

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ  
ESCOLA POLITÉCNICA DE SAÚDE JOAQUIM VENÂNCIO  
LABORATÓRIO DE EDUCAÇÃO PROFISSIONAL EM TÉCNICAS LABORATORIAIS  
EM SAÚDE (LATEC)

Ana Carolina Freire de Castro França

PRÓPOLIS:  
propriedades no ser humano e in natura

Rio de Janeiro

2012

Ana Carolina Freire de Castro França

**PRÓPOLIS:**

propriedades no ser humano e in natura

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Flávio Henrique Marcolino da Paixão

Co-orientador: Leandro Medrado

Rio de Janeiro

2012

Ana Carolina Freire de Castro França

PRÓPOLIS:  
propriedades no ser humano e in natura

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Aprovado em: \_\_/ \_\_/ \_\_

BANCA EXAMINADORA

---

Me. Flávio Henrique Marcolino da Paixão – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC

---

Me. Leandro Medrado – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC

---

Dr<sup>a</sup>. Selma Majerowicz – FIOCRUZ / EPSJV / LATEC

*Dedico este trabalho às minhas avós: Eunice  
Freire de Castro e Edyr Ávila de França.*

## AGRADECIMENTOS

Talvez a melhor parte de um trabalho seja a parte de agradecimentos. Isso provavelmente pelo sentimento de alívio devido a finalmente concluir um projeto de três anos (teoricamente) que “aos trancos e barrancos” chega ao fim. Depois de muitas dúvidas, incertezas, questões existenciais, dificuldades de conteúdo, vontades de abandonar tudo, vontade de mudar de tema, semanas sem escrever uma linha, provas, trabalho, problemas e conflitos emocionais. Depois de muito ódio e amor, tédio e excitação. Depois de muitas abelhas, mel, própolis, abelhas, xadrez, “Mahjong Titans”, Futurama, Star Trek, facebook, livros, Kafka, poesia, desenho, Belle & Sebastian, Beatles, Blind Melon, Los Hermanos, Arctic Monkeys, The Strokes, The Smiths, Velvet Underground, Florence and Machine... Música, música, música... TV... Filmes, filmes, filmes... Abelhas, abelhas, própolis e muita procrastinação. Sim, o trabalho foi concluído!

Para começar, quero agradecer a banda que me fez ter grande paixão pelo universo das abelhas, e me fez querer buscar um tema que se relaciona ao assunto. Portanto, obrigada Blind Melon, obrigada pela linda e adorada canção No Rain.

Agradeço a todos os biólogos que me inspiraram na minha paixão pela biologia e conseqüentemente meu crescimento e busca por profissão. Obrigada, Wellington Santos (padrinho), Maria Fernanda (professora da sexta-série), Flávio Paixão e Leandro Medrado (queridos orientadores), Jan Swammerdam e, é claro, Charles Darwin. Devo também desculpas, por não continuar seguindo em biologia, a cada um de vocês.

Também quero agradecer a todos os amigos e família, por todo o apoio e paciência em todas as vezes que disse que não iria conseguir. Obrigada por aturarem minhas crises existenciais. Eu amo muito vocês.

E especialmente agradeço a Júlia, Cecília e Amanda pelos melhores momentos que eu jamais vou esquecer. Obrigada, abelhas.

*“Os leitores extraem dos livros, consoante o seu caráter, a exemplo da abelha ou da aranha que, do suco das flores retiram, uma o mel, a outra o seu veneno”.*

*(Friedrich Nietzsche)*

## **RESUMO**

Esta monografia apresenta uma revisão bibliográfica sobre a utilização da própolis como remédio natural durante a história, abordando aspectos históricos e a pesquisa científica de comprovação das atividades atribuídas a este composto. São discutidas questões quanto a sua composição química, abordando a complexidade e variabilidade de seus compostos segundo questões fitogeográficas e da espécie de abelha produtora. Dessa forma, também são abordadas a produção e utilização natural da própolis nas colmeias como agente antimicrobiano e isolante dos favos de mel. A discussão quanto às propriedades biológicas da própolis tem recorte nas ações antimicrobiana e imunomoduladora, abrindo uma discussão sobre o processo de produção de fitomedicamentos.

Palavras-chave: Própolis, Fitomedicamentos, Abelhas, Imunidade, Microorganismos.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Cronologia das diferentes propriedades farmacológicas pesquisadas .....	13
Quadro 2 – Principais componentes nas diversas origens geográficas .....	14
Quadro 3 – Comparação de estudos e experimentos das propriedades biológicas .....	20
Quadro 4 – Ação imunomoduladora relacionada aos componentes ativos .....	29
Gráfico 1 – Valores referentes à espécie <i>Apis mellifera L.</i> ....	16
Figura 1 – Estrutura química básica dos flavonóides .....	17
Figura 2 – Estrutura química dos principais tipos de flavonóides.....	18
Figura 3 – Estrutura química do ácido caféico fenetil éster .....	19

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	9
<b>2 HISTÓRICO: das colmeias à indústria farmacêutica</b> .....	10
<b>3 COMPOSIÇÃO QUÍMICA</b> .....	14
<b>4 A AÇÃO ANTIMICROBIANA E IMUNOMODULADORA DA PRÓPOLIS</b> .....	20
4.1 AÇÃO ANTIMICROBIANA .....	21
4.2 AÇÃO IMUNOMODULADORA .....	24
<b>5 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	30
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	32
<b>ANEXO A</b> .....	35



## 1 INTRODUÇÃO

A própolis é um composto complexo, extraído pelas abelhas da seiva de flores e brotos de árvores. Podendo ser traduzida como “em defesa da cidade” ou “em defesa da colmeia”, a etimologia da palavra demonstra sua função natural: a utilização pelas abelhas para defender a colmeia. Assim como as abelhas, o homem vem utilizando as propriedades terapêuticas da própolis como remédio natural durante a história e até os dias atuais, com antigas descrições de seu emprego por assírios, gregos, romanos, incas e egípcios. Dentre as diversas atividades terapêuticas, a própolis já foi descrita como agente antisséptico, antifúngico, bacteriostático, adstringente, anti-inflamatório, anestésico e antioxidante. A propriedade de maior destaque é a de imunomodulação, estando ligada à estimulação e também a supressão de eventos da resposta imune. Essas diversas propriedades estão amplamente relacionadas à composição química, e segundo estudos, se dão pelo sinergismo dos diversos componentes. A composição da própolis é determinada principalmente pelas características fitogeográficas existentes ao redor da colmeia, porém diversos fatores como a flora da região, época da colheita e a espécie da abelha influenciam para que haja variação de seus componentes. Esta variação reflete na diversidade farmacológica, existem diversos tipos de própolis. Por exemplo, em regiões tropicais a amplitude das atividades farmacológicas é maior que nas regiões temperadas, refletindo a diversidade vegetal destas regiões. Com isso há grande dificuldade em determinar a composição da própolis e suas propriedades de forma padronizada, sendo esse o maior problema para sua utilização em fitoterapia (LUSTOSA *et al*, 2008).

Contudo, este trabalho tem como objetivo analisar os componentes químicos da própolis relacionando-os a suas propriedades no organismo humano e na colmeia para averiguar seus efeitos como agente imunodulador e antimicrobiano. A metodologia consiste na revisão bibliográfica de artigos e livros principalmente voltados à área de farmacologia. O tema se mostra de grande interesse visto que relaciona diversas áreas como bioquímica, imunologia e biologia de forma a trabalhar o conhecimento de modo integrado de acordo com a proposta da escola politécnica. Além disso, com o grande crescimento da resistência de bactérias a antibióticos, a utilização da própolis como medicamento natural traz grandes benefícios: além de não serem relatados efeitos colaterais, não é demonstrada resistência microbiana. Apesar de sua utilização na medicina popular há milhares de anos, a falta de padrões que avaliem de maneira precisa suas atividades farmacológicas, dificulta a utilização de seus produtos com garantia de eficácia e segurança segundo os parâmetros científicos hegemônicos. Assim é necessário o crescimento do desenvolvimento de pesquisas nessa área.

## **2 HISTÓRICO: das colmeias à indústria farmacêutica**

A utilização de produtos naturais para o tratamento de doenças acompanha a história da medicina. Esses produtos foram os principais componentes das farmacopeias por milhares de anos, sendo utilizados até fins do século XIX na forma de chás, infusões, e outras formulações farmacêuticas. O isolamento de produtos naturais em forma pura, no final do século XIX, foi um passo decisivo para a criação da indústria farmacêutica, pois esses produtos naturais se constituíram na principal fonte de insumos para a preparação de medicamentos (FONSECA, 2005).

Contudo, a história do desenvolvimento de novos fármacos ainda hoje segue os moldes dos processos que ocorriam no passado, principalmente ao se tratar de fitoterápicos. Primeiramente, a planta em questão é extraída da natureza e utilizada na cultura popular de acordo com o senso comum. Observam-se propriedades de cura e tratamento através do consumo desse medicamento natural, e posteriormente serão realizadas pesquisas para averiguar o que leva a tal efeito. Uma vez que “a ciência” realiza tal pesquisa, são descobertas uma ou mais moléculas bioativas que serão isoladas e utilizadas posteriormente para o desenvolvimento do fármaco pela indústria farmacêutica (COSTA, 2009).

Porém, a utilização de produtos naturais bioativos como matéria prima para o desenvolvimento de novos fármacos não é tão simples. Em geral, há baixas concentrações das substâncias selecionadas nas fontes naturais, ou trata-se de compostos complexos em que existem vários componentes químicos agindo em conjunto para tal propriedade o que impede o isolamento de uma molécula específica. Esses fatores muitas vezes inviabilizam a exploração comercial (COSTA, 2009).

A própolis como remédio natural, sofreu um processo semelhante até se tornar um produto tão popular e comercializado. Atualmente, podemos encontrá-la em produtos como balas, chocolates, doces, xampus, cremes para pele, soluções anti-sépticas, pastas de dente, spray, etc. Entretanto, deve-se observar a origem natural deste produto: trata-se de um composto complexo extraído da seiva de flores e brotos de árvores. As abelhas a utilizam para defender a colmeia: vedando as frestas entre os favos de mel (funcionando como uma espécie de cimento), isolando termicamente, protegendo contra microorganismos e outros invasores (LUSTOSA *et al*, 2008).

Nas colmeias há a conhecida organização social das abelhas em três castas: rainha, responsável pela postura de novos indivíduos, zangão com função também ligada a reprodução, e operárias. As abelhas operárias desempenham funções diferentes de acordo com

a idade, desenvolvimento glandular e necessidades da colmeia. São elas as produtoras da própolis. As mais jovens realizam a limpeza dos alvéolos e à produção de geleia real, pois nesse período, de um a três dias de vida, tem as glândulas hipofaringianas e mandibulares desenvolvidas; tempos depois (com idade de 4 a 20 dias) tem as glândulas hipofaringianas atrofiadas e as glândulas cerígenas na parte ventral se tornarão desenvolvidas, assim as operárias passam a secretar cera, tendo função no reparo e construção da colmeia; com 19 a 21 dias de vida passam a desenvolver o reservatório de veneno preenchido, se tornando guardiãs da colmeia; e após 21 dias de vida se tornam coletoras, buscando o alimento na flora ao redor da colmeia: pólen, água, néctar e própolis (VIEIRA, 1989 *apud* SFORCIN, 2009).

As abelhas são insetos de registro muito antigo: segundo estudos, há 125 milhões de anos estas já habitavam a terra de forma muito semelhante a atual e produziam mel. Foram encontrados pedaços de âmbar transparente envolvendo abelhas em pesquisas arqueológicas, e também registros de sua representação em arte rupestre, em Valência (Espanha), datando do período neolítico; outra representação antiga está gravada na tumba da Ramsés IX (MASSON, 1994).

