

Universidade Federal de Minas Gerais

Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família

**O USO DE PRÓPOLIS
NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS E OTORRINOLARINGOLÓGICAS
EM CRIANÇAS**

Marcos Antonio Dantas Franco

TEÓFILO OTONI/MINAS GERAIS

2011

Marcos Antonio Dantas Franco

**O USO DE PRÓPOLIS
NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS E OTORRINOLARINGOLÓGICAS
EM CRIANÇAS**

Trabalho de Conclusão de curso,
apresentado ao Curso de
Especialização em Atenção Básica
em Saúde da Família,
Universidade Federal de Minas
Gerais, para obtenção do
Certificado de Especialista.

Orientador: Prof. Eugênio Goulart

TEÓFILO OTONI/MINAS GERAIS

2011

Marcos Antonio Dantas Franco

**O USO DE PRÓPOLIS
NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS E OTORRINOLARINGOLÓGICAS
EM CRIANÇAS**

Trabalho de Conclusão de curso, apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do Certificado de Especialista.

Orientador: Prof. Eugênio Goulart

Banca Examinadora

Eugenio Marcos Goulart

Edson José Correia

Aprovada em Belo Horizonte em 05 de Novembro de 2011.

À minha querida esposa, Maria Edna, pelo carinho e estímulo.

À minha querida irmã, Dinalice, pelo incentivo e apoio em todas as etapas de minha vida.

Aos meus queridos filhos Rhaíza, Johann e Jhade, para que compartilhem do meu esforço, buscando o conhecimento para aplicá-lo com sabedoria.

À minha querida mãe, Herayde, e ao meu querido pai, Floro, *in memoriam*.

Agradeço:

Aos meus familiares que sempre me incentivaram em todos os momentos de minha formação,

Aos colegas médicos que me serviram de espelho para as minhas concretizações,

Aos tutorandos e orientadores do projeto ÁGORA-UFMG que me ajudaram a consolidar e ampliar o aprendizado,

Aos agentes de saúde, funcionários, dirigentes e profissionais das equipes de saúde de família e do hospital do município de Itaipé, Minas Gerais, que lutam comigo por um melhor serviço público de saúde,

Às comunidades de várias cidades, onde trabalhei, que me acolheram com tanto carinho.

A DEUS por mais esta oportunidade...

“O Tao é grandioso,

O céu é grandioso,

A terra é grandiosa,

E o ser humano também é grandioso.

O ser humano segue a terra,

A terra segue o céu,

O céu segue o Tao,

E o Tao segue a espontaneidade”.

Laozi

ABSTRACT

After extensive bibliographic search, checked through *in vitro* and *in vivo*, it proves the popularity of propolis throughout the ages. After thorough analysis of its components, about 300 substances, the most important are the flavonoids, phenolic acids and their esters, possessing antiviral properties, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, immunomodulatory, among others. It acts synergistically with antimicrobial drugs, without adverse reactions of relevance and can be used as an adjuvant in vaccines. Even with the few reports of the use of alcoholic extracts of propolis on otorhinolaryngologic and respiratory diseases in children, its great usefulness as complementary and preventive treatment, requiring better therapeutic clinical trials.

KEY WORDS: propolis and its components, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, imunomodulatory, antifungic, respiratories and otorhinolaryngologic diseases , children, complementary and preventive treatment.

RESUMO

Após extensa pesquisa bibliográfica, verificada através de trabalhos *in vitro* e *in vivo*, comprova-se a popularidade da própolis através dos tempos. Depois de análise minuciosa de seus componentes, cerca de 300 substâncias, os mais importantes são os flavonóides, ácidos fenólicos e seus ésteres, possuindo propriedades antivirais, antibacterianas, antifúngicas, antiinflamatórias, imunomoduladoras, entre outras. Sem reações adversas de relevância. Atua sinergicamente com as drogas antimicrobianas e pode ser utilizada como adjuvante em vacinas. Mesmo com os poucos relatos da utilização de extratos alcoólicos de própolis nas doenças respiratórias e otorrinolaringológicas em crianças, nota-se a sua grande utilidade como tratamento complementar e preventivo, carecendo de melhores ensaios clínicos terapêuticos.

PALAVRAS CHAVE: própolis e seus componentes, antiviral, antibacteriana, antifúngica, antiinflamatória, imunomoduladora, doenças respiratórias e otorrinolaringológicas, crianças, tratamento complementar e preventivo.

SUMÁRIO

	Página
INTRODUÇÃO-----	8
JUSTIFICATIVA-----	10
OBJETIVO GERAL-----	10
OBJETIVOS ESPECÍFICOS-----	10
METODOLOGIA-----	11
REFERENCIAL TEÓRICO-----	11
GENERALIDADES-----	11
ATIVIDADE ANTIBACTERIANA-----	13
ATIVIDADE ANTIMICÓTICA-----	15
ATIVIDADE ANTIVIRAL-----	15
ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA-----	16
ATIVIDADE IMUNOMODULADORA-----	17
USO CLÍNICO-----	18
COMENTÁRIOS-----	23
CONCLUSÃO-----	24
REFERÊNCIAS-----	25

O USO DE PRÓPOLIS NAS DOENÇAS RESPIRATÓRIAS E OTORRINOLARINGOLÓGICAS EM CRIANÇAS.

1-Introdução

Atualmente como médico da equipe de saúde de família Copasa-Brejaúba no município de Itaipé-MG, tendo verificado uma alta incidência de crianças acometidas de doenças respiratórias e otorrinolaringológicas, comecei a refletir a importância de se tentar proteger a população infantil com medidas adequadas. Entretanto era preciso imbuir às autoridades públicas e correlatas de meios que fossem universais e de fácil praticabilidade. Neste raciocínio percebi que a cultura popular tem se beneficiado do conhecimento de antigas civilizações e de seu próprio conhecimento para se ampliar a intervenção alternativa em várias áreas. No nosso país grande parte da população encontra na diversidade de produtos naturais uma fonte alternativa de medicação, mas ainda existe uma grande lacuna entre a oferta destes medicamentos e poucas pesquisas concernentes. Carecemos ainda de um melhor entendimento científico dos diversos produtos para podermos integrá-los à saúde pública.

Acrescentando que o processo de crescimento e desenvolvimento das crianças no Brasil tem sido acompanhado de diversas políticas de saúde destinadas a sustentar, melhorar e acompanhar esta etapa de vida, como a intensificação de imunizações, a implementação de melhores cuidados alimentares, programas de cuidados através do Programa de Saúde da Família e outros (CADERNOS BÁSICOS DE SAÚDE SUS, 2011). O Ministério da Saúde brasileiro programa diversas novidades nas políticas públicas de saúde que começam a incorporar procedimentos da medicina popular, por exemplo, as plantas medicinais, e a associar práticas de medicina complementares, por exemplo, Acupuntura e Homeopatia, destinadas à tentativa de se ampliar o cuidado e a prevenir um maior número de doenças. (PNPIC-SUS, 2006)

Paralelamente, as universidades públicas desenvolvem projetos conjuntamente com o governo federal para dar suporte aos programas associado às comunidades. O Projeto Universidade Aberta do Sistema Único de Saúde (UNA-SUS) amplia os horizontes, principalmente com o Curso de Especialização em Saúde da Família ministrado pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), criando espaço e condições para a realização de trabalhos científicos voltados para o entrosamento saúde/família/área adstrita, propiciando melhor aproveitamento, pesquisas e estudos (AGUIAR, 2010).

