



CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

GOVINDA CHARAM ÁLVARES PEREIRA

Própolis- Conceitos, Aplicabilidade e Efeitos com Ênfase na Doença Periodontal

CAMPINA GRANDE

2012

GOVINDA CHARAM ÁLVARES PEREIRA

Própolis- Conceitos, Aplicabilidade e Efeitos com Ênfase na Doença Periodontal

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao Departamento de
Odontologia da Universidade Estadual
da Paraíba como requisito para a
obtenção do título de bacharelado em
Odontologia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Raquel Christina Barboza Gomes

CAMPINA GRANDE

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

P436P Pereira, Govinda Charam Álvares.

Própolis : Conceitos, Aplicabilidade e Efeitos com Ênfase na Doença Periodontal / Govinda Charam Álvares Pereira. – 2012.

43 f. : il. color

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2012.

“Orientação: Prof. Dra. Raquel Christina Barboza Gomes , Departamento de Odontologia”.

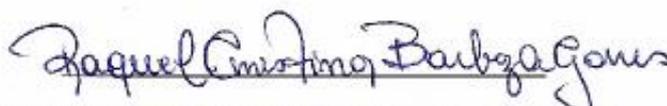
1. Própolis. 2. Doença periodontal. 3. Agentes biológicos. I. Título.

21. ed. CDD 617.63

GOVINDA CHARAM ÁLVARES PEREIRA

Própolis- Conceitos, Aplicabilidade e Efeitos com Ênfase na Doença Periodontal

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC),
apresentado ao departamento de
Odontologia da Universidade Estadual
da Paraíba como requisito para a
obtenção do título de bacharelado em
Odontologia.



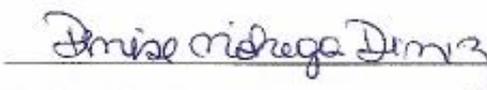
Profª Drª Raquel Christina Barboza Gomes / UEPB

Orientadora



Prof. Dr.º Carlos Frederico de Moraes Sarmiento/ UEPB

Examinador



Profª. Drª Denise Nobrega Diniz/ UEPB

Examinadora

*“ Ó meu senhor Sri Krishna! Filho de Vasudeva! Ó onipenetrante Personalidade de Deus!
Ofereço-Vos minhas respeitadas reverências!*

Medito no Senhor Sri Krishna porque Ele é a Verdade Absoluta e a causa primordial de todas as causas da criação, sustentação e destruição dos universos manifestados. Ele é direta e indiretamente consciente de todas as manifestações e é independente, porque não há outra causa além dEle. Foi Ele apenas que primeiramente transmitiu o conhecimento védico ao coração de Brahmaji, o ser vivo original. Mesmo grandes sábios e semideuses são por Ele colocados em ilusão, assim como uma pessoa é confundida pelas representações ilusórias da água vista no fogo ou da terra vista na água. Por sua causa apenas os universos materiais, temporariamente manifestados através das reações dos três modos da natureza, parecem reais, embora sejam irreais. Portanto medito nEle, o Senhor Sri Krishna, que é eternamente existente na morada transcendental, a qual é sempre livre das representações ilusórias do mundo material. Eu medito nEle, pois Ele é a Verdade Absoluta. ”

Srimad Bhagavatam- Canto 1, Verso 1.
AC Bhaktivedanta Swami Prabhupada

DEDICATÓRIA

Dedico a conclusão deste curso a uma Pessoa que é para mim: um Amigo, porque que esteve ao meu lado em momentos difíceis, um Mestre, por ter me dado sua orientação e um Pai, por ter cuidado de mim como um filho- Ivan Augusto Lisboa Ribeiro, Dhanvantary Swami.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À minha mãe Marilda de Fátima Álvares da Silva por sempre me apoiar e incentivar no desempenho pelas minhas buscas e objetivos,

Ao meu pai Salomão Pereira por ter me dado a educação pela qual se formou o meu carácter,

Aos meus irmãos Jahnavi, Kalindi, Nitai, Anandini e Nimai por fazerem parte da minha vida,

À minha avó Maria do Carmo Amarin Álvares que sempre me incentivou e apoiou,

Aos meus Tios pela amizade e carinho,

Aos meus primos pela amizade e companheirismo,

E

Aos amigos do coração,

Meus sinceros agradecimentos!

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Prof^a Raquel Cristina Barboza Gomes pela atenção, dedicação e competência. Agradeço por ter aceitado o convite de me orientar e desenvolver esse trabalho, com todo seu conhecimento e paciência,

Aos mestres, pelos ensinamentos repassados,

Aos colegas Cirurgiões-Dentistas que caminharam por essa jornada junto comigo,

Ao prof. Carlos Frederico de Moraes Sarmiento e a prof.^a Denise Nobrega Diniz pelas correções e sugestões,

e

A todos que de alguma maneira me ajudaram na realização desse trabalho.