O sucesso evolucionário permitiu que as abelhas explorassem diversos habitats da Terra, devido a sua organização social, habilidades de voo, e a elaboração de produtos como mel, geleia real, pólen, cera, veneno e a própolis. Com o passar dos anos os produtos apícolas passaram a ser utilizados pelo ser humano, havendo a descoberta de inúmeras propriedades vinculadas ao consumo dos mesmos. Existem relatos do uso de mel por Sumérios e outras civilizações, por exemplo (BANKOVA, 2005).

A utilização desses produtos era de certa forma mistificada, muitos relatos sobre abelhas podem ser encontrados na mitologia e religião das antigas civilizações, devido a suas características de vida em sociedade que sempre despertaram grande interesse e admiração. De acordo com a mitologia egípcia, as abelhas foram criadas quando as lágrimas do deus sol Rá caíram na areia do deserto. Há ainda relatos do mito do nascimento das abelhas através do cruzamento do zangão com o sol. Kamadeva, o deus hindu do amor, carrega um arco feito de abelhas domésticas (MASSON, 1994).

A atribuição de uma origem mística e divina as abelhas não se restringe apenas a religião e mitologia. Até o século XVII, apicultores e a sociedade em geral, acreditavam que as abelhas e outros insetos se reproduziam espontaneamente, de forma semelhante à teoria da abiogênese. Na década de 1660, Jan Swammerdam<sup>1</sup> examinou uma abelha rainha por

---

<sup>1</sup> Jan Swammerdam (1637-1680), naturalista holandês pioneiro na observação e em estudos microscópicos de plantas e animais.

microscopia e descobriu órgãos reprodutores femininos. Em 1668, Francesco Redi, colocou em questão a teoria da Abiogênese com seus experimentos, o que futuramente proporcionou a noção de que insetos, incluindo as abelhas, se reproduziam por postura de ovos e não geração espontânea (MAETERLINCK, 2002).

A própolis, como produto apícola, tem consequentemente sua utilização descrita durante a história. Seu uso data desde 300 a.C., com inúmeras propriedades descritas (GHISALBERTI, 1979 *apud* SFORCIN, 2007). Egípcios faziam uso das propriedades antiputrefactas para tratar de seus mortos no processo de mumificação; Gregos e Romanos a utilizavam como agente cicatrizante e Incas a empregavam como antipirético (antitérmico) (SFORCIN & BANKOVA, 2010). Na Grécia é citada por Hipócrates e, em Roma é citada pelo historiador Plínio como medicamento para inchaço e dores, o que reflete um efeito anti-inflamatório. Ainda se encontram citações de Aristóteles, Dioscorides, e Galeno (CAPASSO & CASTALDO, 2002 *apud* LUSTOSA *et al*, 2008).

Com o passar dos anos e o desenvolvimento da ciência e medicamentos, observa-se que os produtos apícolas, bem como a própolis, passam a ter um caráter mais relacionado a um medicamento de origem natural do que a um produto místico.

Mais recentemente, na África do Sul na guerra ao fim do século XIX, e também em clínicas soviéticas no período da Segunda Guerra Mundial, a própolis foi utilizada como cicatrizante. Posteriormente foram realizados diversos estudos em medicina humana e veterinária na antiga URSS sobre suas propriedades, inclusive na utilização do tratamento de tuberculose - Observou-se redução dos problemas pulmonares e aumento do apetite (PEREIRA *et al*, 2002). Começou a ser utilizada no tratamento de problemas de saúde entre 1950 e 1960 no oeste europeu (Bulgária, República Tcheca, Polônia, etc) e na antiga União Soviética. A partir da década de 80 a própolis se tornou um produto popular no leste europeu, na América do Norte e do Sul e no Japão (SALATINO *et al*, 2005 *apud* LUSTOSA *et al*, 2008).

O trecho a seguir demonstra os avanços crescentes na pesquisa da própolis, que acabam por acompanhar o avanço das pesquisas farmacêuticas:

---

O termo própolis já era descrito no século XVI na França e, em 1908 surgiu o primeiro trabalho científico sobre suas propriedades químicas e “composição”, indexado no Chemical Abstracts (referência nº 192). Em 1968 surgiu no Chemical Abstracts o resumo da primeira patente utilizando a própolis (Romana, para a

produção de loções para banho). Historicamente o primeiro trabalho (indexado pelo Chemical Abstracts) sobre a própolis foi publicado 10 anos depois que o professor Heinrich Dresser da Bayer, proclamou o surgimento da heroína; 5 anos depois do surgimento do primeiro barbitúrico e 14 anos antes do descobrimento da vitamina D, por McCollum e colaboradores, no óleo de fígado de bacalhau (que evitaria e curaria o raquitismo), isolada na Alemanha por Windaus (agraciado por isso com o prêmio Nobel. Em pouco mais de 90 anos, o número de trabalhos publicados citados no Chemical Abstracts totaliza 450, oriundos de 39 países (dos cinco continentes), além de 239 patentes (PEREIRA et al, 2002).

Com o crescente avanço dos estudos e pesquisas, a própolis vem sendo citada como possuidora de inúmeras propriedades. Dentre essas é descrita como agente antisséptico, antifúngico, bacteriostático, adstringente, anticolérico, antiespasmolítico, anti-inflamatório, anestésico, antioxidante (BURDOCK, 1997). Existem relatos ainda de suas atividades antineoplásicas, hepatoprotetoras, e regeneradoras de ossos e cartilagem através do estímulo da regeneração de condrócitos. Porém as propriedades de regeneração e cicatrização estão provavelmente ligadas à ação antioxidante, pois os compostos flavonóides, presentes na própolis, removem os radicais livres que naturalmente dificultariam a regeneração celular (MENEZES, 2005).

Relação de algumas propriedades "biológicas" da própolis em ordem cronológica

Data	País	Propriedade farmacológica estudada na própolis
1957	URSS	Uso como anestésico <sup>11</sup>
1967	Romênia	Uso no tratamento dermatológico, com ação antifúngica <sup>12</sup>
1968 e 1981	URSS	Uso no tratamento de úlceras (em ratos) <sup>13,14</sup>
1968	Polônia	Estudo das propriedades bactericidas (gênero <i>Candida</i> ) <sup>15</sup>
1976	Alemanha	Antifúngicas (ex.: <i>Scopulariopsis brevicaulis</i> ) <sup>16</sup>
1976 e 1977	Polônia	Antiprotozoários (ex: <i>Trichomonas vaginalis</i> e <i>Toxoplasma gondii</i> ) <sup>17,18</sup>
1981	URSS	Antibióticos ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) <sup>19</sup>
1983	Iugoslávia	Atividade citotóxica <i>in vitro</i> de EEP (de células HeLa, carcinoma cervical humano) <sup>20</sup>
1984	Brasil	Antibióticos ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) <sup>20</sup>
1985	Iugoslávia	Inibidor de <i>Bacillus subtilis</i> (IP-5832) <sup>22</sup>
1986	Tchecoslováquia	Inibidor de RNA polimerase de <i>Escherichia coli</i> e <i>Streptomyces aurofaciens</i> <sup>23</sup>
1989	Polônia	Antitumoral (carcinoma de Ehrlich) <sup>24</sup>
1990	Itália	Inibição de vários vírus (ex.: herpes) <sup>25</sup>
1992	Bulgária	Inibição do vírus Influenza A <sup>26</sup>
1993	EUA	Antitumoral (testado em ratos e bovinos) <sup>27</sup>
1995, 1996 e 1998	Japão	Citotoxicidade da própolis brasileira <sup>28-30</sup>
1994 e 1995	Brasil	Atividade contra <i>Trypanosoma cruzi</i> <sup>31,32</sup>
1998	Eslováquia	Antimutagênico <sup>33</sup>
1999	Brasil	Várias contribuições apresentadas no I Simpósio Brasileiro Sobre Própolis e Apiterápicos (realizado na Universidade de Franca, 18 a 21 de agosto de 1999)

Quadro 1- Cronologia das diferentes propriedades farmacológicas da própolis já pesquisadas

Fonte: Pereira et al., 2001

### 3 COMPOSIÇÃO QUÍMICA

As diversas propriedades atribuídas à própolis, citadas de forma geral anteriormente, estão diretamente ligadas a sua composição química, sendo essa de grande complexidade e diversidade. A diversidade e grande número de componentes podem justificar o grande número de atividades biológicas, porém estudos apontam que esses efeitos se

dão provavelmente pelo sinergismo dos diversos componentes e não pela ação individual dos mesmos, o que torna o mecanismo de ação da própolis complexo e ainda não totalmente elucidado (KROL *et al.*, 1993 *apud* MENEZES, 2005).

Assim como é observado em medicamentos de forma geral, a própolis tem seus efeitos condicionados a fatores como a absorção, biotransformação e a propriedades químicas de seus compostos. Como remédio natural, está condicionada ainda a biodisponibilidade desses diversos compostos (WALLE, 2004 *apud* SFORCIN 2009), que estão condicionados às características fitogeográficas existentes ao redor da colmeia. Diversos fatores como a flora da região, época da colheita e a espécie da abelha influenciam para que haja variação de seus componentes, e dessa forma, existem diversos tipos de própolis (LUSTOSA *et al.*, 2008).

Para Bankova (2005), comparar amostras de própolis de origens geográficas distintas é o mesmo que comparar extratos de duas plantas que pertencem a famílias diferentes, tal a sua variabilidade química e, conseqüentemente, suas propriedades farmacológicas (FISCHER *et al.*, 2008).

Os diferentes tipos de própolis são identificados pela espécie de abelha e a flora da região em que são coletados, o que pode ser observado no quadro abaixo.

Most widespread propolis types: plant origin and major constituents.

Propolis type	Geographic origin	Plant source	Major constituents	Authors
Poplar	Europe, North America, non-tropic regions of Asia, New Zealand	<i>Populus</i> spp. of section Aigeiros, most often <i>P. nigra</i> L.	Flavones, flavanones, cinnamic acids and their esters	Nagy <i>et al.</i> (1986), Greenaway <i>et al.</i> (1988), Markham <i>et al.</i> (1996), Bankova <i>et al.</i> (2000)
Green (alecrim) Brazilian	Brazil	<i>Baccharis</i> spp., predominantly <i>B. dracunculifolia</i> DC.	Prenylated <i>p</i> -coumaric acids, diterpenic acids	Salatino <i>et al.</i> (2005)
Birch	Russia	<i>Betula verrucosa</i> Ehrh.	Flavones and flavonols (not the same as in Poplar type)	Popravko (1978)
Red propolis	Cuba, Brazil, Mexico	<i>Dalbergia</i> spp.	Isoflavonoids (isovlavans, pterocarpanes)	Campo Fernandez <i>et al.</i> (2008), Dausch <i>et al.</i> (2008), Lotti <i>et al.</i> (2010)
Mediterranean	Sicily, Greece, Crete, Malta,	Cupressaceae (species unidentified)	Diterpenes (mainly acids of labdane type)	Trusheva <i>et al.</i> (2003), Melliou and Chinou (2004), Popova <i>et al.</i> (2010b)
"Clusia"	Cuba, Venezuela	<i>Clusia</i> spp.	Polyprenylated benzophenones	Cuesta-Rubio <i>et al.</i> (2002), Trusheva <i>et al.</i> (2004)
"Pacific"	Pacific region (Okinawa, Taiwan, Indonesia)	<i>Macaranga tanarius</i>	C-Prenyl-flavanones	Chen <i>et al.</i> (2008), Kumazawa <i>et al.</i> (2008), Trusheva <i>et al.</i> (in press)

Quadro 2- Principais componentes nas diversas origens geográficas

Fonte: SFORCIN, 2010.