As práticas cotidianas de intervenção dos profissionais de saúde em nosso meio apontam para um crescente número de doenças respiratórias e otorrinolaringológicas em crianças, principalmente durante o outono-inverno, decorrentes das adversidades enfrentadas pela população infantil, e das circunstâncias vividas, acrescida de uma defesa imunológica inadequada, distúrbios genéticos associados e vulnerabilidade nos aspectos relacionados a questões culturais, sociais, econômicas, entre outros. A reflexão nunca pode fazer com que deixemos de pensar que poderemos acrescentar outros instrumentos, nesta arte de cuidar de uma população indefesa e carente, principalmente durante a infância. Assim as probabilidades de se captar um procedimento da sabedoria popular e a incorporá-lo na prática oficial não são destoantes do contexto em que vivemos na saúde pública brasileira atual, principalmente sabendo que poderá estar amparado pela literatura científica nacional e internacional.

O vivenciar como médico do programa de saúde da família propicia a percepção de que diante do grande número de doenças respiratórias e otorrinolaringológicas que acometem principalmente as crianças, tais como pneumonias, faringites, amigdalites, otites, bronquites, asma e outras, desenvolve-se paralelamente uma grande utilização da própolis pela população, como tratamento coadjuvante, como tratamento alternativo e também como preventivo.

Os antigos egípcios usavam a própolis para embalsamar o corpo de faraós. Várias civilizações, como China, Índia, Grécia, Roma antiga e Pérsia, citam os diversos usos de própolis. Registros europeus da idade média descrevem medicamentos à base de própolis para tratamento de infecções de gargantas e distúrbios dentários (FERRO, 2006)

Nos aspecto econômico, o Brasil se sobressai diante de grandes produtores de própolis, tais como China, Estados Unidos da América (USA), Austrália, sendo o Japão, um dos principais importadores, usando-a notadamente como complemento alimentar, e realizando inúmeras pesquisas com seus constituintes. (FERRO, 2006)

Inúmeros pesquisadores brasileiros e de outros países se inclinam para um melhor estudo sobre a própolis, com publicações de suas pesquisas sobre seus vários aspectos, principalmente no campo imunológico, sendo também o meu interesse de se fazer um estudo e de se utilizar as condições propícias do presente trabalho para uma revisão da literatura.

2-Justificativa

Este trabalho tem como justificativa analisar o uso de própolis nas doenças respiratórias e otorrinolaringológicas em crianças, para se verificar as diversas ações deste produto de grande uso na medicina popular.

Destaca-se a importância de um melhor aproveitamento das informações para um melhor uso na terapêutica e prevenção.

Os conhecimentos que fornecem subsídios para se cuidar das crianças incluem o entendimento de suas necessidades básicas, bem como adaptações e mudanças que ocorrem neste período, que apresentam dimensões biológicas, psicológicas, sociais, culturais e espirituais. Ao se cuidar das crianças devem-se focar ações na doença, mas priorizando a promoção, manutenção e recuperação da saúde favorecendo uma assistência qualificada.

Cumprir observar a relevância deste estudo unindo pesquisa e sabedoria popular, proporcionando e fundamentando as reflexões e permitindo compartilhar o conhecimento para posteriormente ser aplicado na melhoria do processo de cuidar da saúde das crianças.

3- Objetivos

GERAL:

Analisar os diversos usos e indicações de própolis nas doenças respiratórias e otorrinolaringológicas em crianças.

ESPECÍFICOS:

- Registrar a composição da própolis, dos seus diversos tipos e as ações de seus constituintes.
- Descrever as diversas indicações de própolis nas patologias respiratórias e otorrinolaringológicas em crianças à luz dos referenciais teóricos.
- Discutir os diversos fatores relacionados ao risco do uso de própolis em crianças, tais como reações adversas e interações medicamentosas.

4- Metodologia

Realizou-se uma revisão da literatura, narrativa, através de pesquisas nos bancos de dados tais como Lilacs, Medline, Cochrane, Scielo e outros. Foram consideradas todas as abordagens metodológicas dos autores pesquisados, em artigos, livros, dissertações, monografias, teses e outros, publicados de 1975 até 2010 em língua portuguesa ou inglesa.

5- Referencial teórico

Generalidades

A própolis é um termo genérico que se denomina um produto processado pelas abelhas, constituído de resinas de diferentes partes das plantas de varias espécies, como brotos, botões florais e exsudatos, misturados a secreções do organismo do inseto, principalmente salivar, dando origem a um material de coloração, consistência, sabor e aroma variados de acordo com sua origem botânica. É usada como selante e esterilizador das colméias, protegendo-as de insetos, microorganismos e agentes climáticos. (GHISALBERTI, 1979; FERRO, 2006).

Segundo a Wikipédia, a enciclopédia livre, a palavra própolis vem do grego (“pro” = em favor de associada a “polis” = cidades), ou seja, em defesa (muros) da cidade (colméia).

Existem vários tipos de própolis, de acordo com a origem botânica, sendo que as fontes vegetais mais importantes no Brasil são as das espécies *Araucaria angustifolia* (pinheiro do Paraná), *Eucalyptus citriodora* (eucalipto) e a *Baccharis dracunculifolia* (vassourinha ou alecrim do campo). Esta em especial, é o principal constituinte da própolis brasileira produzida no cerrado, conhecida internacionalmente como própolis verde (*Green própolis*) (SFORCIN, 2009). Este tipo de própolis possui uma coloração característica que é utilizada pelos japoneses para sua rápida identificação no processo de comercialização. A própolis verde tem alto teor de terpenóides e muitos compostos químicos diferentes, usados no Japão na alimentação e na prevenção de várias doenças, inclusive o câncer. (BANKOVA e MARCUCCI, 1999 e PARK *et al.*, 2004)

De acordo com Degmar Ferro (2006, p.320):

[...] a própolis bruta encontra-se no estado sólido, sendo dura a 15°C e maleável a partir dos 30°C. Suas propriedades físicas, como cor, odor, e faixa de fusão (60°C a 70°C) variam de uma amostra para outra. A solubilidade de uma substância está diretamente relacionada com a natureza do solvente. Testes indicam que a própolis se dissolve bem em solventes com polaridades intermediárias, como álcool, éter, acetona e diclorometano, sendo insolúvel em solventes apolares, como hexano e tetracloreto de carbono.

A própolis sob a forma de extratos é preparada em solução aquosa e solução alcoólica, a partir da própolis in natura. A preparação de extrato etanólico, segundo Park e colaboradores (1998) foi a que produziu melhores efeitos farmacológicos.