RESUMO

Própolis é uma mistura complexa de substâncias resinosas, gomosas e balsâmicas que é extraída de diversas partes das plantas como: o broto, botões florais e exudatos resinosos, pelas abelhas *Apis mellifera*, adicionada de sua secreção salivar. Esta resina apresenta propriedades terapêuticas, entre elas, as principais são: atividades antibacteriana, fungicida, anti-inflamatória, imunomodulatória, antioxidante e antitumoral. Considerando as características da própolis e à natureza infecciosa e inflamatória da doença periodontal, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão da literatura para averiguar as características farmacológicas da mesma e a sua utilização no controle químico do biofilme dental e terapia das doenças periodontais. Perceber-se que existe grande variabilidade na sua composição, a depender da vegetação e do clima, o que possibilita que a própolis não se apresente com todas as suas características de uma maneira uniforme. Uma prévia seleção do tipo de própolis se faz necessário, antes de sua utilização. Devem-se levar em consideração que ela apresente elevadas concentrações de substâncias importantes como ácidos anti-inflamatórios, compostos fenólicos antibióticos e baixas concentrações de substâncias alergênicas. Os resultados da própolis, quando utilizada no tratamento das doenças periodontais, apresentam-se ser muito promissores.

PALAVRAS-CHAVE: Própolis, Doença periodontal, Agentes biológicos

ABSTRACT

Propolis is a complex mixture of resinous substances, gummy and balsamic that is extracted from various plant parts such as the bud, and resinous buds, bees *Apis mellifera*, added his salivary secretion. This resin has therapeutic properties, among which the main ones are: antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, immunomodulatory, antioxidant and antitumor. Considering the characteristics of propolis and inflammatory and infectious nature of periodontal disease, the present study aimed to review the literature to determine the pharmacological characteristics of the same and their use in the chemical control of plaque and periodontal disease therapy. It is perceived that there is great variability in composition, depending on the vegetation and climate, which enables the propolis is not present with all its features in a uniform manner. A preliminary selection of the type of propolis is needed before its use. You must be taken into consideration, that it presents high concentrations of valuable substances such as acids anti-inflammatories, antibiotics phenolic compounds and low concentrations of allergenic substances. The results of propolis, when used in the treatment of periodontal disease, appear to be very promising.

KEYWORDS: Propolis, Periodontal Disease, Biological Agents

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DA LITERATURA	14
2.1	Propriedade terapêuticas e farmacológicas da Própolis	14
2.2	Características da Doença periodontal.....	22
2.3	Própolis como coadjuvantes no tratamento da doença periodontal.....	23
3	METODOLOGIA	30
4	DISCUSSÃO.....	31
5	CONSIDERASSÕES FINAIS.....	37
6	REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

O consumidor tem se tornado cada vez mais exigente e mais criterioso com a qualidade do produto que consome. Dessa maneira, tornou-se crescente a preocupação em fazer uso de produtos menos agressivos, de origem natural ou o mais próximo possível desta origem (PACKER et al, 2007). O fato de ser “natural”, nem sempre, é sinônimo de pouco agressivo, embora exista um conceito consolidado por grande parte da população, que medicamentos naturais ou oriundos de plantas medicinais tragam benefícios irrestritos, sendo atribuído ao consumo destes, pouco ou nenhum risco (SALVI, 2008).

Atualmente, 25% dos medicamentos têm extratos de plantas na sua composição, mas os fitoterápicos ainda apresentam um grande potencial para exploração e uma das apostas, está na área da odontologia, a qual, mesmo com a carência de pesquisas, substâncias como: alho, própolis, hortelã, romã e outras plantas e ervas apresentam resultados iguais ou superiores aos similares sintéticos (SOYAMA, 2007).

Outro entrave, para que os dentistas ampliem o uso de fitomedicamentos é a falta de comprovação científica da eficácia e segurança desses compostos. Pelo código de ética profissional não se pode optar por tratamentos sem comprovação científica definitiva o que derruba muitos produtos fitoterápicos em relação aos sintéticos químicos. Além disso, na odontologia, existe um número significativo de trabalhos dedicados a substâncias naturais, mas são poucas as publicações que permitem um aval científico para o uso das mesmas (SOYAMA, 2007).

Um extrato natural que tem sido empregado há milhares de anos é o que se pode ser obtido a partir da própolis, o qual, tem seus primeiros registros de utilização pelo homem desde o Egito antigo e à Mesopotâmia. Foi também, muito utilizado pelos assírios, incas, gregos e romanos. Seu emprego foi citado no papiro de Erbes, escrito em 1700 a.C e no antigo Egito, onde a substância era empregada no embalsamento dos mortos no processo de mumificação (PEREIRA et al, 2002).

A palavra “Própolis” é uma denominação genérica utilizada para descrever uma mistura complexa de substâncias resinosas, gomosas e balsâmicas (FUNARI et al, 2006). Tal substância é extraída de diversas partes das plantas como: o broto, botões florais e exudatos resinosos, pelas abelhas *Apis mellifera*, adicionada de sua secreção salivar. Esta resina é

comumente utilizada devido às suas propriedades biológicas relatadas por diversos trabalhos científicos realizados no mundo inteiro (TORRES et al, 2000).

