant and antimicrobial activities of propolis produced by *Frieseomelitta longipes* and *Apis mellifera* bees. **Química Nova**, v. 41, n. 5, 2018, p. 485-491. DOI: 10.21577/0100-4042.20170208.

28 COSTA, P.; SOMENSI, L. B.; SILVA, R. de C. M. V. A. F.; MARIANO, L. N. B.; BOEING, T.; LONGO, B.; PERFOLL, E.; SOUZA, P.; GUSHLKEN, L. F. S.; PELLIZZON, C. H.; RODRIGUES, D. M.; BASTOS, J. K.; ANDRADE, S. F.; SILVA, L. M.. Role of the Antioxidant Properties in the Gastroprotective and Gastric Healing Activity Promoted by Brazilian Green Propolis and the Healing Efficacy of Artepillin C. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 4, 2019, p. 1009-1025. DOI: 10.1007/s10787-019-00649-7.

29 FEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO ESTADO DE MINAS GERAIS - FAEMG (MG). **Preço da própolis em alta no mercado**. Minas Gerais, 2014.

Disponível em:

<http://www.faemg.org.br/Noticia.aspx?Code=5620&ContentVersion=C&Show=all>.

Acesso em: 12 out. 2020.

30 OLIVEIRA, P. F.; LIMA, I. M. S.; MUNARI, C. C.; BASTOS, J. K.; SILVA FILHO, A. A.; TAVARES, D. C.. Comparative Evaluation of Antiproliferative Effects of Brazilian Green Propolis, Its Main Source *Baccharis dracunculifolia*, and Their Major Constituents Artepillin C and Baccharin. **Planta Medica**, v. 80, n. 6, 2014, p. 490-492. DOI: 10.1055/s-0034-1368298.

31 BASTOS, E. M. A. F.; SANTANA, R. A., CALAÇA-COSTA, A. G. F.; THIAGO, P. S.. Interaction between *Apis mellifera* L. and *Baccharis dracunculifolia* DC, that favours green propolis production in Minas Gerais. **Braz. J. Biol.**, São Carlos, v. 71, n. 3, 2011, p. 727-734. DOI: 10.1590/S1519-69842011000400018.

32 BANKOVA V. Recent trends and important developments in propolis research. **eCAM**, v. 2, 2005, p. 29-32.

33 TORETI, V. C.. **Estudo da influência da sazonalidade sobre algumas propriedades físico-químicas e biológicas da própolis de dois apiários do estado de São Paulo**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Universidade estadual de Campinas. Campinas, 2011.

34 MARTINI, D.; BARBOSA, G. F.; MATIAS, R.; MARQUES FILHO, W. C.; GARCIA, N. Z. T.. Seasonality on the antifungal potential of green propolis collected in Campo Grande - MS, Brazil. **Cienc. Rural**, Santa Maria, v. 47, n. 3, 2017, p.1-6. DOI: 10.1590/0103-8478cr20160312.

35 SIMONI, I. C.; AGUIAR, B.; NAVARRO, A. M. de A.; PARREIRA, R. M.; FERNANDES, M. J. B.; SAWAYA, A. C. H. F.; FÁVERO, O. A.. *In vitro* antiviral activity of propolis and *Baccharis* sp. extracts on animal herpesviruses. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, v. 85, 2018, p.1-7. DOI: 10.1590/1808-1657000972016.

36 BANKOVA V.; POPOVA M.; TRUSHEVA, B.. Propolis volatile compounds: chemical diversity and biological activity: a review. **Chemistry Central Journal**. v. 8, n. 28, 2014, p.1-8 . DOI: 10.1186/1752-153X-8-2.

37 SOUSA, J. P. B. de; JORGE, R. F.; LEITE, M. F.; FURTADO, N. A.J.C.; BASTOS, J. K.; FILHO, A. A.S.; QUEIROGA, C. L.; MAGALHÃES, P. M.; SOARES, A. E. E.. Seasonal ariation of the (E)-Nerolidol and other volatile compounds within ten different cultivated populations of *Baccharis dracunculifolia* D.C. (Asteraceae). **Journal of Essential Oil Research**, v. 21, n. 4, 2009, 308-314, DOI: 10.1080/10412905.2009.9700179

38 RODRIGUES, D. M.; SOUZA, M. C.; ARRUDA, C.; PEREIRA, R. A. S.; BASTOS, J. K.. The role of *Baccharis dracunculifolia* and its chemical profile on green propolis production by *Apis mellifera*. **Journal of Chemical Ecology**, v. 46, n. 2, 2020, p. 150-62. DOI: 10.1007/s10886-019-01141-w.