A preparação de extratos contendo 5, 10, 20 e 30% de própolis em álcool 96°, por turboextração, durante 15 minutos e por maceração, durante 42 dias, foi realizado a fim de se determinar a otimização do processo extrativo de própolis. Os resultados demonstraram que o melhor procedimento foi por turboextração, quando os percentuais da própolis são menores e quando utilizado a maior concentração, 30%, o melhor rendimento acontece no processo. (FRANCO e BUENO, 1999).

A própolis possui enorme importância medicinal e econômica, sendo comercializada em várias preparações farmacêuticas e cosméticas, tais como: comprimidos, pastilhas, dentifrícios, loções, cremes faciais, tinturas, pomadas, etc. (BANKOVA et al., 2000; PARK et al., 2002).

Geralmente a própolis coletada na colméia está constituída por:

- Resinas e bálsamos, 50 a 60 %.
- Ceras, 30 a 40 %.
- Pólen, 5 %.
- Mesclas mecânicas
- Substâncias minerais e oligoelementos.
- Vitaminas em pequenas proporções.

Em Degmar Ferro (Fitoterapia – conceitos clínicos, 2006, p.320), é relatado:

[...] pelo menos 300 compostos diferentes foram identificados até agora na própolis. Grande conteúdo em enzimas (amilases, catepsinas, lípases, tripsinas, estepsinas), 38 tipos de flavonóides (galangina, Kaempferol, quercetina, pinocembrina, artepean e crisina), minerais (ferro e zinco os mais comuns), vitaminas (complexo B, vitaminas C, E e pró-vitamina A), resinas e bálsamos vegetais (50%), gamaglobulinas, óleo essencial 10%, pólen 5%, hidroquinona, ácido cafeico e seus ésteres, aminoácidos (arginine e proline) etc.

Degmar Ferro (2006) relata que os flavonóides, dentre tantos constituintes da própolis, são os que mais contribuem para a sua ação geral: catálise do transporte de elétrons, varredura de radicais livres, afinidade com polímeros biológicos, inibição de vários sistemas enzimáticos que podem trazer patologias, efeito antioxidativo intra-hepático.

Os ácidos aromáticos e seus ésteres provêm dos exsudatos das seivas vegetais, e muitos dos seus componentes tem demonstrado propriedades antifúngicas e antibacterianas (ácido benzóico, ácido ferúlico, ácido cafeico), fitoinibidora ou antigerminativa (ac. benzóico e ácido cumárico), ação hemostática ou coagulante (ácido ferúlico).

Os terpenóides e outros compostos provêm dos exsudatos vegetais. Os terpenóides têm um forte odor aromático. São em boa parte os responsáveis pelo cheiro característico da Própolis, ademais se lhe atribuem propriedades antimicóticas e anestésicas.

Por isso, dentre as inúmeras utilizações farmacológicas, destacam-se as atividades antibacteriana, antifúngica, antiviral, antiinflamatória, cicatrizante, imunomoduladora, anestésica, etc (MAHMOUD LOUTFY, 2006).

Atividade antibacteriana

Na Argentina, pesquisas com a própolis demonstraram atividade microbiológica contra bactérias gram-positivas, principalmente *Streptococcus pyogenes* (NIEVA MORENO *et al.*, 1999).

Mirzoeva *et al.* (1997) observaram que o efeito antibacteriano da própolis era efetivo contra bactérias gram-positivas e algumas bactérias gram-negativas. Afirmaram que o efeito seria na permeabilidade e potencial da membrana das bactérias, contribuindo para sua ação citotóxica e também inibindo a motilidade bacteriana através da interação com os derivados do ácido cinâmico e flavonóides, bem como do sinergismo entre seus componentes.

Kedzia e Holderna, em 1986 e Lu *et al.* (2005) demonstraram forte ação redutora da própolis sobre *Staphylococcus aureus*; Grange e Davey, em 1990, demonstraram forte inibição da própolis sobre *Mycobacterium tuberculosis*; Simuth *et al.*, em 1986, demonstraram forte inibição da própolis sobre *Escherichia coli* e outras bactérias.

Kosalec *et al.* (2005) comprovaram a resolutividade da própolis, na Croácia, contra *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *P. aeruginosa*.

Boyanova *et al.* (2006), demonstraram a efetividade da própolis da Bulgária contra patógenos da cavidade oral de diferentes gêneros e principalmente contra *Clostridium* e *Bacteróides*.

Speciale *et al.* (2006), na Universidade de Catania – Itália, testaram a combinação de alguns antibióticos betalactâmicos, macrolídeos e fluoroquinolonas associado ao extrato de própolis *in vitro* contra bactérias responsáveis por infecções respiratórias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Streptococcus pyogenes*) e demonstraram claro sinergismo, favorecendo a terapia antibacteriana.

Lozina *et al.* (2010), avaliaram a eficácia de uma formulação de própolis argentina para o tratamento tópico de otite externa canina. Fizeram um ensaio clínico duplo cego, randomizado, controlado, em 48 cães com sintomas de otite externa, usando a preparação e o placebo, administrados em ambos os canais das orelhas, duas vezes por dia, durante 14 dias. Ao longo do estudo, os cães foram submetidos a exame físico e à análise microbiológica de exsudatos auriculares. Os microorganismos mais frequentes isolados em meios de cultura foram: *Malassezia pachydermatis* (54,2%), *Staphylococcus aureus* (43,8%), *Staphylococcus coagulase-negativo* (25%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,8%), entre outros. A preparação da própolis apresentou atividade antimicrobiana contra a maioria dos microorganismos isolados de amostras do grupo de tratamento, sendo que os do grupo-controle não se recuperaram da doença infecciosa auricular, e não foram observados efeitos adversos à própolis. Os cães tratados com própolis obtiveram melhora significativa dos parâmetros clínicos.

Atividade antimicótica

As propriedades antimicóticas da própolis têm sido descritas por diversos e numerosos autores, atribuindo-se aos sesquiterpenos, sobretudo ao bisabolol e flavonóides, especialmente a pinocembrina como principais compostos responsáveis por esta atividade. A própolis também tem demonstrado excelentes atividades fungicidas e fungistáticas em testes *in vitro* contra leveduras identificadas como causadores de onicomicoses (Oliveira et al., 2006).

Holderna e Kedzia (1987) obtiveram ação redutora da própolis sobre *Candida albicans*. Ota et al. (2001), mostraram redução do número de colônias de várias espécies de Cândia em contacto com extrato alcoólico de própolis.

Fernandes et al. (2007) avaliaram o efeito inibitório de extrato de própolis contra o crescimento do fungo *Cryptococcus neoformans*, considerando-o como fungicida.

Atividade antiviral

A atividade antiviral da própolis ocupa um lugar de destaque. Segundo Assis (1989) foi demonstrado que a série de componentes de natureza flavonóide revela uma atividade antiviral bem definida. Szmeja et al.(1989), em ensaio terapêutico provaram efetividade dos flavonóides contra infecções por Rhinovirus. Nolkemper et al.(2010), conseguiram demonstrar efeito inibitório alto de extrato de própolis contra herpes simples tipo dois em ensaio *in vitro*.