Segundo Bankova (2005), essa variação interfere nas diversas propriedades farmacológicas. Por exemplo, em regiões tropicais a amplitude dessas atividades é maior que nas regiões temperadas, refletindo a diversidade vegetal. Sforcin (2009) reafirma que o efeito da sazonalidade sobre a composição química da própolis sempre foi debatido em congressos e que em zonas temperadas do hemisfério norte as abelhas produzem própolis no verão, final da primavera e começo do outono; já no Brasil a coleta é realizada durante todo o ano com possíveis variações sazonais. Dessa forma, em determinadas estações haveria maiores concentrações de componentes biologicamente ativos. Porém, segundo seus estudos<sup>2</sup>, as variações não são significantes qualitativamente, pois apesar de diferenças quantitativas, há concentrações desejadas de componentes biologicamente ativos em todas as estações. Também não havendo diferenças qualitativas quanto a subespécie de abelha produtora.

Sforcin (2009) afirma também que, apesar dos relatos de Bankova (2005), as origens geográficas da própolis não necessariamente levam a propriedades biológicas diferentes. A própolis europeia tem suas atividades antifúngica e antibacteriana relacionada à flavononas, flavonas, ácidos fenólicos e ésteres, porém essas propriedades na própolis brasileira estão ligadas aos ácidos *p*-cumáricos prenilados e diterpenos. Consequentemente, diferentes componentes podem estar associados a mesma atividade biológica.

Apesar das controvérsias a maior parte da literatura apresenta que a variação da composição química devido à sazonalidade e diferenças geográficas é um fator que interfere nas diversas propriedades da própolis.

Contudo, a origem geográfica e vegetal são de grande importância na padronização das amostras, bem como no controle da qualidade. O melhor indicador da origem botânica da própolis é análise da sua composição química comparada com a provável fonte vegetal (Park et al., 2002), apesar da grande complexidade deste processo devido ao grande número de componentes e sua grande variabilidade. A dificuldade em determinar a composição da própolis de forma padronizada é possivelmente o maior problema para sua utilização em fitoterapia. Durante as últimas 30 décadas os estudos relacionados a suas propriedades vêm evoluindo, porém é necessário que se aprofundem cada vez mais (PEREIRA, 2002).

Os principais compostos químicos isolados da própolis até o momento são principalmente: ácidos e ésteres alifáticos, ácidos e ésteres aromáticos, açúcares, álcoois, aldeídos, ácidos graxos, aminoácidos, esteróides, cetonas, charconas e di-hidrocharconas, flavonóides (flavonas, flavonóis e flavononas), terpenóides, proteínas, vitaminas B1, B2, B6,

---

<sup>2</sup> Estudo realizado através da coleta de amostras produzidas por abelhas africanas e europeias durante um ano, analisando a constituição e diferentes ensaios biológicos (SFORCIN, 2009).

C, E, além de diversos minerais (MENEZES, 2005). Também podem ser encontrados elementos inorgânicos como cobre, manganês, ferro, cálcio, alumínio, vanádio e silício. Alguns componentes estão presentes em todas as amostras de própolis, porém existem alguns particulares a espécie de planta de origem ou devido aos diversos fatores que influenciam na composição já citados (MARCUCCI, 1996). A numerosa lista de compostos já identificados na própolis pode ser ilustrada pelos quadros presentes em anexo.

Pode-se ainda fazer uma divisão menos detalhada da composição, referente à espécie *Apis mellifera L.* (cuja própolis é a mais estudada) obtendo-se, em sua composição básica, cerca de 50% de resinas vegetais, 30% de cera de abelha, 10% de óleos essenciais, 5% de pólen e 5% de detritos de madeira e terra (ver Gráfico 1) (MONTI et al.; CIRASINO et al. *apud* MENEZES, 2005).

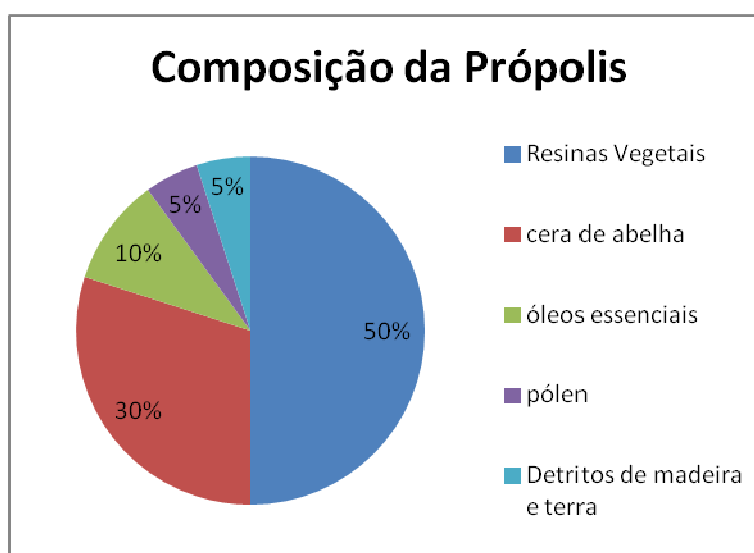


Gráfico 1- Valores referentes à espécie *Apis mellifera L.*, cuja própolis é a mais estudada.

Fonte: Produzido pelo autor através dos dados retirados de MENEZES, 2005.

O maior grupo de compostos isolados são pigmentos flavonóides, que assim como os compostos aromáticos simples encontrados na própolis, também ocorrem comumente em plantas. Consequentemente, os flavonóides isolados a partir de diferentes amostras correlacionam-se razoavelmente com os presentes nas plantas a partir das quais as abelhas recolhem própolis. Algumas modificações estruturais, assim como tem sido sugerido para algumas flavonas, se devem ao efeito de enzimas presentes na saliva das abelhas (GHISALBERTI, 1979 *apud* BURDOCK 1997).

Flavonóides são compostos fenólicos de grande importância e amplamente encontrados no reino vegetal: em frutas, vegetais, sementes, cascas de árvores, raízes, talos, flores e em seus produtos de preparação, tais como os chás e vinhos. Compreendem um amplo grupo de substâncias: 4.000 diferentes já foram listadas. Por exemplo, tem-se apigenina, quercetina, hesperetina, rutina, luteolina, genisteína, daidzeína, antocianidina, kanferol, etc (COUTINHO et al, 2009).

Estruturalmente flavonóides são substâncias aromáticas com 15 átomos de carbono em seu esqueleto básico e possuem 3 anéis aromáticos C6-C3-C6. O esqueleto dos flavonóides é biogeneticamente derivado do fenil-propano (C6-C3) e três unidades de acetato (C6). A grande diversidade estrutural dos flavonóides se dá pelas modificações que tais compostos podem sofrer, como: hidroxilação, metilação, acilação, glicosilação, entre outras (KOES *et al*, 1994 *apud* LOPES *et al*, 2000). As modificações no anel central dessas substâncias levam à diferenciação em subclasses distintas, como: chalconas, flavanonas, flavanonóis, flavonas, flavonóis, isoflavonas, flavan-3-ols e antocianidinas (COUTINHO et al, 2009).

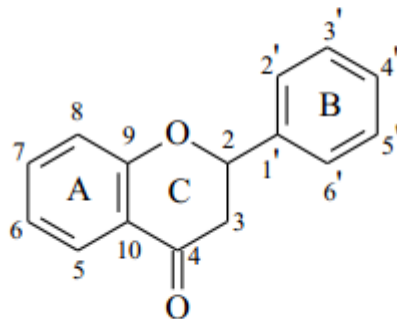


Figura1- Estrutura química básica dos flavonóides

Fonte: Silva *et al.*, 2003

Apesar de não serem sintetizados pela espécie humana, possuem uma série de propriedades farmacológicas que os fazem atuar sobre sistemas biológicos: capacidade antioxidativa (esta constitui a atividade mais elucidada pelos estudos já desenvolvidos), atividades anti-inflamatória e de efeito vasodilatador, ação antialérgica, atividade contra o desenvolvimento de tumores, anti-hepatotóxica, anti-ulcerogênica, atuação antiplaquetária, ação antimicrobiana e antiviral (LOPES *et al.*, 2000). Além disso, interfere em diversos

processos fisiológicos: auxiliando na absorção e na ação de vitaminas, atuando nos processos de cicatrização como antioxidantes e na atividade moduladora do sistema imune (WILLIAMS *et al.*, 2004).

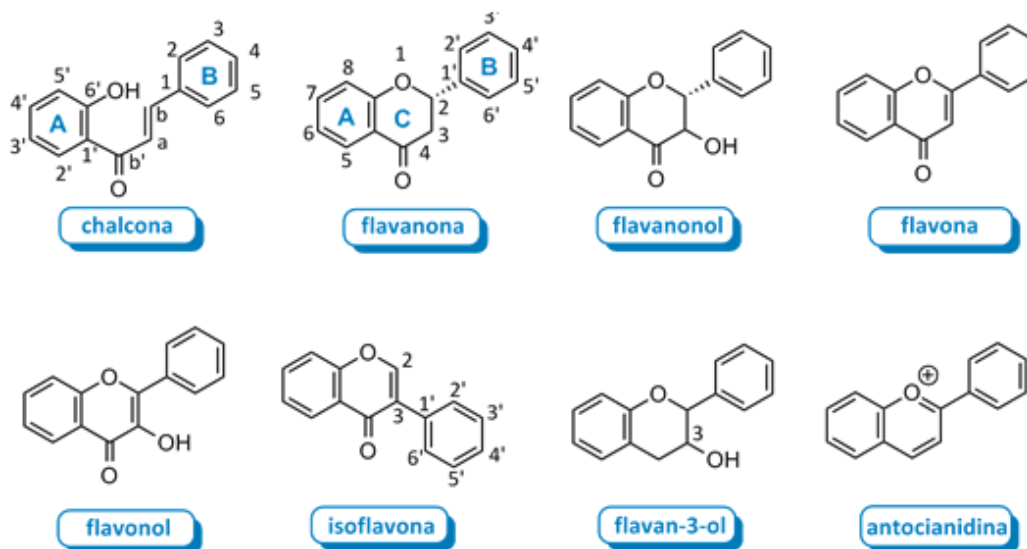


Figura 2- Estrutura química dos principais tipos de flavonóides

Fonte: Coutinho *et al.*, 2009

Por tanto, grande parte das propriedades atribuídas à própolis estão relacionadas aos flavonóides. Diversos outros compostos também são associados a suas propriedades medicinais, como o Ácido caféico fenetil éster (CAPE), um componente significativo da própolis, identificado por respostas bioquímicas variadas, como anti-cancro, anti-viral, anti-câncer e anti-inflamatória (KUO *et al.*, 2005). Porém a presença e a concentração de flavonóides são utilizadas como índice de qualificação de amostras de própolis (LUSTOSA *et al.*, 2004).

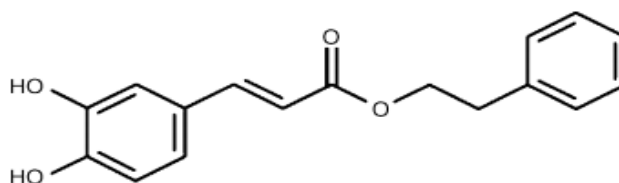


Figura 3- Estrutura química do ácido caféico fenetil éster

Fonte: Kuo *et al.*, 2005

Tal como acontece com um produto natural, há a possível contaminação da própolis por agentes ambientes. Segundo Burdock (1997), a análise de diferentes amostras confirma a ausência de hidrocarbonetos clorados, dados analíticos mostram os níveis de chumbo em própolis bruta igual ou inferior a 9 ppb e em tinturas abaixo de 5 ppb (podendo ocasionalmente haver valores maiores). Além disso, não existe uma padronização para os métodos de extração de própolis bruta, havendo uma grande variabilidade dos níveis de toxicidade em relação ao esperado (BURDOCK, 1997). Entretanto, segundo Burdock (1997), a própolis não é tóxica e a faixa DL50<sup>3</sup> é de 2 a 7.3 g/ kg/dia em camundongos e para humanos de aproximadamente 70 mg por dia.