A própolis tem sido utilizada no tratamento de muitas doenças na medicina popular. Devido às suas propriedades, tem também ampla aplicação nas indústrias alimentícia e de cosméticos. Tais propriedades incluem atividades antibacteriana, antiviral, fungicida, citotóxica para o câncer, antiinflamatória, imunomodulatória, antioxidante e antitumoral, entre outras. A composição química da própolis é variada, tendo sido identificados mais de 300 compostos em amostras de própolis de diferentes regiões (TORRES et al, 2008).

Pesquisas mostram que a própolis foi bem sucedida em vários experimentos que a testaram no tratamento de diversas doenças, inclusive, ela se apresenta como uma grande possibilidade no tratamento de doenças periodontais (PINTO et al, 2011).

A doença periodontal apresenta uma etiologia multifatorial, envolvendo um hospedeiro susceptível e a presença de periodontopatógenos num ambiente favorável (ZANATTA, 2005). A simples presença de um patógeno putativo subgingival não indica necessariamente a iniciação e a progressão da doença. Diversos estudos demonstraram que uma combinação de fatores – tais como mudanças no ambiente local, sobrecarga infecciosa, ausência de espécies benéficas e a imunidade do hospedeiro – contribuem para a progressão da doença (COSTA et al, 2009).

Diante do exposto, a respeito da própolis, e frente à natureza patológica da doença periodontal pelo seu caráter infeccioso, inflamatório, e que é influenciada pela imunidade do hospedeiro e fatores locais a respeito das condições bucais, o presente trabalho tem por objeto, o estudo de revisão da literatura a fim de averiguar se as características terapêuticas e farmacológicas da própolis podem ser utilizadas no tratamento de doenças periodontais.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Propriedade terapêuticas e farmacológicas da Própolis

A própolis é um composto resultado da mistura de várias substâncias tais como vitaminas, sais minerais, compostos fenólicos como flavonóides, ácidos graxos, ácidos cinâmicos, ácidos cefêicos, aminoácidos, álcoois aromáticos e ésteres, além de ceras, pólen, substâncias voláteis e substâncias desconhecidas. Contudo, uma das questões mais importantes a se considerar em relação a essa substância, é que, a mesma não apresenta uma característica padronizada quanto aos seus constituintes e esses podem sofrer variações de acordo com a região, a flora e a época do ano em que ela seja produzida pelas abelhas.

Torres et al (2008), avaliaram óleos essenciais de própolis produzida no estado do Piauí com a finalidade de traçar o perfil químico de suas frações voláteis. Para isso, foram escolhidos os municípios de: Teresina (cujo apiário fica localizado em área de cobertura de vegetação secundária com enxertia de cajueiros e mangueiras, espécies cuja florescência se dá nos meses de agosto e setembro); Pio IX (um município localizado no sudoeste do Piauí, cuja vegetação é composta por uma mata de transição entre o cerrado e a caatinga e que contém extensas plantações de caju na região do apiário); Campo Maior; Pedro II; e Lagoa de São Francisco. Estes últimos ficam localizados na área de transição entre o cerrado e a mata de cocais. Os resultados mostraram que as própolis apresentavam composições diferentes entre si. Entretanto as própolis produzidas nas cidades de Campo Maior, Pedro II e Lagoa de São Francisco se assemelhavam devido estarem em regiões de flora coincidentes.

Autores como Junior et al (2006), avaliaram própolis produzidas em diferentes regiões do Brasil: Botucatu- SP; Mossoró- RN; e Urubici- SC. Esses autores determinaram as diferenças entre as própolis pela concentração inibitória mínima (CIM) de cada extrato quando em contato com bactérias Gram positivas: *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus sp*, Gram negativas: *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* e leveduras: *Candida albicans*. A atividade antimicrobiana variou de acordo com o local em que a amostra de própolis foi produzida, sendo as bactérias Gram positivas (*S. aureus* e *Enterococcus sp*) e *C. albicans* mais susceptíveis à própolis obtida na região de Botucatu enquanto para as Gram negativas, a amostra de Urubici foi a mais eficiente sobre *E. coli* e a de Mossoró para *P. aeruginosa*. Embora não tenha sido feita a análise físico-química, e considerando que todos os ensaios biológicos foram realizados sob as mesmas condições experimentais, concluiu-se que os

resultados poderiam ser atribuídos à composição química distinta dos extratos alcóolicos de própolis (EAP) das três localidades testadas (JUNIOR et al, 2006).