Schnitzler et al. (2010) concluíram que extratos de própolis exibiam altos níveis de atividade antiviral contra herpes vírus tipo um. Entre seus componentes analisados apenas galangina e crisina teriam alguma atividade antiviral. Entretanto, os extratos contendo muitos componentes diferentes exibiam maiores efeitos antiherpéticos bem como maiores índices de seletividade do que seus constituintes isolados.

Serkedjjeva et al., 1992, obtiveram mortalidade reduzida ao se testar o uso de alguns constituintes da própolis em ratos com gripe influenza”.

Shimizu et al. (2008), em ratos, comprovaram eficácia da própolis em melhorar os sintomas da influenza.

Atividade antiinflamatória

Considerando que a própolis é uma mistura complexa, interações sinérgicas entre seus componentes podem ser consideradas como um importante fator na sua atividade antiinflamatória (SFORCIN, 2009).

Khayyal *et al.* (1993), em várias pesquisas realizadas em ratos demonstraram efeitos antiinflamatórios da própolis, capaz de liberar das células vários mediadores da inflamação e inibição da síntese eicosanóide. Tani *et al.* (2010), investigaram pacientes com rinite alérgica e propuseram que o extrato de própolis induz a supressão da liberação de leucotrienos de leucócitos periféricos. Os eicosanóides são metabólitos do ácido aracônico, fosfolípido das membranas celulares, que são liberados através da ação de certas enzimas. As enzimas ciclooxigenases dão origem as prostaglandinas e tromboxanos e as enzimas lipoxigenases dão origem aos leucotrienos. Os eicosanóides se unem aos receptores de vários tipos celulares e podem mediar virtualmente cada passo da inflamação (ROBBINS, 2005).

Um dos mecanismos de ação deste produto na inflamação pode relacionar-se com a inibição da enzima hidrofolato-redutase, possivelmente mediante o ácido cafeico da própolis (STREHL, 1994 *apud* FARRE, 2004, p26).

Song *et al.* (2002) examinando efeitos de extrato alcoólico de própolis em células *in vitro* verificaram que a própolis inibia a produção de óxido nítrico (NO) e a expressão da enzima óxido nítrico sintetase (NOS) induzida por lipopolissacaride (LPS) e interferon gama (IFN gama). Nakajima *et al.* (2006), em ratos, demonstraram que o efeito antiinflamatório produzido era via inibição da produção de óxido nítrico. O óxido nítrico (NO), gás solúvel produzido pelas células endoteliais, sintetizado a partir da l-arginina pela enzima óxido nítrico sintetase (NOS), é um mediador da inflamação que causa vasodilatação, reduz a agregação e adesão plaquetárias, inibe varias facetas da inflamação induzidas pelos mastócitos e funciona com um regulador endógeno do recrutamento leucocitário. O NO e seus derivados são também microbicidas (ROBBINS, 2005).

A produção de NO é um importante mecanismo microbicida por inibir a síntese de DNA, a respiração mitocondrial e o transporte ativo na membrana de fungos e bactérias (SFORCIN, 2009).

Atividade Imunomoduladora

Como estimulante da imunidade, a própolis melhora a fagocitose e a produção de anticorpos, independente da estação climática e da origem geográfica, contra vários tipos de infecção, segundo Sforcin *et al.* (2005).

Bratter *et al.* (1999) demonstraram em ensaio clínico que a própolis aumenta a capacidade de modulação das citocinas aumentando a reatividade imune sem efeitos indesejáveis. Citocinas são proteínas produzidas por vários tipos celulares (principalmente linfócitos e macrófagos ativados), que modulam a função de outros tipos celulares. (ROBBINS, 2005).

Em 2002, Sforcin *et al.* demonstraram em culturas de células de baço de ratos, aumento na produção de IFN-gama. O interferon gama (IFN-gama), é uma citocina produzida por Linfócitos T (CD4+) e por células Natural Killer (células NK) e é sinérgico ao interferon alfa e ao interferon beta na atividade antiviral. Um aspecto importante do IFN-gama é de atuar como imunomodulador, aumentando a ação de neutrófilos, monócitos/macrófagos e células NK e também aumentando a imunidade humoral e celular. (FORTES, 2007).

A própolis atua como dessensibilizante nas alergias, tanto respiratória como dermatológicas e digestórias. (FERRO, 2006).

Castillo *et al.* (1991) estudaram a influência de própolis sobre o sistema imunológico em ratos. O resultado foi que a própolis estimula a formação de anticorpos, quando se administra por via oral e endovenosa, melhorando a ação estimuladora com a reinoculação.

Fisher *et al.* (2007), inoculando vacinas inativadas contra herpes vírus (HV) em ratos, associaram como coadjuvante extrato de própolis verde e verificaram um grande aumento de animais protegidos contra doses letais de HV.

Em 1995, Bankova *et al.* indicaram que a própolis diminui a atividade funcional de C₃, interferindo assim na ação do sistema de complemento. O sistema de complemento consiste de 20 proteínas e os produtos de sua clivagem, encontradas principalmente no plasma

que causam um aumento da permeabilidade vascular, quimiotaxia e opsonização. O sistema atua tanto na imunidade natural quanto na adquirida contra agentes microbianos. No processo de ativação do complemento, forma-se uma reação em cascata, formando-se várias enzimas proteolíticas, quando são elaborados vários de seus componentes e numerados de C₁ a C₉. A etapa crítica é a ativação do terceiro e mais abundante componente, C₃. (ROBBINS, 2005).

Em 2002, Volpert e Elstner afirmaram que o sistema de enzimas mieloperoxidase e NADPH oxidase era inibido pelos extratos de própolis. Em 2008, Missima e Sforcin verificaram que a própolis tinha efeito imunomodulador, principalmente aumentando a produção de H₂O₂ por macrófagos obtidos de ratos. A destruição de microrganismos pela fagocitose nas células depende em grande parte por mecanismos dependentes de Oxigênio. Nos lisossomos de neutrófilos e macrófagos através do sistema da enzima NADPH oxidase gera-se H₂O₂ e na presença do anion Cl e da enzima mieloperoxidase, converte-se o H₂O₂ em hipocloreto (HOCl), potente agente antimicrobiano agindo pela halogenação. (ROBBINS, 2005).

Uso Clínico

As valiosas propriedades terapêuticas da própolis têm sido utilizadas na elaboração de formulações com uma grande aplicabilidade e resultados positivos nos tratamentos de afecções respiratórias. Usada fundamentalmente em gotas, xaropes, homogêneos, cápsulas, tabletes e aerossóis em forma de spray, entre outras que são empregados em processos que afetam o ouvido, o nariz, e a laringe, especialmente por via local. E em outros casos combinado com o uso interno, em particular nas faringites, rinofaringites, laringites, rinites, sinusites, e em afecções broncopulmonares como a asma bronquial, bronquites e tuberculose, onde a própolis apresenta-se como um excelente complemento terapêutico. (LUSTOSA, 2008).