---

<sup>3</sup> DL50: Em toxicologia, dose letal mediana (DL50 ou LD50) é a dose necessária de uma dada substância ou tipo de radiação para matar 50% de uma população em teste. ([http://pt.wikipedia.org/wiki/Dose\\_letal\\_mediana](http://pt.wikipedia.org/wiki/Dose_letal_mediana))

#### 4 A AÇÃO ANTIMICROBIANA E IMUNOMODULADORA DA PRÓPOLIS

Empiricamente a própolis é utilizada por séculos, sendo relatada como agente imunológico. A lista de propriedades atribuídas aos diversos tipos de própolis é numerosa como já citado anteriormente, porém ao decorrer deste capítulo serão abordadas no recorte a ação antimicrobiana e imunomoduladora. Estas propriedades são de grande interesse visto que se apresentam como alternativas de tratamento a infecções tanto pela ação antibiótica como por imunoestimulação. Trata-se de um produto natural, que não apresenta efeitos colaterais demonstrados e que, além disso, devido a sua grande complexidade não apresenta resistência dos microorganismos (SFORCIN, 2009).

Numerosas pesquisas que abordam estas propriedades, porém demonstram resultados contraditórios e divergentes. Provavelmente, isso se deve aos variados métodos utilizados e a grande diversidade e complexidade de componentes químicos presentes nos diferentes tipos de própolis das amostras analisadas. Apesar da constante busca pela elucidação dos mecanismos de ação, não existem grandes comprovações. Os diferentes testes sobre a ação antimicrobiana apresentam em sua maior parte resultados *in vitro* que divergem dos resultados *in vivo*. Quanto aos efeitos imunológicos, é proposta a ação por estimulação e supressão de eventos da resposta imune. Contudo, existem muitas contradições como será abordado a seguir.

O quadro abaixo ilustra a diversidade de estudos sobre as diversas propriedades da própolis:

Comparison of the studies investigating propolis biological properties and the experimental approaches used.

Biological property	In vitro/in vivo	Propolis concentration	Authors
Immunomodulatory	In vivo	200 mg/kg	Orsatti et al. (2010a,b)
	In vitro	3-300 µg/100µl	Orsi et al. (2005)
Anti-tumor	In vivo	50 and 150 mg/kg	Orsolich et al. (2005)
	In vitro	5-100 µg/100µl	Bassani-Silva et al. (2007)
Antimicrobial			
Antibacterial		0.4-14.0% v/v	Sforcin et al. (2000)
Antifungal	In vitro	0.4-14.0% v/v	Sforcin et al. (2001)
Antiviral		5-100 µg/100µl	Búfalo et al. (2009c)
Anti-diabetic	In vivo	100 and 300 mg/kg	Zamami et al. (2007)
Anti-ulcer	In vivo	50, 250 and 500 mg/kg	Barros et al. (2007)

Quadro 3- Comparação de estudos e experimentos das propriedades biológicas

Fonte: Sforcin, 2010

#### 4.1 AÇÃO ANTIMICROBIANA

A ação antimicrobiana pode ser observada na função natural da própolis nas colmeias ao defender as abelhas da invasão e proliferação de microorganismos. Além disso, é numerosa a lista de publicações que a denominam como antibiótico natural por sua ação antifúngica (fungistática e fungicida), antibacteriana (bacteriostática e bactericida) e até mesmo antiviral. Dessa forma, torna-se interessante observar esta propriedade aproveitada pelo ser humano (MARCUCCI, 1996).

Quanto a ação antibacteriana, estudos de suas propriedades são principalmente voltados a área médica e veterinária, demonstrando eficiente atividade bacteriostática e bactericida em relação a diversos gêneros de bactérias Gram positivas e Gram negativas. Marcucci, 1996, relata a verificação da atividade *in vitro* contra as linhagens de bactérias Gram positivas: *Bacillus brevis*, *B. cereus*, *B. cereus Var. mycoides*, *B. megatherium*, *B. polymyxa*, *B. pumilus*, *B. sphaericus*, *B. subtilis*, *Cellulomonas fimi*, *Nocardia globerula*, *Leuconostoc mesenteroides*, *Micrococcus lysodeikiticus*, *Sarcina lútea*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus faecalis*. Dentre as Gram negativas: *Aerobacter aerogenes*, *Alcaligenes SP.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Escherichia coli*, *Proteus Vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*. Dentre as 39 linhagens de bactérias testadas, o crescimento de 25 delas foi inibido à concentrações de própolis menores que 100 µg/ml (MARCUCCI, 1996).

Segundo pesquisas, a própolis possui maior eficácia contra bactérias Gram-positivas em comparação a Gram-negativas, porém não há comprovações de causa. Supõe-se que este fenômeno ocorre pela complexidade e teor lipídico da parede celular de bactérias Gram-negativas, dificultando a entrada de componentes e sua ação (Vargas et al., 2004 *apud* LUSTOSA, 2008). Sforcin, (2009), apresenta em teste *in vitro* a verificação de maior resistência em bactérias Gram-negativas. O efeito inibitório encontrado sobre a bactéria Gram-positiva *S. aureus* (CIM= 0,5% v/v) ocorreu após seis horas de incubação, já o crescimento da bactéria Gram-negativa *E. coli* foi inibido após 24 horas e somente em concentração mais elevada (CIM= 8% v/v).

São atribuídos à própolis diversos mecanismos de ação, como a inibição do RNA-polimerase bacteriano pela possível ação da flavona pinocembrina, flavonol galacina e éster feniletílico do ácido caféico e a ação sobre a membrana celular causando danos funcionais e estruturais por componentes como flavonóides, ácido caféico, ácido benzoico e ácido cinâmico (SCAZZOCCHIO et al., 2005 *apud* LUSTOSA, 2008). Takaisi-kikuni e Schilcher

(1994) *apud* Sforcin (2009) apontam a interferência na divisão celular de *Streptococcus agalactiae*, levando desorganização do citoplasma e inibição da síntese proteica. Mizoeva et al. (1997) *apud* Sforcin (2009), observaram a alteração da permeabilidade iônica da membrana bacteriana. Os efeitos da própolis sobre a permeabilidade e potencial da membrana contribuem para a ação citotóxica, cabendo observar a importância do gradiente eletroquímico de prótons ao longo da membrana para a síntese de ATP e transporte de substâncias. Sforcin (2009) esclarece ainda que segundo esses mesmos autores a própolis inibe a motilidade bacteriana, devido a interação de compostos derivados do ácido cinâmico e flavonóides, assim como ao sinergismo entre vários componentes, agindo possivelmente como ionóforos<sup>4</sup>.

Contudo, a ação antibacteriana é principalmente associada a grande concentração de flavonóides. Existem relatos de que a própolis como substância ativa é termicamente estável, conservando sua ação antibacteriana mesmo após ser submetida à temperatura de 100°C por meia hora (PRADO *et al.*, 1962 *apud* BIANCHINI, 1998)

Cabe ainda relatar quanto ao sinergismo dos diversos componentes da própolis, que já havia sido abordado anteriormente nesta monografia. A ação antimicrobiana também se relaciona a ação de diversas moléculas, e não a uma específica. Marcucci, 1996, aponta que em estudos de várias frações de um extrato etanoico de própolis, suas frações separadas não inibiram *Staphylococcus aureus*. Apenas com todas as frações reunidas se obteve a inibição.

A atividade antifúngica da própolis é geralmente relatada através da sua combinação com drogas antimicóticas. Sua combinação com antimicóticos aumentou a sua atividade sobre *Candida Albicans*; extratos aquosos e alcoólicos de 30 amostras de própolis cubana, os extratos alcoólicos apresentaram pequeno efeito sobre *C. albicans*. O sinergismo da própolis com propilenoglicol apresentou um importante potencial antifúngico contra *Trichophyton* e *Microsporium* (MARCCUCI, 1996). Dobrowolski *et al.* (1991) *apud* Sforcin (2009) verifica uma ação fungicida da própolis principalmente voltada a agentes causadores de micoses superficiais. Leveduras também apresentam sensibilidade à própolis, revelando um papel fungicida e fungistático (LELENBAUM & BARBOSA, 1994 *apud* SFORCIN, 2009).

Em um estudo de comparação das atividades da própolis em relação a sazonalidade, Sforcin *et al.* (2001) realizou a avaliação *in vitro* da ação de amostras coletadas nas quatro estações do ano sobre *Candida albicans* e *Candida tropicalis* (isoladas de infecções

---

<sup>4</sup> Ionóforos: São moléculas solúveis em lipídios, geralmente sintetizadas por microorganismos para transportar ions através da bicamada lipídica da membrana celular. São definidas como ionóforos substâncias capazes de interagir passivamente com cátions (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> e Mg<sup>2+</sup>), servindo como um veículo de transporte para estes através de membranas celulares. Estes agem de forma seletiva sobre bactérias sensíveis à coloração Gram prejudicando o crescimento de Gram- positivas e favorecendo Gram-negativas. (<http://eduep.uepb.edu.br/rbct/sumarios/pdf/19ruminantes.pdf>).

humanas). Ambas foram suscetíveis a baixas concentrações da própolis: *C. albicans* CIM= 3,0% (v/v) e *C. tropicalis* CIM=3,8% (v/v). Não sendo encontrados efeitos da sazonalidade sobre a concentração inibitória mínima.

Contra protozoários, sua ação foi observada em inflamações provocadas por *Trichomonas vaginalis*. Uma solução de 150 µg/ ml de EEP exibiu efeito de 0% de sobrevivência na cultura deste protozoário após 24 horas de crescimento. Também foi verificado o efeito em EEP sobre o crescimento de *Giardia Lamblia* (MARCUCCI, 1996).

Estudos demonstram ainda a ação da própolis contra infecções virais, como e.g. influenza, HIV, adenovirus e herpes simplex vírus. Também havendo relatos do auxílio no tratamento de infecções respiratórias em crianças e na herpes genital (NOLKEMPER, 2010).

Um estudo interessante a ser considerado, que exemplifica as propriedades antivirais, é a supressão do Herpes simplex vírus tipo 2 ( HSV-2). O efeito citotóxico e anti-hepático foi analisado em cultura de células RC-37, mostrando inibição moderada, através da utilização de extrato aquoso e de extrato etanólico especial GH 2002. Foi encontrada a concentração inibitória de 50%, em placas com formação determinada a 0,0005% e 0,0004%, respectivamente. Em ensaios de suspensão viral, ambos os extractos de própolis apresentaram níveis elevados de actividade antiviral contra o HSV-2. Em ensaios de suspensão viral, a infectividade foi reduzida em > 99%. Para determinar o modo de supressão de vírus por própolis, os extractos foram adicionados em momentos diferentes durante o ciclo de infecção viral. Em células não infectadas antes da infecção ou células infectadas durante a replicação intracelular não houve nenhum efeito sobre a multiplicação do vírus. Contudo, ambos os extratos de própolis exibiram atividade anti-herpética elevada quando os vírus foram pré-tratados com fármacos antes da infecção. Índices de seletividade foram determinadas a 80 e 42,5 para o extracto aquoso e etanólico, respectivamente. Deste modo os extratos de própolis podem ser utilizados para terapia tópica na infecção herpética recorrente.