39 FRANÇA, M.. **Própolis verde mineira conquista mercado internacional**: Produzida a partir do alecrim-do-campo, a própolis tem despertado interesse por suas propriedades medicinais. Belo Horizonte, MG, 2019. Disponível em: http://www.emater.mg.gov.br/portal.do/site-noticias/propolis-verde-mineira-conquista-mercado-internacional/?flagweb=novosite_pagina_interna&id=24451. Acesso em: 1 nov. 2020.

40 FIGUEIREDO, F.; DIAS-SOUZA, M. V.; NASCIMENTO, E.; LIMA, L. R. P.. Physicochemical characterization and flavonoid contents of artisanal Brazilian green propolis. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. v. 7, 2015, p. 64-68.

41 PEREIRA, A. S.; SEIXAS, F. R. M. S.; AQUINO NETO, F. R.. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. **Química Nova**, São Paulo, v. 25, n. 2, 2002, p. 321-326. DOI: 10.1590/S0100-40422002000200021.

42 NAKAJIMA, Y.; SHIMAZAWA, M.; MISHIMA, S.; HARA, H. Water of própolis and its main constituents, caffeoylquinic acid derivatives, exert neuroprotective effects *via* antioxidante actions. **Elsevier**, v. 80, 2007, p. 370-377.

43 NUNES, D. D. G.. **Composição química e atividade biológica antimicrobiana e leishmanicida de extratos de própolis obtidos pelo método convencional ou por extração supercrítica**. 2019. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana) – Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2019.

44 MARUYAMA, H.; SUMITOU, Y.; SAKAMOTO, T.; ARAKI, Y.; HARA, H. Antihypertensive Effects of Flavonoids Isolated from Brazilian Green Propolis in Spontaneously Hypertensive Rats. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 7, 2009, p. 1244-1250. DOI: 10.1248/bpb.32.1244.

45 FERREIRA, J. M.; NEGRI, G.. Composição química e atividade biológica das própolis brasileiras: verde e vermelha. **ACTA Apicola Brasilica**, v. 6, n. 1, 2019, p. 06-15. DOI: 10.18378/aab.v6i1.4962.

46 PARK, Y. K.; IKEGAKI, M.. Preparation of Water and Ethanolic Extracts of Propolis and Evaluation of the Preparations. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 62, n. 11, 1998, p. 2230-2232. DOI: 10.1271/bbb.62.2230.

47 MORAES, C. S. **Estudo comparativo de diferentes extrações de Própolis dos grupos 12 e 13 e suas atividades biológicas**. 2007. Tese (Mestrado em Ciência de Alimentos) - Universidade estadual de Campinas. Campinas, 2007.

48 SOUSA, J. P.B.; FURTADO, N. A. J. C.; JORGE, R.; SOARES, A. E. E.; BASTOS, J. K.. Perfis físico-químico e cromatográfico de amostras de própolis produzidas nas microrregiões de Franca (SP) e Passos (MG), Brasil. **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa, v. 17, n. 1, 2007, p. 85-93. DOI: 10.1590/S0102-695X2007000100017.

49 PIRES, J. S.; TORRES, P. B.; SANTOS, D. Y .A. C. dos; CHOW, F. **Ensaio em microplaca de substâncias redutoras pelo método do *Folin-Ciocalteu* para extratos de algas**. Universidade de São Paulo, 2017, p. 1-5. ISBN 978-85-85658-70-0.

50 BERRETTA, A. A.; NASCIMENTO, A. P.; BUENO, P. C. P.; VAZ, M. M. de O. L. L.; MARCHETTI, J. M.. Propolis Standardized Extract (EPP-AF®), an Innovative Chemically and Biologically Reproducible Pharmaceutical Compound for Treating Wounds. **International Journal of Biological Sciences**, v. 8, n. 4, 2012, p. 512-521. DOI: 10.7150/ijbs.3641.

51 FELIPE, L. O.; BICAS, J. L. Terpenos, aromas e a química dos compostos naturais. **Química Nova na Escola**, São Paulo, v. 39, n 2, 2017, p. 120-130. DOI: 10.21577/0104-8899.20160068.

52 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, 2005, p. 85-92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ecam/neh055>.

53 NIERO, E. L. O. 2010. **Efeito de Ácico Cinâmico sobre melanócitos e células derivadas de melanoma humanos: avaliação do seu potencial antitumoral e de proteção contra danos celulares causados por radiação ultravioleta**. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade de São Paulo. São Paulo 2010.