Comparando a diferença na composição, a ação físico-química e a atividade antimicrobiana entre as própolis paraibanas, Silva et al (2006), que são produzidas em diferentes épocas do ano. Para a determinação físico-química, foram aferidos os teores de umidade, cinzas, resíduos insolúveis, cera, sólidos solúveis, fenóis, flavonóides e índice de oxidação. Na pesquisa da atividade antimicrobiana, foram utilizados os microrganismos *Candida albicans* e *Staphylococcus aureus*. Os parâmetros avaliados foram definidos considerando as própolis produzidas no período compreendido de julho de 2001 a maio de 2002 em uma sequência de 6 colheitas que foram realizadas no Apiário do Centro de Ciências Agrárias em Areia – PB do Departamento de Zootecnia da Universidade Federal da Paraíba. Os resultados mostraram que o teor de umidade variou 1,0 a 8,6%, os resíduos insolúveis de 23,5 a 40,4%, as cinzas de 1,1 a 3,3%, os sólidos solúveis de 32,0 a 62,5%, os fenóis 1,0 a 8,1%, os flavonoides de 0,04-0,5% e o índice de oxidação das amostras testadas variou de 14 à 29 segundos. Em relação à atividade antimicrobiana, de acordo com a metodologia dos autores, os extratos etanólicos das própolis testadas não apresentaram nenhuma atividade. De acordo com a pesquisa, as própolis produzidas em períodos de maior precipitação apresentaram melhores valores para os compostos bioativos.

Ainda avaliando as características físico-químicas, Souza (2007), estudou seis amostras de própolis produzidas nas cidades de Capetinga-MG, Chave da Taquara- SP, Restiga-SP e Franca- SP, e constatou que algumas destas possuíam um alto teor de ácidos fenólicos, os quais possuem um alto poder antioxidante, tais como: Drupanina, Artepelin C e Bacarina. Para os testes de avaliação da atividade antioxidante, utilizou-se o permanganato de potássio ($KMnO_4$) como agente oxidante. De acordo com a Farmacopéia Brasileira, uma atividade é considerada antioxidante quando sua reação ocorre em até 22 segundos. Os resultados demonstraram que nas localidades de Capetinga e Chave da Taquara, as amostras apresentaram coloração verde durante todo período do experimento, bem como teores de flavonóides totais que variaram de 1,8 a 2 %. Esses achados significam que os referidos ácidos apresentaram neutralização oxidativa abaixo de 12 segundos, o que denota que os mesmos possuem alto potencial de antioxidação. Observando os principais fenólicos, drupanina, artepelin C e bacarina, estes apresentaram teores médios significativos de 4, 9 e 7 %, respectivamente. Essas observações refletem em suas atividades biológicas. Por exemplo,

a atividade antitumoral de extratos hidroalcoólicos desse tipo de própolis foram atribuídas principalmente à presença destes três ácidos fenólicos. Assim, sugere-se que os extratos hidroalcoólicos destas amostras poderiam ser utilizados para a terapêutica em humano.

Calado (2008), em sua pesquisa, utilizou-se a técnica de extração de fluidos com CO₂ super crítico, para retirar substâncias fenólicas da própolis verde brasileira, e assim poder avaliar o teor do ácido 3,5 diprenil-4-hidroxiâmico (Artepenelin C). Os resultados da pesquisa concluíram que o uso da técnica citada permitiu a obtenção de frações de própolis rica em compostos fenólicos que possuem alta capacidade antioxidante e antimicrobiana.

Recentemente, a própolis brasileira foi classificada em 13 grupos, de acordo com o perfil físico-químico obtido por técnicas de espectrofotometria, além da avaliação das atividades biológicas. Dessa forma, foram verificadas as diferenças qualitativas e quantitativas na composição química e atividades biológicas desses tipos de própolis. De acordo com Castro et al (2007), dentre os 13 grupos, três se destacam em relação à sua elevada atividade antimicrobiana, que são os grupos 3, 6 e 12 oriundos da região sudeste. A própolis do grupo 6 também se destaca devido apresentar uma composição química bem diferenciada das demais já que possui baixas concentrações de flavonoides, o que abre uma lacuna na questão, pois os flavonoides são tidos como responsáveis pela atividade antibacteriana nos outros tipos de própolis.

Objetivando avaliar a atividade antibacteriana *in vitro* de 23 amostras de extrato de própolis marrom, colhidas na região sudoeste do estado do Mato Grosso, frente à *Escherichia coli*, Bastos et al (2011) relacionaram indicadores de qualidade físico-químicos, os quais revelaram que a substância possui atividade antibacteriana significativa frente a esse microrganismo, que é um importante patógeno Gram-negativo.

Nogueira et al (2007) avaliaram o perfil de susceptibilidade dos extratos etanólicos de própolis oriundos dos Estados do Paraná, Minas Gerais e São Paulo e de óleos essenciais frente às bactérias cariogênicas *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus casei* usando o método de difusão em ágar. Os resultados obtidos indicaram a própolis do estado de Minas Gerais como a mais ativa das avaliadas. A mesma mostrou, através de ensaios antimicrobianos, inibição bacteriana em concentrações acima de 1,25 µg/µL, maior que a substância controle: clorexidina 1%, para o *Streptococcus mutans*, mas não apresentou inibição para o *Lactobacillus casei*.