Estudos apontam ainda que a própolis pode apresentar efeitos sinérgicos com antimicrobianos. Oksuz *et al.*(2005) *apud* Sforcin (2010) verificaram uma atividade sinérgica entre a ciprofloxacina e própolis no tratamento de ceratite experimental por *Staphylococcus aureus*. Orsi *et al.* (2006) *apud* Sforcin (2010), relataram que a redução a resistência da parede bacteriana aos antibióticos amoxicilina, ampicilina e cefalexina e efeitos sinérgicos com antibióticos que atuam sobre o ribossoma (cloranfenicol, tetraciclina e neomicina). Entretanto, não foram encontrados resultados em relação a interação com antibióticos que atuam no DNA (Ciprofloxacina e norfloxacina) e ácido fólico (cotrimoxazol).

## 4.2 AÇÃO IMUNOMODULADORA

Segundo os conceitos básicos de imunologia, a resposta imunológica é dividida em resposta inata e adquirida. A resposta inata é a primeira reação do organismo a um antígeno e é representada pelas barreiras primárias: pele e mucosas; e pelas barreiras secundárias: proteínas antimicrobianas, células fagocíticas, células NK, inflamação e febre. A imunidade adquirida é específica e possui memória, sendo capaz de agir contra numerosas substâncias microbianas ou não. Seus principais componentes são linfócitos e seus produtos (ABBAS, 2008).

Os receptores celulares de conhecimento padrão são muito importantes na resposta inata. Estão presentes em células como neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células endoteliais e linfócitos, sendo presentes na superfície celular, em vesículas endossômicas e citoplasma. Através desses receptores há o reconhecimento de microorganismos, estando relacionados a vias de transdução de sinais intracelulares para ativação das respostas celulares como produção de citocinas (inflamatórias, citotóxicas, etc). Dentre estes receptores, estão os tipos Toll (TLRs), onze já foram identificados e denominados, sendo muito importantes na ação antimicrobiana. Os principais fatores de transcrição ativados por TLRs são NF- $\kappa$ B ( fator nuclear  $\kappa$ B), AP-1, IRF-3 e IRF-7. NF- $\kappa$ B é de grande importância na estimulação da expressão de genes da produção de citocinas inflamatórias (TNF e IL-1), quimiocinas, moléculas de adesão e está também relacionado a produção de linfócitos(ABBAS, 2008).

Dentre as citocinas da resposta imune, temos: TNF, IL-1 e quimiocinas agindo na inflamação; IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  ligadas a resistência a infecção viral; IFN- $\gamma$  a ativação de macrófagos; IL-12 a produção de IFN- $\gamma$  pelas células NK e células T; IL-15 a proliferação de células NK e IL-10; TGF- $\beta$  ao controle da inflamação (ABBAS, 2008).

Os linfócitos, principais constituintes da resposta adquirida, têm como principais funções a defesa contra microorganismos intracelulares e ativação de outras células (como macrófagos e linfócitos B). A resposta linfocitária se divide em dois polos: Th1 que induz citotoxicidade e resposta inflamatória decorrente da produção de interleucinas como a IL-2, o interferon-gama (IFN- $\gamma$ ) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), enquanto que a resposta Th2 produz citocinas como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que são importantes na formação de anticorpos. As citocinas na resposta adquirida apresentam os seguintes papéis: IL-4 produção de IgE pelas células B e sinalização para células TCD4<sup>+</sup> de diferenciação para T<sub>H</sub>2, IL-2 e IL-4 estimulam proliferação de células B, IFN- $\gamma$  e TNF levam a aumento da expressão de

moléculas MHC classe 1 em vários tipos de células, e IFN- $\gamma$  e IL-10 levam respectivamente a ativação e a inibição de macrófagos(ABBAS, 2008).

A principal forma de imunoestimulação da própolis relada é feita através dos macrófagos. Essas células são muito importantes na defesa do organismo, devido a diversas funções: fagocitose, geração de radicais livres, mediação de processos inflamatórios e secreção de substâncias como enzimas, citocinas e componentes do sistema complemento. Dentre as diferentes ações sobre os macrófagos estão o aumento da capacidade fagocítica, estimulação de citocinas como TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral  $\alpha$ ) e outras substâncias como NO (óxido nítrico) e espécies reativas do oxigênio. Existem relatos da estimulação da produção da proteína C1q (ativadora da via clássica do complemento) por macrófagos (FISCHER *et al.*, 2008). Contrariamente, estudos *in vitro* demonstram também uma inibição das vias clássica e alternativa do sistema complemento, sendo C3 uma dos alvos. (Georgieva *et al.*, 1997 *apud* SFORCIN, 2007). Pesquisas demonstraram ainda que seis compostos isolados de própolis (identificados como ácido derivados do ácido cafeico) aumentaram a motilidade e propagação de macrófagos (Tatefuji *et al.*, 1996 *apud* Sforcin, 2007).

A ação antibactericida dos macrófagos, também é estimulada pela própolis. Esta é possivelmente relacionada a produção de peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) e óxido nítrico (NO) (FISCHER *et al.*, 2008). Os oxidantes produzidos por fagócitos assim como  $H_2O_2$  e espécies (intermediárias) reativas do oxigênio estão relacionados aos possíveis mecanismos através dos quais os macrófagos tornam-se microbicidas. A NADPH oxidase catalisa a redução de oxigênio molecular a ânion superóxido ( $O_2^-$ ). A explosão respiratória é paralela a um aumento do consumo de oxigênio (Krol *et al.*, 1995 *apud* SFORCIN, 2007).  $O_2^-$  é o precursor de outros intermediários de oxigênio reactivos, incluindo o radical hidroxila (OH $\bullet$ ), hipoclorito (OCI $^-$ ) e peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ). Esses oxidantes produzidos por fagócitos podem destruir biomoléculas importantes e também participar da fagocitose de microorganismos, estando envolvidos na lesão do tecido associada com doenças inflamatórias (Moonis *et al.*, 1992; Brown, 1995; Babior, 2000 *apud* SFORCIN, 2007). O óxido nítrico (NO) é apontado como importante mecanismo microbicida de macrófagos (CHAN *et al.*, 1992 *apud* SFORCIN, 2009). NO e citrulina tem sua produção catalisada pela óxido nítrico sintase (NOS) a partir da arginina, oxigênio e NADPH (MACFARLANE *et al.*, 1999; NOVELLI, 2005 *apud* SFORCIN, 2009).

A iNOS<sup>5</sup> é ausente em células em repouso, porém sua expressão é induzida em resposta a estímulos como lipossacárideos como IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-1. O NO torna-se importante na ação antimicrobiana por ser inibir a síntese de DNA, respiração mitocondrial e o transporte ativo da membrana de fungos e bactérias (CHAKRABORTY *et al.*, 2006 *apud* SFORCIN, 2009).

Foi identificado o aumento da atividade de células Natural Killer (NK) no baço de camundongos testados com amostras brasileiras de própolis. As NK são consideradas como primeiro mecanismo de defesa do organismo, tendo atividade citotóxica sobre células tumorais e células infectadas por vírus. Sugere-se que essa ativação ocorra através da produção de citocinas como TNF- $\alpha$  e interleucina 12 por macrófagos ativados, essas ao agirem com as células NK aumentariam sua atividade citotóxica (VIVIER *et al.*, 2004 *apud* FISCHER *et al.*, 2008).

A ação imunomoduladora da própolis também é observada na resposta humoral e imune celular. Apesar de não serem conhecidos os mecanismos de ação sobre as células imunes, um dos mecanismos possivelmente envolvidos é o estímulo da produção de citosinas por macrófagos, que agiriam na amplificação dessas respostas (FISCHER *et al.*, 2008).

A administração do extrato etanólico de própolis verde brasileira (200 mg / kg) a camundongos durante três dias aumentou a imunidade inata, ativando as etapas iniciais da resposta imune pela estimulação da expressão de TLR-2 e TLR-4<sup>6</sup>, citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IL-6), produção de macrófagos e células do baço, contribuindo para o reconhecimento de microrganismos e para a activação de linfócitos por células apresentadoras de antígenos (ORSATTI *et al.*, 2010 *apud* SFORCIN, 2010). A própolis verde (2,5 e 5 mg / kg) também estimulou a produção de peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), favorecendo a ação microbicida (Orsi *et al.*, 2000 *apud* SFORCIN, 2010).

A ação da própolis sobre a proliferação de linfócitos se apresenta na maioria dos ensaios como inibitória. Um dos mecanismos sugeridos é a inibição por flavonóides, sendo relatada a inibição da proliferação de linfócitos de camundongos *in vitro* (SÁ-NUNES *et al.*, 2003 *apud* FISCHER *et al.*, 2008). A ativação de macrófagos por uma amostra de própolis brasileira, também mostrou *in vitro* uma inibição da proliferação de linfócitos devido ao

---

<sup>5</sup> A enzima NO sintase (NOS) é catalisadora da reação de produção de NO através da converção de L-arginina a L-citrulina. A iNOS (NOS induzível) é um dos subtipos de NO sintase produzida por macrófagos e outras células ativadas por citocinas, como leucócitos a partir de fatores de transcrição proinflamatórios (como o NF $\kappa$ B) (DUSSE, 2003)

<sup>6</sup> TLR-2 e TLR-4: Receptores do tipo Toll-like (TLR), TLR-2 e TLR-4 estão mais frequentemente envolvidos na resposta do hospedeiro contra fungos. (<http://www.bv.fapesp.br/pt/projetos-regulares/24595/influencia-receptores-tlr-2-tlr/>).

estímulo da produção de IFN- $\gamma$  e NO. Altos níveis de IFN- $\gamma$  estimulam a atividade da enzima óxido nítrico sintetase induzível (iNOS) por macrófagos ativados, dessa forma tem-se a geração de concentrações de NO prejudiciais a proliferação de linfócitos (GHERARD *et al.*, 2000, *apud* SFORCIN, 2008).

O composto ativo da própolis CAPE também pode levar a inibição de células T. O CAPE é um inibidor específico de NF $\kappa$ B, levando a inibição da proliferação de linfócitos, provavelmente devido a inibição da expressão gênica. O NF $\kappa$ B tem importante ação como fator de regulação da expressão de genes da resposta imune, estimulando a expressão de citocinas inflamatórias, moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) e a adesão de moléculas envolvidas na metástase de tumores (ORBAN *et al.*, 2000; BAEZARAJA; MUÑOZ-CÀNOVES, 2004 *apud* FISCHER, 2008). Segundo FISCHER *et al.* (2008), o CAPE também é capaz de inibir o fator nuclear de células T ativas (NFAT), levando a inibição da transcrição do gene de IL-2 e consequentemente a proliferação de células T.

É sugerido que alguns dos elementos constituintes da própolis podem inibir células Th1 e Th2, uma vez que a própolis mostrou-se capaz de inibir a produção das citocinas IL-12, IL-2 e IL-4 em teste. Em pesquisa com humanos foi inibida a produção de IL-12, IL-2, IL-4 e IL-10, ao passo que a produção de TGF- $\beta$ 1 por células T reguladoras foi aumentada. A citocina TGF- $\beta$ 1 influencia a divisão celular e pode diminuir a produção de outras citocinas e IL-12 age na regulação da diferenciação de células T para a célula de tipo Th1. O possível mecanismo envolvido neste processo está na ação inibidora do CAPE sobre os fatores de transcrição NF $\kappa$ B e NFAT. Assim, CAPE inibe o gene de transcrição de IL-2, a expressão de IL-2R (CD25), e a proliferação de células T humanas (ANSORGE *et al.*, 2003 *apud* SFORCIN, 2007).