- 54 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, 1994, p. 945-46. DOI: 10.1271/bbb.58.945.
- 55 MARUTA, H.; MESSERLI, S., DEMESTRE, M., OHTA, T.; HASHIMOTO, K.. Propolis Extracts: Two Distinct Propolis Extracts , Bio 30 from NZ and GPE from Brazil , Share a Common Biological Property : Blocking the Oncogenic PAK 1 Signaling to Suppress the Growth of NF Tumor Xenografts in Mice. 2015, p. 1-8.
- 56 OLIVEIRA, P. F.; MONTEIRO NETO, MOACIR A.B.; LEANDRO, L. F.; BASTOS, J. K.; SILVA FILHO; A. A.; TAVARES, D. C.. In Vivo Antigenotoxicity of Baccharin, an Important Constituent of *Baccharis dracunculifolia* DC (Asteraceae): ANTIGENOTOXICITY OF BACCHARIN. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 109, n. 1, 2011, p. 35-41. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2011.00680.x.
- 57 ZANG, T.; VERMA, K.; CHEN, M.; JIN, Y.; TRIPPIER, P.C.; PENNING, T. M.. Screening baccharin analogs as selective inhibitors against type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3). **Chemico-Biological Interactions**, v. 234, 2015, p. 339-348. Elsevier. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.12.015.
- 58 ENDO, S.; HU, D.; MATSUNAGA, T.; OTSUJI, Y.; EL-KABBANI, O.; KANDEEL, M.; IKARI, A.; HARA, A.; KITADE, Y.; TOYOOKA, N.. Synthesis of Non-Prenyl Analogues of Baccharin as Selective and Potent Inhibitors for Aldo-Keto Reductase 1C3. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 19, 2014, p. 5220–33. Elsevier. DOI: 10.1016/j.bmc.2014.08.007.
- 59 SILVA, G. C.. **Identificação de flavonoides, quantificação de isovitexina e avaliação das atividades antioxidante e fotoprotetora *in vitro* dos estratos metanólico e glicólico de *Passiflora coccínea* (AUBL.)**. 2012. Dissertação (Mestrado em Química Analítica). Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2012.
- 60 UEDA, T.; INDEN, M.; SHIRAI, K.; SEKINE, S.; MASAKI, Y.; KURITA, H.; ICHIHARA, K.; INUZUKA, T.; HOZUMI, I.. The Effects of Brazilian Green Propolis That Contains Flavonols against Mutant Copper-Zinc Superoxide Dismutase-Mediated Toxicity. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 2017, p. 1-11. DOI: 10.1038/s41598-017-03115-y.
- 61 SZLISZKA, E.; KUCHARSKA, A. Z.; SOKÓB-AWTOWSKA, A.; MERTAS, A.; CZUBA, Z.P.; KRÓL, W.. Chemical Composition and Anti-Inflammatory Effect of Ethanolic Extract of Brazilian Green Propolis on Activated J774A.1 Macrophages. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, 2013, p. 1-13. DOI: 10.1155/2013/976415.
- 62 SALOMAO K.; PEREIRA P. R. S.; CAMPOS L. C.; BORBA, C. M.; CABELLO, P. H.; MARCUCCI M. C.; CASTRO, S. L. de. Brazilian propolis: correlation between chemical composition and antimicrobial activity. **eCAM**, v. 5, 2008, p. 317-324.
- 63 MARCUCCI M. C., FERRERES F., GARCÍA-VIGUERA C., BANKOVA, V. S.; CASTRO, S. L. de; DANTAS, A. P.; VALENTE, P. H. M.; PAULINO, N.. Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities. **J Ethnopharmacol.** v. 74, 2001, p. 105-112.

64 FILHO, W. C. A.. **O papel do fator nuclear kappa B (NF- κ B) e do eixo IL-12/23-IFN- γ na ativação do sistema NADPH oxidase.** 2009. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo. São Paulo, 2008.

65 PAULINO, N.; ABREU, S. R. L.; UTO, Y.; KOYAMA, D.; NAGASAWA, H.; HORI, H.; DIRSCH, V. M.; VOLLMAR, A. M.; SCREMIN, A.; BRETZ, W. A.. Anti-Inflammatory Effects of a Bioavailable Compound, Artepillin C, in Brazilian Propolis. **European Journal of Pharmacology**, v. 587, n. 1-3, 2008, p. 296-301. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.02.067.

66 MAAROUFI, H.. LxxIxE-like Motif in Spike Protein of SARS-CoV-2 That Is Known to Recruit the Host PP2A-B56 Phosphatase Mimics Artepillin C, an Immunomodulator, of Brazilian Green Propolis. **Bioinformatics**, 2020, p. 1-16. DOI: 10.1101/2020.04.01.020941.