Além de ser efetiva frente às bactérias, a própolis se mostrou bastante eficaz contra leveduras. Longhini et al. (2007) avaliaram a ação de diferentes extratos de própolis, em vários tipos de leveduras incluindo a *Candida albicans*. Os resultados mostraram que os extratos alcoólicos podem inibir leveduras mesmo em concentrações muito pequenas 1:256, porém a concentração inibitória mínima (CIM) para 100% das leveduras testadas foi 0,58 mg/ml de extrato alcoólico a 30% da própolis verde da região de Maringá-PN. A própolis também se manifesta eficaz contra o *Cryptococcus neoformans* que é o agente responsável pela Criptococose, uma doença mundial que acomete principalmente indivíduos imunocomprometidos. Para esse fungo a concentração inibitória mínima (CIM) obtida foi de 1,6mg/ml (FERNANDES 2007).

Estudos *in vitro* sugerem que substâncias extraídas da própolis como CAPE e crisina, podem inibir a progressão de células tumorais por atuarem na supressão complexa de ciclinas, causando desta maneira, a apoptose de células cancerígenas. A pesquisa foi resultado de um estudo no qual buscou-se avaliar os mecanismos de atividade da própolis e dos compostos ativos CAPE e crisina, e sugere também que essas substâncias possuem o potencial para serem usadas em drogas de quimioterapia e ou drogas preventivas do câncer (SAWICKA et al 2012).

Madjarof (2009), objetivado avaliar o potencial anti-inflamatório, utilizou as própolis do grupo 6 e grupo 13, conhecida também com própolis Vermelha, obtidas nas regiões da Bahia e Alagoas respectivamente. Os tipos de inflamação avaliados foram o edema de orelha induzido por óleo de cróton (tópico) e o edema da pata induzido pela carragenina, provocados em camundongos *Swiss*. O tratamento prévio com o extrato etanólico da própolis vermelha (EEPV) (200mg/kg , p.o.) reduziu o edema em 48, 55, 50 e 55% após 2, 3, 4 e 5 hs da injeção subplantar de carragenina, mas o extrato etanólico da própolis do grupo 6 (EEG6) não reduziu o edema provocado pela mesma substância. Os EEPV e EEG6 foram capazes de reduzir o edema de orelha induzido por óleo de cróton sendo esta atividade significativa para a EEPV. A dexametasona, usada como controle positivo na dose de 4 mg/ml e administrada pela mesma via, reduziu o edema em 79%. O EEPV (200mg/ml) reduziu o edema em 54,5% e o EEG6 (90mg/ml) em 10,5%, após 4 horas da administração do agente flogístico.

Em sua pesquisa de revisão, Menezes (2005) observou que trabalhos laboratoriais realizados com camundongos e coelhos constataram atividade anti-inflamatória das soluções hidroalcoólicas da própolis, tanto em aplicações tópicas, bem como através de injeções ou

mesmo via oral. Esta propriedade deve-se à presença de substâncias encontradas tais como o ácido cafeico, a quercetina, a narigenina e o éster fenetílico do ácido cafeico. A atividade anti-inflamatória dessas substâncias seria atribuída à supressão da síntese de prostaglandinas e de leucotrienos pelos macrófagos.

Como consequência da diminuição da inflamação, também pode-se perceber um efeito analgésico na terapêutica com a própolis. É o que comprova uma das pesquisas realizadas, com seres humanos, que objetivava avaliar a eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas, através do acompanhamento de 22 úlceras. Foi questionado aos pacientes envolvidos sobre a intensidade da dor com escala analógica. A maioria (42,9%) referiu à presença de dores leves, 14,1% moderada, contra 4,7% que apresentaram dor intensa; enquanto 38,2% não referiram nenhuma sensação dolorosa. Durante a utilização da pomada, os pacientes referiram melhora da dor e do calor local; diminuição do odor, do inchaço, da secreção e da coceira. Ao exame físico, esses aspectos foram observados e detectou-se melhora do aspecto das lesões, enfatizando a diminuição do edema e da quantidade de secreções. As úlceras por pressão evoluíram para a fase de maturação e de remodelação após a intervenção terapêutica com a própolis, salientando-se que 74,1% das patologias tiveram cicatrização antes do tempo normal e que ocorreu significativa diminuição da dor referida pelos participantes (SANTOS et al, 2007).

No estudo piloto de Samet et al (2007), pôde-se perceber os benefícios da própolis relacionados à analgesia e cicatrização, o qual, teve objetivo de avaliar o potencial da própolis em reduzir o número de surtos de aparecimento de Estomatite Aftosa Recorrente (RAS). O trabalho consistiu em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, no qual, os pacientes foram orientados para tomar 500mg de própolis ou uma cápsula de placebo diariamente. Os sujeitos foram questionados sobre a frequência que as úlceras aconteciam e após isso eles eram contatados quinzenalmente para a averiguação dos surtos de RAS. A análise estatística foi feita para saber se os participantes tiveram 50% de diminuição dos surtos de RAS. Os resultados demonstraram que o grupo que recebeu a ingestão de própolis reduziu significativamente os surtos de RA. Os pacientes do grupo teste também se auto avaliaram com uma melhora significativa de suas qualidade de vida (P= 0,03). O estudo mostrou que a própolis é eficaz na redução do número de recorrências e na melhora da qualidade de vida de pacientes que sofrem RAS. Seguindo a mesma linha de pesquisa, Parr

(2006), obteve bons resultados com a administração da própolis ao tratar um paciente que desenvolveu ulcerações na cavidade bucal decorrentes do uso prolongado de antifúngico.