Dentre os diversos autores que abordam a ação anti-inflamatória da própolis, Khayyal *et al.* (2003) *apud* Sforcin (2007) investigaram os efeitos de um extracto aquoso de própolis (13%), administrada diariamente durante 2 meses como um adjuvante para a terapia de pacientes com asma leve a moderada. No fim do tratamento os pacientes mostraram uma redução acentuada na incidência e gravidade dos ataques noturnos e melhoria das funções de ventilação. Os resultados foram associados à diminuição das prostaglandinas, leucotrienos, citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8) e aumento de IL-10.

Analisando estes dados se observa a possível utilização de substâncias presentes na própolis como imunossupressores e agentes anti-inflamatórios. A inibição de NF $\kappa$ B e estímulo da produção de NO é mecanismo comum a ação de drogas como corticosteróides. A vantagem da administração da própolis seria a não manifestação de efeitos colaterais. A

inibição do NF $\kappa$ B pelo CAPE, levaria ainda a redução da expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória aguda, como a citocinas pró-inflamatórias IL- $\beta$  e TNF- $\alpha$  (FISCHER *et al.*, 2008).

Uma pesquisa de grande destaque e interesse é a de utilização da própolis como adjuvante em vacinas. FISCHER *et al.* (2007) realizaram estudos com extratos etanoicos da própolis verde brasileira adicionados a Herpesvírus suíno tipo 1 em uma vacina inativada, inoculada em camundongos. Foi observado incremento da resposta imune celular observando-se aumento da expressão de mRNA de IFN- $\gamma$ . Neste caso, não houve estímulo da resposta humoral. Com a adição de hidróxido de alumínio a vacina com própolis verde brasileira e Herpesvírus suíno tipo 1, houve aumento tanto da resposta celular quanto humoral em comparação a vacina que possuía apenas hidróxido de alumínio como adjuvante.

A ação da própolis como adjuvante se deve possivelmente a grande concentração de compostos fenólicos gerando incremento da resposta imune através do estímulo a proliferação de linfócitos. É interessante observar que como adjuvante em vacinas a própolis não mostrou ação supressora da resposta celular como visto anteriormente quando aplicada como medicamento. A própolis pode, portanto, ser considerada um adjuvante não particulado, visto que de forma conceitual um adjuvante particulado é considerado um imunomodulador, não dependendo de nenhuma partícula para sua atividade, e que se beneficia da associação com adjuvantes particulados (FISCHER *et al.*, 2007).

O quadro a seguir acaba por resumir o grande número de ações imunomoduladoras da própolis já abordadas e discutidas. Deve-se destacar e observar, que como havia sido explicitado no começo deste capítulo a própolis apresenta sua ação através da potencialização e supressão de eventos da resposta imune.

Propolis immunomodulatory action according to its dose, chemical composition and main components, and assay conditions of some authors

Immunological assay	Reported outcome	Dose and route	<i>In vivo/in vitro</i>	Main groups or active components	Characterization	Authors
Antibody production	↑	500 µg/mouse (i.p.)	<i>In vivo</i>	NM	NM	Scheller et al. (1988)
Classical and alternative pathways of the complement system	↓	WSD (63–1000 µg/ml)	<i>In vitro</i>	Phenolic acids and their esters, phenolic alcohols, aldehydes and ketones, flavonoids, stilbenes, coumarins	HPLC, GC-MS	Ivanovska et al. (1995a)
Macrophages spreading and motility	↑	10 <sup>-5</sup> M	<i>In vitro</i>	5-Caffeoylquinic acid, chlorogenic acid, 4-caffeoylquinic acid, 4,5-dicaffeoylquinic acid, 3,5-dicaffeoylquinic acid, 3,4-dicaffeoylquinic acid	HPLC	Tatefuji et al. (1996)
Macrophages activation	↑ H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , ↓ NO	2.5–100 µg/ml	<i>In vitro</i>	Prenylated p-coumaric acid and benzopyranes, essential oils, aromatic acids, di- and triterpenes	GC, GC-MS, TLC	Orsi et al. (2000)
Lymphocyte proliferation	↓	5–100 µg/ml	<i>In vitro</i>	Prenylated p-coumaric acid and benzopyranes, essential oils	GC, GC-MS, TLC	Sá-Nunes et al. (2003)
	↓	2.5, 5 and 10 mg/kg (p.o.)	<i>In vivo</i>	Aromatic acids, di- and triterpenes		
Antibody production	↑	5, 10 and 20 mg/kg (p.o.)	<i>In vivo</i>	CAPE	NM	Park et al. (2004)
Antibody and IFN-γ production	↑	5 mg/dose (s.c.)	<i>In vivo</i>	Phenolic compounds, cinnamic acid, flavonoids (pinobanksin, kaempferol)	HPLC	Fischer et al. (2007)

NM, not mentioned; ↑, stimulant action; ↓, inhibitory action; i.p., intraperitoneal route; p.o., per oral; s.c., subcutaneous route; WSD, water-soluble derivate of propolis; GC, gas chromatography; GC-MS, gas chromatography–mass spectrometry; TLC, thin layer chromatography; HPLC, high performance liquid chromatography.

#### Quadro 4 - Ação imunomodulatória relacionada aos componentes ativos da própolis.

Fonte: Sforcin, 2007

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a análise dos estudos e testes revisados nessa monografia consegue-se observar a ação promissora da própolis contra infecções ao estimular o sistema imune em sua ação microbicida. É de relevância observar que a ação direta da própolis como droga antimicrobiana deve ser melhor esclarecida em pesquisas futuras. Como pode ser observado nos estudos abordados, existe uma ação *in vitro* demonstrada, porém em testes *in vivo* não se encontram níveis inibitórios satisfatórios. Provavelmente isso se dá pela complexidade dos mecanismos de absorção desse composto, e a um problema relacionado a ingestão oral e aos processos digestivos. Não foram encontrados estudos que abordem esse assunto, contudo existem numerosas citações da comprovação do uso tópico da própolis, demonstrando uma melhor ação local. A ação anti-inflamatória da própolis também se mostra de grande destaque, devido a inibição ou supressão de eventos ligados a essa resposta, com principal destaque a inibição de linfócitos. Dessa forma, alguns usos acabam sendo comprovados como nos casos de auxílio no tratamento das dores de garganta, cuidados com machucados e queimaduras (também estando envolvida a ação antioxidante).

O mais interessante ao se observar a utilização da própolis pelo ser humano é a interação entre o homem e as abelhas. Trata-se de uma relação milenar de cooperação entre espécies, em que são utilizados os produtos apiários antes mesmo da comprovação de suas propriedades. A descoberta da própolis como medicamento natural é de grande interesse visto que esta possui uma gama de propriedades já citadas, apesar de não possuir todos os mecanismos de ação elucidados. Estas propriedades são potencializadas pela não apresentação de resistência microbiana (demonstrada) e pela não presença de efeitos colaterais (MASSON, 1994).

Entretanto, apesar de todo o avanço das pesquisas sobre a própolis é preciso uma visão crítica sobre os objetivos e metas. Grande parte dos trabalhos busca uma molécula específica deste composto responsável pela propriedade de interesse, para observar seu mecanismo de ação. Com isto é possível observar uma busca tradicional da indústria farmacêutica na obtenção de uma molécula ativa que possa ser sintetizada para a produção de medicamentos e sua comercialização, obtendo direitos sobre a mesma. O que tem se mostrado não praticável a própolis.

Como demonstrado em muitas pesquisas e como muitas vezes neste trabalho já foi abordado, existe uma ação de sinergismo dos diversos compostos da própolis, mostrando que a ação de frações isoladas não é significativa. O efeito sinérgico desses componentes se

mostra como uma grande vantagem devido à quantidade de propriedades relacionadas e aos efeitos de ação intensificada, sendo possivelmente um dos motivos para a não resistência microbiana (devido a grande complexidade). Dessa forma, seria de grande progresso um direcionamento de pesquisas para a comprovação de propriedades já citadas e a observação de novas utilizações, mantendo a tradição da utilização deste fitoterápico de forma aceita pelos parâmetros científicos hegemônicos.

## REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 6ª Ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2008.

BARATA, Lauro. Empirismo e ciência fonte de novos medicamentos. **Rev. Ciência e cultura**. Vol.57, no.4, p.4-5, Dez 2005. Disponível em: <<http://cienciaecultura.bvs.br/cgi-bin/wxis.exe/iah/>> Acesso em: 15 abr. 2012.

BURDOCK, G. A. Review of the Biological Properties and Toxicity of Bee Propolis. Burdock and Associates. Food and Chemical Toxicology. USA, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=review%20of%20the%20biological%20properties%20and%20toxicity%20of%20bee%20propolis>> Acesso em: 06 abr. 2012.

CASTRO, Myrella Léssio; CURY, Jaime Aparecido; ROSALEN, Pedro Luiz Rosalen. Própolis do sudeste e nordeste do Brasil: influência da sazonalidade da atividade antibacteriana e composição fenólica. **Química Nova**. São Paulo, Vol. 30, No. 7, 2007. Disponível em: <<http://quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/2007/vol30n7/02-AR06052.pdf>> Acesso em: 17 maio 2012.

COLTINHO, Marcela A. S.; MUZITANO, Michelle F. Muzitano; COSTA, Sônia S.. Flavonóides: Potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. Revista Virtual de Química, Vol. 1, No 3, 2009. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewArticle/51/99>> Acesso em: 23 nov. 2011.

COSTA, Paulo R. R.. Produtos naturais como ponto de partida para a descoberta de novas substâncias bioativas: Candidatos a fármacos com ação antiofídica, anticâncer e antiparasitária. **Rev. Virtual Química**. Rio de Janeiro, 2009. Disponível em: <<http://www.uff.br/RVQ/index.php/rvq/article/viewArticle/21/61>> Acesso em: 17 abr. 2012.

VARGAS, Agueda Castagna de; LOGUERCIO, Andrea Pinto; WITT, Niura Mazzini; DA COSTA, Mateus Matiuuzzi; E SILVA, Mariana Sá ; VIANA, Luciane Ribeiro. Atividade antimicrobiana “in vitro” de extrato alcoólico de própolis. *Ciência Rural*, Santa Maria, v.34, n.1, jan-fev, 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/cr/v34n1/a24v34n1.pdf>> Acesso em: 20 out.2011.

DUSSE, Luci Maria Sant’Ana; VIEIRA, Lauro Mello; CARVALHO, Maria das Graças. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbpml/v39n4/18548.pdf>> Acesso em: 12 dez.2012.

FISCHER, G.; HÜBNER, S.O.; VARGAS, G.D.; VITOR T.. Artigo de revisão: Imunomodulação pela própolis. São Paulo. v.75. nº2. 2008. Disponível em: <[http://www.biologico.sp.gov.br/docs/arq/v75\\_2/fischer.pdf](http://www.biologico.sp.gov.br/docs/arq/v75_2/fischer.pdf)> Acesso em: 15 abr. 2012.

FONSECA, Said Gonçalves da Cruz. Farmacotécnica de Fitoterápicos. Fortaleza Ceará: FFOE/UFC , 2005. Disponível em:

<[http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/Farmacot\\_Fitoterapicos.PDF](http://www.farmacotecnica.ufc.br/arquivos/Farmacot_Fitoterapicos.PDF)> Acesso em: 23 nov 2011.

KUO, Hsing-Chun; KUO, Wu-Hsien; LEE, Yean-Jang; LIN, Wea-Lung; CHOU, Fen-Pi; TSENG, Tsui-Hwa. Inhibitory effect of caffeic acid phenethyl ester on the growth of C6 glioma cells in vitro and in vivo. **Cancer Letters**. Volume 234, P.199-208, Mar.2006. Disponível em: <[http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835\(05\)00284-3/abstract](http://www.cancerletters.info/article/S0304-3835(05)00284-3/abstract)> Acesso em: 1 dez. 2012.