A forma de posologia mais usada é a tintura alcoólica a 20%, a dose usual é meia a uma gota por kg por dia, dividida em três tomadas. (FERRO, 2006)

O tratamento da monilíase oral dos lactentes foi experimentada por Vasilev *et al.* (1975) que aplicavam uma formulação à base de extrato alcoólico de própolis a 30% em 40 crianças de ambos os sexos entre sete a 15 dias de idade, três vezes ao dia e meia hora antes das mamadas. Já desde o primeiro ou o segundo dia, as regiões afetadas da mucosa começaram a diminuir na superfície e a melhora clínica se concluía em quatro a cinco dias. As

crianças se acalmaram, o sono se normalizou, o tratamento se desenvolveu com facilidades, o nervosismo e o choro cessaram e as crianças aumentaram de peso. O tratamento terminou definitivamente, sem que dentro dos seguintes três a quatro meses de observação aparecesse alguma recidiva. Comparativamente a melhora das lesões dos pacientes de outro grupo integrado por 35 crianças, a quem se administrou a medicação clássica, durou de 10 a 15 dias com freqüentes recidivas após.

Sarnet *et al.* (2007) mostraram em estudo clínico na Harvard School of Dental Medicine (USA) que a própolis era efetiva em diminuir as recorrências e melhorava a qualidade de vida em pacientes que sofriam de estomatite aftosa recorrente.

Segundo Roberto Veronese (2000), Bandera *et al.* (1991) estudaram 80 pacientes de diferentes sexos, compreendidos entre as idades de um a 14 anos classificados como asmáticos. Tratou-se com uma solução de própolis, gotas orais a 4%, dose de dois mg/kg/dia, divididos em duas subdoses. Comparou-se com um grupo controle com iguais características, os quais tinham tratamento apenas convencional (broncodilatadores, anti-histamínico, cromoglicato dissódico, imunoterapia). Durante um ano, foram avaliados com os parâmetros de freqüência e intensidade da crise aguda de asma bronquial. A terapêutica no grupo com tratamento convencional associado com própolis evidenciou resultados satisfatórios em mais de 75% dos casos em relação ao grupo controle.

Khayyal *et al.* (2003) relataram os benefícios e efetividade de extratos de própolis como tratamento adjuvante em pacientes asmáticos, diminuindo a incidência e severidade dos ataques noturnos e melhorando a capacidade ventilatória. Os pacientes com asma leve e moderada foram divididos em dois grupos, um usando teofilina como terapia de controle e extrato de própolis e o outro grupo usando teofilina como terapia de controle e placebo, seguidos durante dois meses em estudo clínico comparativo, acrescidos de testes de função pulmonares e parâmetros imunológicos (várias citocinas e eicosanóides). Nos pacientes que receberam própolis: o número de ataques noturnos diminuiu de 2,5 ataques por semana para apenas um; houve sensível melhoria nos testes de funções pulmonares; houve diminuição dos valores iniciais de citocinas pró-inflamatórias [fator de necrose tumoral (TNF-alfa), interleucina seis (IL6), interleucina oito (IL8)] e aumento de três vezes da “protetiva” citocina dez (IL10); houve diminuição dos níveis iniciais de prostaglandinas e leucotrienos. Os pacientes que usaram a preparação placebo não mostraram nenhuma significativa melhora nas funções ventilatórias ou no nível dos mediadores. Mas este trabalho, que comprova a

influência da própolis em asmáticos, usou pacientes na faixa etária de 19 a 52 anos. Mesmo assim, cumpre observar a excelente metodologia aplicada.

Razon *et al.* (1991) avaliaram a efetividade da própolis no tratamento das infecções respiratórias recorrentes em crianças, menores e maiores de dois anos, em um estudo duplo cego em um período de dois a três meses. Administrou-se própolis em forma de caramelos (1-2 mg/kg de peso corporal por dia) a 50% dos pacientes e placebo ao restante. Avaliaram-se diferentes parâmetros clínicos e imunológicos. Observou-se uma diminuição significativa no número de episódios febris e no total de dias de duração, assim como na prescrição de antibióticos no grupo menor de dois anos. As crianças que apresentavam diminuição dos parâmetros de avaliação que medem a imunidade celular melhoraram significativamente com o uso da própolis.

De los Reyes *et al.* (1991) realizaram estudos em 60 crianças com transtornos na imunidade, com síndromes respiratórias alta e baixa de repetição no período de 1987 a 1990. O diagnóstico realizou-se clinicamente, como por quantificação de imunoglobulinas séricas. Utilizaram as variáveis: sexo, idade, caráter e intensidade da imunodepressão e patologia referida. Administrou-se terapia com própolis em forma de gotas orais calculadas a cinco mg/kg de peso/ dose/ dia. Ao grupo controle aplicou-se apenas terapia convencional. Em relação ao grupo controle, os catalogados como síndrome de imunodepressão humoral e síndrome respiratória alta melhoraram em 94% dos casos; síndrome de imunodepressão humoral e síndrome respiratória baixa em 82%. Os imunodeprimidos celulares e síndrome respiratória alta melhoraram em 93%, e imunodeprimidos celulares e síndrome respiratória baixa em 81%.

Crisan *et al.* (1995), em ensaio clínico controlado, estudaram a ação de um extrato de própolis, administrado em crianças escolares e pré-escolares durante todo o inverno de 1994-1995. A monitorização dos subgrupos investigados era por observação clínica do estado de saúde, registrando a incidência de sintomas característicos de rinofaringites agudas ou crônicas, bem como de exames laboratoriais periódicos para detecção e caracterização dos agentes etiológicos. A análise das informações mostrou uma queda do número de casos, e em algumas crianças, com supressão da flora viral-microbiana patológica das vias aéreas superiores. Estes resultados positivos fizeram com que propusessem a administração da preparação como medicação adjuvante.

Cohen *et al.* (2004) avaliaram a efetividade e segurança de uma preparação contendo echinacea, própolis e vitamina C, na prevenção de infecções do trato respiratório em crianças, durante 12 semanas de inverno, em Israel. O estudo foi randomizado, multicêntrico, placebo controlado, duplo cego e realizado em 430 crianças, de um a cinco anos de idade. A preparação consistia de echinacea a 50 mg/ml, própolis a 50 mg/ml, e vitamina C a 10 mg/ml. As crianças de um a três anos recebiam 5,0 ml da preparação ou placebo duas vezes ao dia e as crianças de quatro a cinco anos recebiam 7,5 ml. Sendo que 328 crianças completaram o estudo. No grupo que usou a preparação (160 crianças) em comparação com o grupo placebo (168 crianças) houve acentuada redução de episódios de enfermidades no total (55% de redução), redução do número de episódios de doenças por criança (50% de redução), redução do número de dias com febre por crianças (62% de redução). Houve também uma significativa redução da duração dos episódios das enfermidades. Reações adversas foram raras, de pequena intensidade e transitórias. Concluindo-se que foi observado um efeito preventivo na incidência de infecções do trato respiratório em crianças do produto acima relatado.