Referente às propriedades analgésicas e cicatrizantes, Barbosa (2009) realizou um estudo com dez pacientes de um ambulatório de Cirurgia Vascular, portadores de lesões de pele dos tipos: úlcera isquêmica, úlcera de estase, úlcera venosa, lesão iatrogênica e úlcera após infecção por ferimento corte-contuso. O estudo revelou que uma solução aquosa da própolis com extrato a 30%, promoveu o debridamento de todo exsudato aderido nos leitos das feridas, as quais haviam presença de tecidos de granulação, apenas na primeira semana de uso. Com a continuidade do uso após a primeira semana, observou-se melhora da sensibilidade dolorosa dos pacientes.

Oliveira et al (2008), realizaram testes de toxicidade de compostos biologicamente ativos pelo método de *Artemia salina*. Segundo Cavalcante et al, (2000), o ensaio de letalidade realizado com este animal, permite a avaliação da toxicidade geral da substância e portanto é considerado essencial como bioensaio preliminar no estudo de compostos com potencial atividade biológica. As substâncias analisadas foram extrato etanólico de guaco, extrato aquoso de guaco, extrato etéreo de guaco, chá branco, aloe vera, extrato de própolis da Nova Zelândia, extrato de própolis marrom, extrato de própolis verde, extrato de própolis austrália, água destilada, etanol, metanol, solventes tipo DMSO e PEG. Foi avaliada a dose letal LC_{50} que é capaz de matar 50% da população testada para cada substância. Os resultados obtidos demonstraram que, exceto o extrato de própolis da Nova Zelândia que teve uma LC_{50} de 332,05 $\mu\text{g/ml}$, os outros extratos de própolis apresentaram toxicidade tão pequena que foi desconsiderada, assim como, a toxicidade da água destilada.

Em sua pesquisa, Garcia et al (2004), constataram que quantidades da própolis quando administrada, pode provocar alterações ruins no metabolismo. Seu trabalho objetivou avaliar o desempenho corporal e o perfil bioquímico de 40 coelhos Norfolk 2000, linhagem *Botucatu*, fêmeas, com idade média de $97 \pm 4,18$ dias, alimentados com rações contendo álcool ou diferentes quantidades de extrato alcoólico de própolis (1000 ppm, 2000 ppm e 3000 ppm), por 35 dias. Os coelhos que consumiram rações com 1000 ppm de extrato etanólico da própolis apresentaram melhor desempenho, enquanto os que receberam 3000 ppm demonstraram os piores resultados. O autor sugere que doses elevadas do extrato causaram alterações no metabolismo, o que explicaria as diferenças nos resultados.

Apesar de sua baixa toxicidade, a própolis possui potencial alergênico. A pesquisa de Munstedt et al (2009), examinou um grupo de apicultores alérgicos à própolis com o objetivo de determinar aspectos da doença, como tempo de início, morbidade e métodos de prevenção. Os resultados mostraram que os apicultores desenvolveram a doença em um período médio de 9,5 anos, e que também alguns deles possuíam reações sistêmicas à própolis. Entretanto o estudo não é conclusivo, pois apontou que o solvente, para lavagem das mãos pelos apicultores após a manipulação da própolis, também pode estar envolvido no processo alérgico.

A esse respeito, Hay et al (1990) e Chiung et al (2004), descreveram a própolis como uma potente substância sensibilizadora e citaram casos de pacientes que teriam sido acometido pela alergia. Dessa forma, Hay et al (1990) descreveram um caso de mucosite oral aguda em virtude do uso prolongado da própolis. Chiung et al (2004), por sua vez, descreveram o primeiro caso de edema de glote e choque anafilático após o uso tópico de própolis utilizado para faringite aguda. Neste caso, com um trágico resultado de óbito, o paciente sofreu dispneia e em seguida, perdeu a consciência, apresentou cianose e um ataque de crise generalizada minutos antes de ser levado para o serviço de emergência médica.

Adverte-se que o uso da própolis, como substância medicamentosa, segue os preceitos de um medicamento qualquer, com possibilidades de reações adversas, que podem ser causadas por quaisquer drogas. Essas reações são eventos comuns à prática clínica e as reações de hipersensibilidade representam aproximadamente 25 à 30% das reações a medicamentos, sendo a pele o órgão mais acometido por esses efeitos. As reações de hipersensibilidade a drogas afetam mais que 7% da população. Já as reações de hipersensibilidade alérgica e não alérgica representam 15% das Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Os medicamentos mais frequentemente envolvidos nas reações de hipersensibilidade são os antibióticos e os anti-inflamatórios não esteroidais- AINEs (ENSINA et al, 2009).