LOPES, Renato Matos; OLIVEIRA, Tânia Toledo de; NAGEM, Tanus Jorge; PINTO, Aloísio da Silva. Flavonóides. **Rev. Biotecnologia ciência e desenvolvimento**. Ano III, número 17, nov/ dez. 2000. Disponível em: <[http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio17/bio\\_17.pdf](http://www.biotecnologia.com.br/revista/bio17/bio_17.pdf)> Acesso em: 23 nov. 2011.

LUSTOSA, Sarah R.; GALINDOL, Alexandre B.; NUNESL, Lívio C. C.; RANDAU, Karina P.; NETO, Pedro J. Rolim. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Rev. bras. farmacogn.* Vol.18. no. 3. João Pessoa. 2008. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2008000300020&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-695X2008000300020&script=sci_arttext)> Acesso em: 27 out. 2011.

MARCUCCI, Maria Cristina. Propriedades biológicas e terapêuticas dos constituintes químicos da própolis. **Química Nova**. Campinas, SP. 1996. Disponível em: <[http://quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/1996/vol19n5/v19\\_n5\\_12.pdf](http://quimicanova.sbq.org.br/qn/qnol/1996/vol19n5/v19_n5_12.pdf)> Acesso em: 20 out. 2011.

MASSON, Bernard. **Própolis um antibiótico natural**. São Paulo, Gaia, 1994.

MATSUNO, Tetsuya. O efeito terapêutico do própolis. Vol. 1, 1. Ed., Japão, Nair Tazue Itice, 1997.

MENEZES, H.. Própolis: uma revisão dos recentes estudos e suas propriedades farmacológicas. *Arq. Inst. Biol.* São Paulo. v.72. n.3. 200. Disponível em: <[http://www.biologico.sp.gov.br/docs/arq/V72\\_3/menezes.PDF](http://www.biologico.sp.gov.br/docs/arq/V72_3/menezes.PDF)> Acesso em: 10 out. 2011.

NOLKEMPERA, Silke; REICHLING, Jürgen; SENSCH, Karl Heinz; SCHNITZLER, Paul. Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. **Phytomedicine**. Alemanha, Volume 17, P.132–138, fev. 2010. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711309001871>> Acesso em: 2 de out. 2012.

PARK, Yong Kun; IKEGAKI, Masaharu; ABREU, José A. da Silva; ALCICI, Nívia M. Freire. Estudo da preparação dos extratos de própolis e suas aplicações. *Ciênc. Tecnol. Aliment.* Vol. 18 n. 3 Campinas Ag./Out. 1998. Disponível em: <[http://www.culturaapicola.com.ar/apuntes/propoleos/extractos\\_propoleo\\_preparacion\\_aplicaciones.PDF](http://www.culturaapicola.com.ar/apuntes/propoleos/extractos_propoleo_preparacion_aplicaciones.PDF)> Acesso em: 5 nov. 2011.

PARK, Yong Kun; IKEGAKI, Masaharu; DE ALENCAR, Severino Matias. Classificação da própolis brasileira a partir de suas características físico-químicas e propriedades biológicas. Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Faculdade de Engenharia de Alimentos,

Campinas – SP. Disponível em: <<http://www.apacame.org.br/mensagemdoce/58/artigo.htm>>. Acesso em: 5 novembro 2011.

PEREIRA, Alberto dos Santos; SEIXAS, Fernando Rodrigues Mathias Silva; NETO, Francisco Radler de Aquino. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quim. Nova*. Vol. 25. No. 2. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/%0D/qn/v25n2/10460.pdf>> Acesso em: 26 out. 2011.

SFORCIN, José Maurício. Própolis e Imunidade: comprovações científicas. São Paulo, UNESP, 2009.

SFORCIN, José Maurício; BANKOVA, Vassya. Propolis and the immune system: a review. São Paulo. 2007. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17580109>> Acesso em: 15 abr. 2012.

SFORCIN, José Maurício; BANKOVA, Vassya. Propolis: is there a potential for the development of new drugs? São Paulo. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20970490>> Acesso em: 15 abr. 2012.

SFORCIN, José Maurício; ORSI, R.O.; BANKOVA, V.. Effect of propolis, some isolated compounds and its source plant on antibody production J.M.. Department of Microbiology and Immunology, Biosciences Institute, UNESP, São Paulo, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15814263>> Acesso em: 15 abr. 2012.

SILVA, Tania Maria Sarmiento da; CARVALHO, Mário Geraldo de; BRAZ, Raimundo Filho; AGRA, Maria de Fatima. Ocorrência de flavonas, flavonóis e seus glicosídeos em espécies do gênero *Solanum* (Solanaceae). *Química Nova*. São Paulo, vol.26 no.4 Jul/Ago. 2003. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-40422003000400014](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422003000400014)> Acesso em: 11 dez. 2012.

## ANEXO

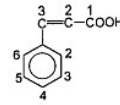
## ANEXO A- Quadro dos diversos componentes já encontrados na própolis

Derivados de álcool e fenol		
Nº	Nome usual	Nome oficial
1	—	Álcool benzílico
2	Álcool cinamílico	3-Fenil-prop-2-en-1-ol
3	Glicerol	Propano-1,2,3-triol
4	α-Glicerofosfato	1-Fosfopropano-2,3-diol
5	Hidroquinona	Benzeno-1,4-diol
6	Isobutenol	3-Metilbut-3-enol
7	Álcool fenílico	2-Feniletanol
8	Álcool prenilico	3-Metilbut-2-enol
Aldeídos		
9	—	Benzaldeído
10	Aldeído capróico	Hexanal
11	p-Hidroxibenzaldeído	4-Hidroxibenzaldeído
12	Isovanilina	3-Hidróxi-4-metoxibenzaldeído
13	Protocatecualdeído	3,4-Diidroxibenzaldeído
14	Vanilina	3-Metóxi-4-hidroxibenzaldeído
15	Aldeído 2-hexenóico	2-Hexenal
Ácidos alifáticos e ésteres		
16	Ácido acético	Ácido etanóico
17	Ácido angélico	Ácido 2-metilbut-2-enóico
18	Ácido butírico	Ácido butanóico
19	Ácido crotonóico	Ácido but-2-enóico
20	Ácido fumárico	Ácido buteno-1,4-dióico
21	Ácido isobutírico	Ácido 2-metilpropanóico
22	Ácido metilbutírico	Ácido 2-metilbutanóico
23	—	Acetato de benzila
24	—	Acetato de isobutila
25	—	Acetato de isopentila
26	—	Acetato de isopentenila
Aminoácidos		
27	Alanina	Ácido L-2-aminopropanóico
28	β-Alanina	Ácido 3-aminopropanóico
29	Ácido α-aminobutírico	Ácido 2-aminobutanóico
30	Ácido δ-aminobutírico	Ácido 4-aminobutanóico
31	Arginina	Ácido 1-amino-4-guanidovalérico
32	Asparagina	Ácido α-aminosuccinâmico
33	Ácido aspártico	Ácido aminosuccínico
34	Cistina	Ácido 3,3'-ditiobis(2-aminopropanóico)
35	Cisteína	Ácido 1-amino-2-mercaptopropiônico
36	Ácido glutâmico	Ácido 2-aminopentanodióico
37	Glicina	Ácido aminoetanóico
38	Histidina	Ácido α-amino-4(ou 5)-imidazolpropiônico
39	Hidroxiprolina	Ácido 4-hidróxi-2-pirrolidinocarboxílico
40	Isoleucina	Ácido 2-amino-3-metilpentanóico
41	Leucina	Ácido 2-amino-4-metilpentanóico
42	Lisina	Ácido 2,6-diaminohexanóico
43	Metionina	Ácido 2-amino-4-metilbutanóico
44	Ornitina	Ácido 2,5-diaminopentanóico
45	Fenilalanina	Ácido α-amino-β-fenilpropiônico
46	Prolina	Ácido 2-pirrolidinocarboxílico
47	Ácido piroglutâmico	Ácido 2-pirrolidona-5-carboxílico
48	Sarcosina	Ácido N-metilaminoacético
49	Serina	Ácido 2-amino-3-hidroxiopropanóico
50	Treonina	Ácido 2-amino-3-hidroxiutanóico
51	Triptofano	Ácido 2-amino-3-indolilpropanóico
52	Tirosina	Ácido α-amino-p-hidroxihidrocinnâmico
53	Valina	Ácido 2-amino-3-metilbutanóico

## Ácidos aromáticos



Ácido benzóico



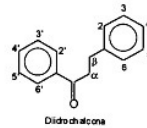
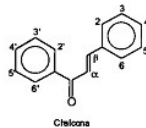
Ácido cinâmico

Nº	Nome usual	Nome oficial
54	Ácido p-anísico	Ácido 4-metoxibenzóico
55	Ácido benzóico	Ácido benzóico
56	Ácido cafeico	Ácido 3(3,4-diidroxifenil)-2-propenóico
57	Ácido cinâmico	Ácido 3-fenil-2-propenóico
58	Ácido cumárico( <i>o</i> -, <i>m</i> -, <i>p</i> -)	Ácido 3(4-hidroxifenil)-2-propenóico
59	Ácido 3,4-dimetoxicinâmico	Ácido 3(3,4-dimetoxifenil)-2-propenóico
60	Ácido ferúlico	Ácido 3(3-metóxi-4-hidroxifenil)-2-propenóico
61	Ácido gálico	Ácido 3,4,5-triidroxibenzóico
62	Ácido gentísico	Ácido 2,5-diidroxibenzóico
63	Ácido diidrocinâmico	Ácido 3-fenilpropanóico
64	Ácido <i>p</i> -hidroxibenzóico	Ácido 4-hidroxibenzóico
65	Ácido isoferúlico	Ácido 3(3-hidroxi-4-metoxifenil)-2-propenóico
66	Ácido 4-metoxicinâmico	Ácido 3(4-metoxifenil)-2-propenóico
67	Ácido protocatéquico	Ácido 3,4-diidroxibenzóico
68	Ácido salicílico	Ácido <i>o</i> -hidroxibenzóico
69	Ácido 3,4,5-trimetoxidiidrocinâmico	Ácido 3(3,4,5-trimetoxifenil)propanóico
70	Ácido vanílico	Ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzóico
71	Ácido verátrico	Ácido 3,4-dimetoxibenzóico
<b>Ésteres de ácidos aromáticos</b>		
72	Benzoato de benzila	Benzoato de benzila
73	Benzoato de cinamila	Benzoato de 3-fenil-2-propenila
74	Benzoato de etila	Benzoato de etila
75	Benzoato de metila	Benzoato de metila
76	Cafeato de 1,1-dimetilalila	2-Propenoato de 1,1-dimetilalil3(3,4-diidroxifenila)
77	Cafeato de 2-metil-2-butenila	2-Enilpropenoato de 3(3,4-hidroxifenil)-2-metilbutila
78	Cafeato de 3-metil-3-butenila	3-Enil-2-propenoato de 3(3,4-diidroxifenil)-3-metilbutila
79	Cafeato de benzila	2-Propenoato de 3(3,4-diidroxifenil)benzila
80	Cafeato de butenila	But-2-enilpropenoato de 3(3,4-diidroxifenila)
81	Cafeato de butila	2-Propenoato de 3(3,4-diidroxifenil)butila
82	Cafeato de cinamila	2-Enilpropenoato de 3-fenila
83	Cafeato de etila	2-Propenoato de (3,4-diidroxifenil) 3-etila
84	Cafeato de feniletila	2-Propenoato de 3(3,4-diidroxifenil)-feniletila
85	Cafeato de pentenila	2-Propenoato de pentenil 3(3,4-diidroxifenila)
86	Cafeato de pentila	2-Propenoato de pentil 3(3,4-diidroxifenila)
87	Cafeato de prenila	3-Metilbut-2-enilpropenoato de 3(3,4-diidroxifenila)
88	Cinamato de 3,4-dimetoxibenzila	2-Propenoato de 3(3,4-dimetoxifenil)benzila
89	Cumarato de 3-metil-3-butenila	3-Metilbut-3-enil-2-propenoato de 3(4-hidroxifenila)
90	Cumarato de benzila	2-Propenoato de 3(4-hidroxifenil)benzila
91	Cumarato de cinamila	2-Enilpropenoato de fenilpropila
92	Cumarato de feniletila	2-Propenoato de 3(4-hidroxifenil)feniletila
93	Cumarato de prenila	3-Metilbut-2-enilpropenoato de 3(4-hidroxifenila)
94	Ferulato de 3-metil-2-butenila	3-Metilbut-2-enilpropenoato de 3(3-metoxi-4-hidroxifenila)
95	Ferulato de 3-metil-3-butenila	3-Metilbut-3-enil-2-propenoato de 3(3-metoxi-4-hidroxifenila)
96	Ferulato de benzila	Fenil-2-propenoato de 3(3-metoxi-4-hidroxifenila)
97	Ferulato de prenila	2-Enilpropenoato de 3-metilbutila
98	Isoferulato de 2-metil-2-butenila	2-Metilbut-2-enilpropenoato de 3(3hidroxi-4-metoxifenila)
99	Isoferulato de 3-metil-3-butenila	3-Metilbut-3-enil-2-propenoato de 3(3hidroxi-4-metoxifenila)