Vila Morales *et al.* (2009) analisaram os resultados obtidos ao se aplicar própolis como tratamento da parotidite crônica bacteriana recorrente em crianças. Estas na fase aguda eram medicadas com antibióticos e assim que o quadro cedia, a própolis era usada como agente terapêutico complementar e profilático. O estudo foi realizado em 12 pacientes pediátricos, administrando-se 10 gotas do extrato a 10%, realizando-se “bochechadas” por 2 minutos seguidos por deglutição, uma vez ao dia, durante um mês, repetindo-se o ciclo a cada dois meses. As crianças foram monitoradas por seis meses. A amostra foi dividida em dois grupos de idades: de 18 meses a cinco anos (58,3%) e maiores de cinco até 12 anos (41,7%). Os do sexo masculino constituíram em 41,7 % da amostra. Segundo a gravidade da enfermidade foram divididos em graves (33,3%), moderados (58,3%), e leves (8,4%). Os pacientes ficaram curados em 75% dos casos e melhorados em 25%. O uso da própolis foi eficaz no tratamento diminuindo o uso de antibióticos convencionais.

Marchisio *et al.* (2010), em ensaio controlado, duplo-cego, randomizado, pesquisaram a efetividade de uma solução de própolis e zinco em prevenir otite média aguda recorrente em 122 crianças, com história documentada de vários episódios, idade de um a cinco anos, durante três meses. A morbidade relatada e casos afins eram checados de quatro em quatro semanas. Otite média aguda (OMA) foi diagnosticada em 31 (50,8%) em crianças usando complementarmente uma suspensão de própolis e zinco e em 43 (70,5%) crianças do grupo controle (apenas medicação convencional). O número de episódios de OMA por

criança/mês foi $0,23 \pm 0,26$ no grupo de própolis e zinco e de $0,34 \pm 0,29$ no grupo controle (redução 32,0%, $p=0,03$). Concluíram que a administração da solução reduziu o risco de novos episódios e os intercurtos de antibióticos em relação ao grupo controle, sem nenhum problema de segurança ou tolerabilidade, e com um bom grau de satisfação dos pais.

Carr e Nahata (2006), em artigo de revisão, pesquisando até junho de 2005, encontraram seis ensaios clínicos usando fitoterápicos e nove ensaios usando outras terapias. Todos os artigos foram criticamente avaliados pela adesão aos padrões de eficácia e segurança das pesquisas. Concluíram que as informações dos trabalhos científicos publicados até aquela data eram geralmente inadequadas para se dar suporte aos tratamentos complementares e alternativos para a prevenção e tratamento de infecções do trato respiratório superior em crianças.

A própolis não apresenta contra indicações em seres humanos desde que ministrada em quantidade correta. Em seu livro, Sforcin (2009) relatou que se administrou própolis em longo prazo em ratos, durante 30, 60 e 90 dias, fazendo exames seriados e não se encontrou alterações significativas nas concentrações de triglicérides, colesterol, transaminases e desidrogenase láctica, sugerindo ausência de efeitos colaterais. Concomitantemente, não houve alteração no peso dos animais.

São raríssimas as reações adversas para o uso da própolis documentadas na literatura mundial, e o produto é considerado como um agente muito benéfico para a saúde. Alguns pacientes podem apresentar alergia ou hipersensibilização tardia. Pacientes alérgicos a picada de abelhas podem ter chance de ter alergia (FERRO, 2006). A própolis tem sido implicada em alguns casos de insuficiência renal aguda (YI JUNG LI, 2005).

6- Comentários

Após exaustiva procura em artigos e pesquisas sobre a própolis, consegui escolher alguns trabalhos que se relacionavam ao tema proposto. Mesmo assim, foram escolhidos aqueles que tinham uma metodologia adequada e contribuía para o desenvolvimento do assunto. As evidências apresentadas eram sempre corroboradas em outros trabalhos e nos livros dedicados ou que tinham matérias pertinentes. As pesquisas sobre os constituintes da própolis encontram-se em fase avançada, embora ainda tenhamos muitas lacunas sobre alguns componentes. Mas as ações principais foram delineadas acima. As propriedades da própolis foram elucidadas em tópicos discriminados, com o pressuposto de se enfatizar aquelas imbuídas do papel que representam no combate às doenças respiratórias e otorrinolaringológicas mais comuns em crianças. Destacamos, portanto, a atividade antimicrobiana, a atividade antiviral, a atividade antifúngica, a atividade antiinflamatória e a atividade imunomoduladora. Nestes tópicos citamos alguns trabalhos que exprimiram a pretendida abordagem, sem pretensão de se esgotar o assunto, pois a literatura é vasta em cada um deles. Considero muito importante a correlação do uso da própolis como imunomoduladora, já que várias pesquisas demonstraram o efeito sobre as citocinas, a produção de anticorpos, a imunidade humoral, a imunidade celular, a produção de interferons, as células fagocitárias, entre outros. Encontrei muitas outras propriedades de grande valor, mas que não faziam parte do escopo do tema pretendido e, portanto, não foram mencionadas e/ou desenvolvidas. Posteriormente em um tópico que considero principal discorri sobre ensaios clínicos que utilizaram a própolis em diversas doenças respiratórias e otorrinolaringológicas em crianças. Não foi o nosso intuito discursar sobre as diversas doenças citadas, mas somente verificar se haveriam trabalhos e/ou ensaios clínicos que abordassem e utilizassem os extratos de uma maneira científica na prática clínica que ora se nos apresenta. Apesar de poucos trabalhos existirem sobre o tema, considero-os valiosos, principalmente aqueles que utilizaram os extratos de maneira preventiva. Todos eles afirmaram que o uso da própolis deveria ser adjuvante, sem desmerecer o grande avanço obtido pela medicina tradicional no tratamento das doenças citadas.

7- Conclusão

A própolis, um produto natural, tem mantido sua popularidade por um longo período. Através de inúmeras pesquisas, *in vitro* e *in vivo*, os pesquisadores conseguiram descobrir parcialmente que suas propriedades farmacológicas se devem principalmente aos flavonóides, ácidos fenólicos e seus ésteres, diterpenos, entre outros. Seus componentes têm efeitos múltiplos em bactérias, fungos e vírus; Têm efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores. Não apresenta reações colaterais e adversas importantes. Pode ser associada a drogas antimicrobianas, atuando sinergicamente. Pode ser utilizada como adjuvante em vacinas. Propriedades estas fundamentais para serem utilizadas nas doenças respiratórias e otorrinolaringológicas. Diversos ensaios terapêuticos em animais e humanos comprovaram sua eficácia no tratamento destas doenças como agente complementar ou no aspecto preventivo, seja diminuindo a incidência ou atenuando as diversas enfermidades, mas ainda necessitando de melhores estudos clínicos para aproveitamento ideal de suas qualidades.

Poderíamos então, utilizar a própolis em todas as crianças, com maior frequência, preventivamente, com intenção de diminuir ou atenuar as doenças respiratórias e otorrinolaringológicas. Agindo assim iremos valorizar este produto em seus aspectos preventivos e de âmbito complementar. Mas quanto ao seu aspecto terapêutico, necessitamos de melhores estudos e pesquisas para nos certificarmos com maior veemência da sua utilidade médica.