Relatando as várias utilidades da própolis, Reis (2010) a descreve como sendo uma substância utilizada pelas abelhas para impermeabilização, com efeitos desinfetantes da colmeia, a qual as abelhas coletam dos alamos ou de qualquer outra arvore que produza essa massa pegajosa como resina. Devido o fato de a própolis ser muito utilizada em cosméticos, dentifrícios, lápis labiais, cremes de massagens e outros, ela pode ser causadora de dermatite

de contato alérgica. O alergênico principal da própolis é o éster 1,1 dimetilalílico de ácido cafeínico, também conhecido como éster 3,4 dihidroxi do ácido da canela.

Com o objetivo de aumentar a resistência de rãs em ranários comerciais, principalmente contra doenças provocadas por bactérias e fungos, Arauco et al (2006), realizaram experimentos com 1400 girinos a fim de avaliar o potencial imunestimulante da própolis. Dessa forma, os animais foram distribuídos em 20 tanques experimentais com 70 L de água, na densidade de um girino por litro. A própolis foi misturada à ração comercial nas concentrações de 0,0; 0,2; 0,5; 1,0; e 1,5 %. O arraçoamento, ou seja, a alimentação dos animais com a ração foi realizada quatro vezes ao dia, utilizado um delineamento inteiramente casualizado com cinco tratamentos e três repetições. No final do experimento, foi colhido o sangue do vaso caudal, de cinco girinos de cada repetição para todos os tratamentos. A contagem diferencial de leucócitos foi realizada em extensões coradas pelo método de Rosenfeld (1947), em microscopia de luz. Foram contadas 100 células por lâmina. O grupo leucocitário influenciado pela própolis ($P < 0,05$) foram os monócitos, que nas doses de 0,2 e 0,5 %, apresentaram as maiores porcentagens, diferindo do grupo controle e daquele de dose 1,5 %, apresentando possivelmente um efeito imunestimulante em concentrações menores, como sugere o autor. Os linfócitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos não apresentaram diferença estatística entre os tratamentos (ARAUCO et al, 2006).

Outra característica da própolis é seu efeito hepato-protetor. Esse feito foi demonstrado em pesquisas com a própolis chilena. Nesse experimento três grupos de ratos foram alimentados com dieta saturada em colesterol. O grupo controle só recebeu a citada dieta e os outros dois grupos receberam suplementos alimentares de 10mg/kg/dia e 40mg/kg/dia à base de própolis. O resultado mostrou que os grupos testes apresentaram menos infiltrados leucocitários hepáticos e menores esteatoses no fígado. Quanto maior o valor da massa de suprimento administrada menor foi a presença de infiltrados e esteatoses hepáticas (HERRERA et al 2010).

O efeito hepatoprotetor da própolis também foi demonstrada por Ramírez et al, (1994), quando esses autores estudaram uma própolis cubana na hepatotoxicidade induzida em ratos, submetidos a administração de doses elevadas paracetamol. Os resultados obtidos revelaram que essa substância foi capaz de reduzir significativamente a atividade a enzima alaninoaminotransferase no sangue, e aumentar a concentração de glutathione que havia sido reduzida no fígado. Dessa maneira a própolis reduziu os danos causados aos fígados dos ratos

pelo paracetamol. Ressalta-se que a alaninoaminotransferase tem seus níveis séricos aumentados devido à sua liberação pelas membranas celulares das células hepáticas quando estas sofrem dano. Já a glutatona é uma substância desintoxicante produzida no fígado, muito importante no processo contra o estresse oxidativo (FILIPPIN et al, 2004; TORRES et al, 2006).

2.2 Características da Doença periodontal

A saúde periodontal resulta de um equilíbrio entre a microbiota oral e o homem. Alterações nesse equilíbrio podem provocar mudanças locais e sistêmicas que geram alterações quantitativas e qualitativas da microbiota periodontal e conseqüentemente, um aumento da agressão ao periodonto. A este respeito, Socransky et al. (1988), acrescentam que as interações microbianas são importantes nas diferentes condições periodontais, e assim, podem resultar em saúde ou doença periodontal.

Como característica bacteriana, a doença periodontal é causada pela infecção dos tecidos periodontais decorrente do acúmulo de placa bacteriana, que pode resultar, por natureza inflamatória, na perda progressiva de inserção conjuntiva e osso alveolar (QUERIDO et al, 2006). Devido a isso, Haffajee et al. (2006), disseram que as interações microbianas são importantes nas diferentes condições periodontais, e assim, podem resultar em saúde ou doença periodontal, e, parece provável que certas associações podem favorecer a colonização de espécies potencialmente virulentas, associação positiva, ou ainda, serem antagonistas a esta colonização, associação negativa.

Querido et al. (2006), também concorda, quando diz que o caráter destrutivo das doenças periodontais e sua progressão são mantidos somente na presença de placa subgingival e pode estar associado a grupos específicos de bactérias. Neste contexto, alguns patógenos apresentam papel importante como *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*), *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) e *Bacteroides forsythus* (*B. forsythus*), e ainda outros microrganismos de provável significância como *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Campylobacter rectus* (*C. rectus*), *Peptostreptococcus micros* (*P. micros*), *Fusobacterium* sp, *Treponema* sp, estafilococos, enterococos, pseudomonas e vários bastonetes.