## Ésteres de ácidos aromáticos

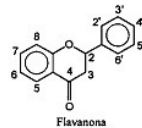
Nº	Nome usual	Nome oficial
100	Isoferulato de benzila	Fenil-2-propenoato de 3(3-hidroxi-4-metoxifenila)
101	Isoferulato de cinamila	2-Enilpropenoato de 3-fenilpropila
102	Isoferulato de feniletila	Feniletil-2-propenoato de 3(3-hidroxi-4-metoxifenila)
103	Isoferulato de prenila	2-Enilpropenoato de 3-metilbutila
104	Salicilato de benzila	Benzoato de 2-hidroxifenila
105	Salicilato de metila	Benzoato de 2-hidroximetila

## Chalconas e diidrochalconas



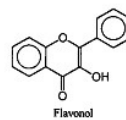
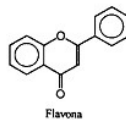
106	_____	2',6', $\alpha$ -Triidroxi-4'-metoxichalcona
107	_____	2',6'-Diidroxi-4'-metoxididrochalcona
108	_____	2',4',6'-Triidroxiidrochalcona
109	3-O-Acetilpinobanksina	2',4',6'-Triidroxi- $\alpha$ -acetoxichalcona
110	Alpinetina	2', 4'-Diidroxi-6'-metoxichalcona
111	Naringenina (chalcona)	2',4',6',4'-Tetraidrochalcona
112	Pinobanksina	2',4',6', $\alpha$ -Tetraidrochalcona
113	Pinocembrina	2',4',6'-Triidrochalcona
114	Pinostrobina	2',6'-Diidroxi-4'-metoxichalcona
115	Sakuranetina	2',6',4'-Triidroxi-4'-metoxichalcona

## Flavanonas



116	_____	3,7-Diidroxi-5-metoxiflavanona
117	_____	2,5-Diidroxi-7-metoxiflavanona
118	3-O-Acetilpinobanksina	5,7- Diidroxi-3-acetoxiflavanona
119	3-O-Butanoilpinobanksina	5,7- Diidroxi-3-butanoiloxiflavanona
120	3-O-Hexanoilpinobanksina	5,7- Diidroxi-3-hexanoiloxiflavanona
121	3-O-Metilpinobanksina	5,7- Diidroxi-3-metoxiflavanona
122	3-O-Pentanoilpinobanksina	5,7- Diidroxi-3-pentanoiloxiflavanona
123	3-O-Pentanoilpinobanksina	5,7- Diidroxi-3-pentanoiloxiflavanona
124	3-O-Propanoilpinobanksina	5,7- Diidroxi-3-propanoiloxiflavanona
125	Alnusitol	3,5,7-Triidroxi-6-metoxiflavanona
126	Alpinetina	7-Hidroxi-5-metoxiflavanona
127	Naringenina (flavanona)	5,7,4'-Triidroxiiflavanona
128	Pinobanksina	3,5,7-Triidroxi-7-metoxiflavanona
129	Pinocembrina	5,7- Diidroxiiflavanona
130	Pinostrobina	5-Hidroxi-7-metoxiflavanona
131	Sakuranetina	5,4'-Diidroxi-7-metoxiflavanona

## Flavonas e Flavonóis



132	3,7-di-O-Metilquercetina	5,3',4'-Triidroxi-3,7-dimetoxiflavona
-----	--------------------------	---------------------------------------

## Flavonas e Flavonóis

Nº	Nome usual	Nome oficial
133	3-O-Metilcanferol	5,7,4'-Triidroxi-3-metoxiflavona
134	3-O-Metilgalangina	5,7-Diidroxi-3-metoxiflavona
135	4'-O-Metilcanferol	3,5,7-Triidroxi-4'-metoxiflavona
136	7,4'-di-O-Metilcanferol	3,5-Diidroxi-7,4'-dimetoxiflavona
137	7-O-Metilapigenina	5,4'-Diidroxi-7-metoxiflavona
138	7-O-Metilcanferol	3,5,4'-Triidroxi-7-metoxiflavona
139	Acacetina	5,7-Diidroxi-4'-metoxiflavona
140	Alnusina	3,5,7-Triidroxi-6-metoxiflavona
141	Alpinetina	7-Hidroxi-5-metoxiflavona
142	Apigenina	5,7,4'-Triidroxiflavona
143	Betuletol	3,5,7-Triidroxi-4',6-dimetoxiflavona
144	Canferida	3,5,7-Triidroxi-4-metoxiflavona
145	Canferol	3,5,7,4'-Tetraidroxiflavona
146	Crisina	5,7-Diidroxiflavona
147	Fisetina	3,7,3',4'-Tetraidroxiflavona
148	Galangina	3,5,7-Triidroxiflavona
149	Isalpinina	3,5-Diidroxi-7-metoxiflavona
150	Isorramnetina	3,5,7,4'-Tetraidroxi-3'-metoxiflavona
151	Pectolarigenina	5,7-Diidroxi-6,4'-dimetoxiflavona
152	Quercetina	3,5,7,3',4'-Pentaidroxiflavona
153	Ramnazina	3,4',5-Triidroxi-5',7-dimetoxiflavona
154	Ramnetina	3,5,3',4'-Tetraidroxi-7-metoxiflavona
155	Ramnocitrina	3,5,4'-Triidroxi-7-metoxiflavona
156	Tectocrisina	5-Hidroxi-7-metoxiflavona
<b>Hidrocarbonetos e ésteres graxos</b>		
157	—	Heneicosano (C <sub>21</sub> )
158	—	Tricicosano (C <sub>23</sub> )
159	—	Pentacosano (C <sub>25</sub> )
160	—	Heptacosano (C <sub>27</sub> )
161	—	Nonacosano (C <sub>29</sub> )
162	—	Hentriacontano (C <sub>31</sub> )
163	—	Tritriacontano (C <sub>33</sub> )
164	—	Hexadecanoato de dotriacontila
165	—	[(Z)-octadec-9-enoato] de dotriacontila
166	—	Hexadecanoato de hexacosila
167	—	[(Z)-octadec-9-enoato]de hexacosila
168	—	Hexadecanoato de octacosila
169	—	[(Z)octadec-9-enoato] de octacosila
170	—	Hexadecanoato de tetracosila
171	—	[(Z)-octadec-9-enoato] de tetracosila
172	—	Hexadecanoato de tetratriacontila
173	—	[(Z)-octadec-9-enoato] de tetratriacontila
174	—	Hexadecanoato de triacontila
175	—	[(Z)-octadec-9-enoato] de triacontila
<b>Ácidos graxos</b>		
176	Ácido araquídico	Ácido nonadecanóico
177	Ácido behênico	Ácido docosanóico
178	Ácido cerótico	Ácido hexacosanóico
179	Ácido esteárico	Ácido octadecanóico
180	Ácido láurico	Ácido dodecanóico
181	Ácido lignocérico	Ácido tetracosanóico
182	Ácido linoleico	Ácido cis-9,cis-12-octadecadienóico
183	Ácido mirístico	Ácido tetradecanóico
184	Ácido montânico	Ácido octacosanóico
185	Ácido oleico	Ácido 9-octadecenóico
186	Ácido palmítico	Ácido hexadecanóico

	<b>Nome usual</b>	<b>Nome oficial</b>
<b>Cetonas</b>		
Nº		
187	—	6-Metil-hep-5-en-2-ona
188	—	6,10,14-Trimetil-2-pentadecanona
189	—	2-Heptadecanona
190	Acetofenona	1-Fenil-etanona
191	<i>p</i> -Acetofenol	4-Hidróxi-1-fenil-etanona
192	Diidroxiacetofenona	2,4-Diidróxi-1-fenil-etanona
193	Metilacetofenona	1-Metil-1-fenil-etanona
<b>Terpenóides e esteróides</b>		
194	$\alpha$ -Acetoxibetulenol	Etóxi-1-oxo-biciclo[7.2.0]undec-2-en-5-ol 2,10,10-trimetil-2-metileno
195	$\beta$ -Bisabolol	[S-(R*,R*)]1(1,5-dimetil-4-hexenil)4-metil-3-cicloexen-1-ol
196	$\alpha$ -Copaeno	1,3-Dimetil-8-(1-metiletil)-tríciclo [4.4.0.0 <sup>2,7</sup> ] dec-3-eno
197	$\beta$ -Diidrofucosterol	$\beta$ -Diidro(3 $\beta$ ,24S)estigmasta-5-en-3-ol
198	1,8-Cineol	1,8-Epóxi-p-mentano
199	Calinasterol	(3 $\beta$ )-Ergosta-5,24(28)dien-3-ol
200	Cimeno	Metil(1-metiletil)benzeno
201	Estigmasterol	3( $\beta$ )Hidróxi-24-etil- $\Delta^{5,22}$ -colestadieno
202	Fucosterol	( $\beta$ ,24E)-Estigmasta-5,24(28)-dien-3-ol
203	Geraniol	Trans-3,7-dimetil-2,6-octadien-1-ol
204	Guaiol	1,2,3,4,5,6,7,8-octaidro- $\alpha,\alpha,3,8$ -tetrametil-[3R-(3 $\alpha,5\alpha,8\alpha$ )] 5-biciclo[5.3.0]decapentaenol
205	Limoneno	Metil-4-(1-metiletenil)-cicloexano
<b>Açúcares</b>		
206	—	Frutofuranose-1
207	—	Frutofuranose-2
208	Sacarose	$\beta$ -D-Frutofuranosil- $\alpha$ -D-glicopirranose
209	Sacarose (isômero)	$\alpha$ -D-Frutofuranosil- $\beta$ -D-glicopirranose
210	Xilitol	Meso-pentitol
<b>Outros compostos</b>		
211	Estireno	Fenil-etileno
212	Hexanolactona	4-Hexanolactona
213	—	Naftaleno
214	Pterostilbeno	(E)-4-[2-(3,5-dimetóxiifenil)etenil]-fenol
215	Xantorreol	(S)-1-(2,3-diidro-5-hidróxi-2-metilnafto [1,8-biciclo]piran-4-il)-etanona