8- Referências:

- Aguiar RAT. A universidade e as políticas de educação permanente para a estratégia saúde da família, estudo de um caso. Tese de doutorado, Faculdade de Educação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG, 2010. Disponível no Google acadêmico (acesso internet: http://dspace.lcc.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/BUOS-8D4KUK/1/tese_raphael_aguiar___vers_o_final.pdf).
- Assis M. Los productos de la colmena. Ed. CIDA. La Habana, Cuba. 1989.
- Bandera *et al*, 1991 apud Veronese R. Própolis na Clínica Médica Internacional. 2000, p.78. Artigo de revisão de literatura. Disponível na internet, site do Google. http://brazilianapis.com/public/propolis_na_clinica_medica_internacional.pdf.
- Bankova VS, Castro SL, Marcucci MC. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie*. 2000; 31:3-15.
- Bankova VS, Marcucci MC. Phytochemical evidence for the plant origin of Brazilian própolis from São Paulo State. *Z Naturforsch C*. 1999; 54: 401-405.
- Bratter C, Tregel M, Liebenthal C, Volk HD. Prophylactic effectiveness of propolis for immunostimulation: a clinical pilot study. *Forsch Komplementarmed*. 1999; 6(5): 256-60.
- Cadernos Básicos de Saúde SUS. Ministério da Saúde, Brasil, 2011. Disponível em www.saude.gov.br/dab.
- Carr RR; Nahata MC. Complementary and alternative medicine for upper-respiratory-tract-infection in children. *Am J Health Syst Pharm*. 2006; 63(1): 33-9.
- Castilo B. Algunos aspectos sobre la actividad inmunomoduladora del propóleos. Ed. CIDA. Habana, Cuba. 1991.
- Cohen HA, Varsano I, Kahan E, Sarell EM, Uziel Y. Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158(3): 217- 21.

Crisan I, Zaharia CN, Popovici F, Jucu V, Belu O, Dascalu C, Mutiu A, Petrescu A. Natural propolis extract NIVCRISOL in treatment of acute and chronic rhinopharyngitis in children. *Rom J Virol*. 1995; 46(3-4): 115-33.

Endler AL, Oliveira SC, Amorim CA, Carvalho MP e Pileggi M. Teste de eficácia da própolis no combate a bactérias patogênicas das vias respiratórias. *Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde, Ponta Grossa*. 2003; 9 (2):17-20.

Fernandes FF, Dias AL, Ramos CL, Ikegaki M, de Siqueira AM, Franco MC. The “in vitro” antifungal activity evaluation of própolis G12 ethanol extract on *Cryptococcus neoformans*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2007; 49(2): 93-5.

Ferreira RCV, Valente PHM, Barbosa AD. Atividade antibacteriana da própolis. *Lecta-USF*. 1996; 14(2): 65-93.

Ferro D. *Fitoterapia : Conceitos Clínicos*. São Paulo, SP: Editora Atheneu.

c 19: p 319-322, 2006.

Fischer G, Paulino N, Marcucci MC, Siedler BS, Munhoz LS, Finger PF, Vargas GD, Hubner SO, Vidor T, Roehe PM. Green propolis phenolic compounds act as vaccine adjuvants, improving humoral and cellular responses in mice inoculated with inactivated vaccines. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010; 105(7): 908-13.

Fisher G, Conceição FR, Leite FP, Dummer LA, Vargas GD, Hübner S de O, Dellagostin AO, Paulino N, Paulino AS, Vidor T. Immunomodulation produced by a Green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1. *Vaccine*. 2007; 25(7): 1250-6.

Fortes WN. *Imunologia: do básico ao aplicado*, livro. Porto Alegre: Editora Artmed, 2007.

Franco LS; Bueno, JHF. Otimização do processo extrativo de própolis. *Infarma*, 1999; 17(11) .

Georgieva P, Ivanovsha N, Bankova V, Popov S. Anticomplement activity of Lysine complexes of propolis phenolic constituents and their synthetic analogs. *Z Naturforsch C*. 1997; 52(1-2):60-4.

Ghisalberti E. Propolis, a Review. Bee Word. 1979; (60): 59-84.

Grange JM, Davey RW. Antibacterial properties of propolis (be glue). J.R.Soc.Med. 1990; 83: 159-160.

Holderna E; Kedzia B. Investigations upon the combined action of propolis and antimycotic drugs on *Candida albicans*. Herba Pol. 1987, 33(2):145-151.

Ivanovska ND, Dimov Vb, Pavlova S, Bankova VS, Popov SS. Immunomodulatory action of propolis. V. Anticomplementary activity of a water-soluble derivative. J Ethnopharmacol. 1995; 47(3): 135-43.

Kedzia A. Effect of ethanol extract of propolis (EEP) on anaerobic bacteria. Herba Pol. 1986; 32(1): 53-58.

Khalil ML. Biological activity of bee propolis in health and disease. Asian Pac J Cancer Prev. 2006; 7(1): 22-31.

Khayyal MT, Ghazaly MA, El Khatib AS. Mechanisms involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. Drog. Exp. Clin. Res. 1993, 19(5): 197-203.

Khayyal MT, el-Ghazaly MA, el-Khatib AS, Halem AM, de Vries PJ, el-Shafei S, Khattab MM. A clinical pharmacological study of the potential beneficial effects of a propolis food product as an adjuvant in asthmatic patients. Fundam Clin Pharmacol. 2003; 17(1): 93-102.

Kosalec I, Pepeljnjak S, Bakmaz M; Vladimir-Knezevi S. Flavonoid analysis and antimicrobial activity of commercially available propolis products. Acta Pharm. 2005; 55(4): 423-30.

Lozina LA, Peichoto ME, Boehringer SI, Koscinczuk P, Granero GE, Acosta OC. Eficácia da formulação da propolis argentina para o tratamento tópico de otite externa canina. Arq Bras Med Vet Zootec. 2010; 62(6): 1359-1366.

Lu LC, Chen YW, Chou CC. Antibacterial activity of propolis against *Staphylococcus aureus*. Graduate Institute of Food Science and Technology, National Taiwan University. Int J Food Microbiology. 2005; 102(2):213-20.

Lustosa SR, Galindo AB, Lívio CC, Randau KP, Rolim Neto PJ. Própolis: atualizações sobre a química e farmacologia. Laboratório de tecnologia dos medicamentos, Universidade Federal de Pernambuco, Recife-Pe. *Rev.bras. farmacogn.* 2008; 18(3): 447-454.

Mahmoud Lotfy. Biological Activity of Bee Propolis in Health and Disease. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2006; (7): 22-31.

Majiene D, Trumbeckaite S, Noviene D; Ivanauskas L; Gendrolis A. Investigation of Chemical composition of propolis extract. *Medicina (Kaunas)* 2004; 40(8):771-4.

Marchisio P, Esposito S, Bianchini S, Desantis C, Galeone C, Nazzari E, Pignataro L; Principi N. Effectiveness of a própolis and zinc solution in preventing acute otitis media in children with a history of recurrent acute otitis media. *Int J immunopathol pharmacol.* 2010; 23(2): 567-75.

Mirzoeva OK, Grishanin RN, Calder PC. Antimicrobial action of propolis and its components: the effects on growth, membrane potential and motility of bacteria. *Microbiol Res.* 1997; 152(3): 239-46.

Missima F, Sforcin JM. Green Brazilian propolis action on macrophages and lymphoid organs of chronically stressed mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2008; 5(1):71-5.

Nieva Moreno MI, Isla MI, Ludmani NG, Vatrione MA, Sanpietro AR. Screening of antibacterial activity of amaicha del Valle (Tucuman, Argentina) própolis. *J. Ethnopharmacol.* 1999; 1-3: 97-102.

No K, Nakajima T, Shoji T, Nakagawasai O, Niijima F, Ishikawa M, Endo Y; Sato T; Satoh S; Tadono T. Anti-inflammatory effects of propolis through inhibition of nitric oxide production on carrageenin-induced mouse paw edema. *Z Naturforsch C.* 1997; 52(1-2): 60-4.

Nolkemper S, Reichling J, Sensch KH, Schnitzler P. Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. *Phytomedicine.* 2010; 17(2):132-8.

Ota C, Unterkircher C, Fantinato V, Shimizu MT. Antifungal activity of propolis on different species of *Candida*. *Mycoses.* 2001; 44(9-10):375-8.

Park YK, Alencar SM, Aguiar CL. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. *J. Agric. Food chem.* 2002; 50: 2502-2506.

Oliveira ACP, Shinobu CS, Longhini R, Franco SL, Svidzinski TIE. Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from onychomycosis lesions. *Mem Inst Oswaldo Cruz* . 2006; 101:493-497.

Park YK, Ikegaki M, Abreu JA, Alcici NMF. Estudo da preparação de própolis e suas aplicações. *Ciencia. Tecnol. Aliment.* 1998; 18(3).

Park YK, Paredes-Guzman JF, Aguiar CL, Alencar SM, Fujiwara FY. Chemical constituents in *Baccharis dracunculifolia* as the main botanical origin of southeastern Brazilian propolis. *J. Agric. Food chem.* 2004; 52: 1100-1103.

Paulino N, Teixeira C, Martins R, Scremin A, Dirsch VM, Vollmar AM, Abreu SR, de Castro SL, Marcucci MC. Evaluation of the analgesic anti-inflammatory effects of a Brazilian green propolis. *Planta Med*; 2006; 72(10): 899-906.

PNPIC-SUS: Política Nacional de práticas integrativas e complementares no Sistema Único de Saúde. Ministerio da Saúde, 2006. Disponível na internet em www.saude.gov.br/dab.

Razon R, Mustafá A e Ramos L. Uso del propóleos em lãs afecciones respiratórias recurrentes en el niño. Ed CIDA. La Habana, Cuba, 1991.

Reyes Z. Estudio del efecto inmunorregulador de um medicamento elaborado à base de propóleos em niños com transtornos en la inmunidad. Ed CIDA. La Habana, Cuba, 1991.

Robbins CS, Cotran R. Patologia- Bases patológicas das doenças. Livro. 7^o edição. São Paulo: Editora Elsevier Ltda. 2005; (2): p48-89.

Sa-Nunes A, Faccionli LH, Sforcin JM. Propolis: lymphocyte proliferation and IFN-gamma production. *J Ethnopharmacol.* 2003; 87(1): 93-7.

Sarnet N, Laurent C, Susaria SM, Sarnet-Rubinsteen N. The effect of bee propolis on recurrent aphthous stomatitis: a pilot study. Harvard School of Dental Medicine. *Clin Oral Investig.* 2007; 11(2): 143-7.

Schnitzler P, Neuner A, Nolkemper S, Zunder C, Nowack H, Sensch KH, Reichlig J. Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytother Res.* 2010; 24 Suppl 1:S20-8

Seidel V, Peyfoon E, Watson DG, Fearnley J. Comparative study of the antibacterial activity of propolis from different geographical and climatic zones. *Phytother res.* 2008; 22(9):1256-63.

Serkedjiewa J, Manolova N, Bankova V. Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues. *J.Nat. Prod.* 1992, 55(3): 294-297.

Sforcin JM, Orsi RO, Bankova V. Effect of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production. *J Ethnopharmacol.* 2005; 98(3): 301-5.

Sforcin JM. Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol.* 2007; 113(1): 1-14.

Sforcin JM. *Propolis e Imunidade*, livro. São Paulo: Editora UNESP, 2009.

Shimizu T, Hino A, Tsutsumi A, Park YK, Watanabe W, Kurokawa M. Anti-influenza virus activity of propolis in vitro and its efficacy against influenza infection in mice. *Antivir Chem Chemother.* 2008; 19(1): 7-13.

Song YS; Park EH; Hur GM; Ryu YS; Kim; Jin C. Ethanol extract of propolis inhibits nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *J Ethnopharmacol.* 2002; 80(2-3): 155-61

Speciale A; Costanzo R; Puglisi S; Musumeci R; Catania MR; Caccamo F ; Iauk L. Antibacterial activity of propolis and its active principles alone and in combination with macrolides, beta-lactams and fluoroquinolones against microorganisms responsible for respiratory infections. *J Chemother.* 2006; 18(2): 164-71.

Strehl E, Volpert R, Elstner EF. Biochemical activities of propolis and inhibition of dihydrofolate reductase. *Z Naturforsch*, 1994, jan-fev 49(1-2), p39-43 apud Farre R, Frisque I, Sanchez A. *El Propolis Y La Salud*. Facultad de Farmacia de La Universidad de Valencia. *Ars Pharmaceutica.* 2004; 45:1; 21-43.

Szmeja Z, Kulczynsky B, Sosnowski Z, Konopacki K. Therapeutic value of flavonoids in Rhinovirus infections. *Otolaryngol pol.* 1989; 43(3): 180-4.

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. *Bioorg Med Chem*. 2010; 18(1): 151-7.

Yi-Jung Li MD, Ja-Liang Lin MD, Chih-Wei Yang MD and Chun-Chen Yu MD. Acute Renal Failure induced by a Brazilian Variety of Propolis. Department of Nephrology, Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005; 46(6): 125-129.

Vasilev et al. Tratamento com propóleos em la Monilíase e intertrigo de los lactentes. *Propóleos*, Ed. Apimondia, Romênia, 1975, 144-145 p.

Vila Morales D; Pi AO; Giral Rivera T; Gonzalez-Longoria Concepcion R. Use of própolis in pediatric chronic parotitis treatment. *Rev Cubana Estomatol*. 2009; 46(4) oct.-dic.

Volpert R, Elstner EF. Interactions of different extracts of propolis with leukocytes and leukocytic enzymes. *Arzneimittelforschung*. 1996; 46(1): 47-51.