São relacionadas com a saúde periodontal, espécies de bactérias gram-positivas facultativas principalmente dos gêneros *Streptococcus* e *Actinomyces* (*Streptococcus sanguis*

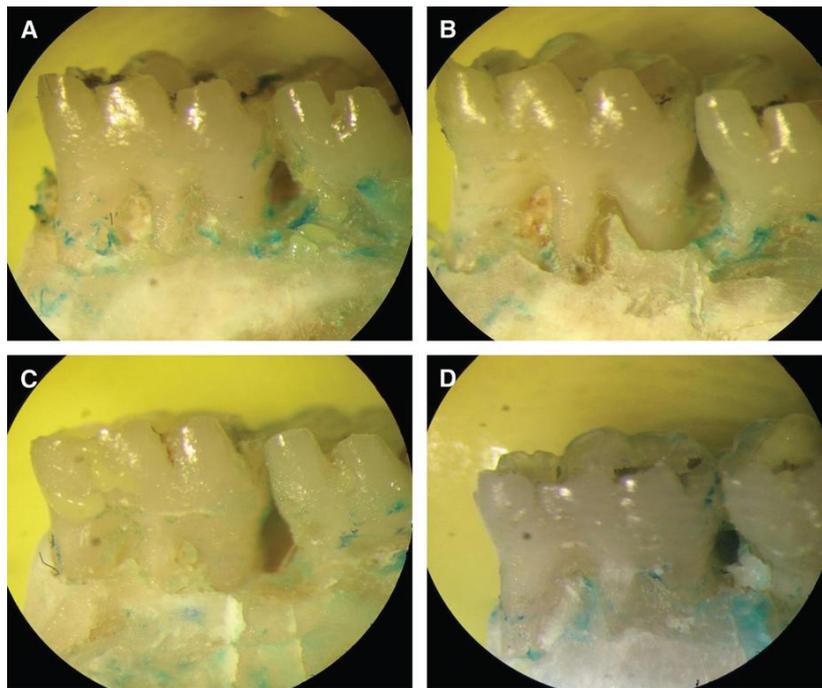
Streptococcus mitis, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gordonii* e *Actinomyces naeslundii*). Na gengivite, observa-se a presença de Gram-positivos como *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Peptostreptococcus micros* e Gram-negativos como *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Veillonella parvula*, *Haemophilus* e *Campylobacter spp.* Na periodontite destacam-se proporções elevadas de *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema* e *Eubacterium spp.* Destacam-se ainda, algumas espécies bacterianas encontradas na saúde como o *Streptococcus sanguis*, *Veillonella parvula* e *Capnocytophaga ochracea* foram propostas como sendo protetoras ou benéficas ao hospedeiro, por inibir o crescimento de bactérias periodontopatogênicas como o *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (ETO et al., 2003).

O processo inflamatório periodontal foi descrito por Furlaneto et al (2009), em sua pesquisa. Logo, a agressão periodontal traduz-se, biologicamente, na geração de proteínas livres dentro do pequeno espaço do ligamento periodontal, que possui espessura média de 0,25 mm. Essas proteínas são geradas pela compressão, pelo estresse mecânico das células e/ou pela destruição celular e desorganização das fibras colágenas, em virtude de uma condição de hipóxia decorrente do colapso dos vasos sanguíneos. As proteínas liberadas fazem com que os mastócitos do ligamento periodontal se degranulem, liberando a histamina, que por sua vez, promove a liberação de neuropeptídeos pelas terminações nervosas livres. Esses dois fenômenos desencadeiam a contração das células endoteliais. Conseqüentemente acontece a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular com exsudação plasmática. Continuando tal processo, ocorre a saída dos leucócitos dos vasos através das junções interendoteliais e aproximadamente 90 minutos depois, estará caracterizada a formação do infiltrado inflamatório que se caracteriza por um pH ácido tecidual, favorecendo a chegada e permanência dos clastos, conseqüentemente reabsorção óssea.

2.3 Própolis como coadjuvantes no tratamento da doença periodontal

Toker et al (2008), em sua pesquisa, analisou as mudanças morfológicas e histopatológicas associadas à periodontite induzida em ratos em resposta a administração sistêmica de própolis. A periodontite foi induzida pela ligadura de fio de seda de sutura colocada abaixo da gengiva marginal dos primeiros molares dos quadrantes mandibulares. Para isso, quarenta ratos Wistar que foram divididos em quatro grupos experimentais: não-

ligados (NL, N = 10), somente ligados (LO; N = 10), ligados com administração sistêmica de 100mg/kg de própolis por dia (Pro 100; N = 10) e ligados com administração sistêmica de 200mg/kg de própolis por dia (Pro 200; N = 10). O estudo teve duração de 11 dias e ao final desse período os animais foram sacrificados. Após isso, os níveis de mudanças nos ossos alveolares foram mensurados e os tecidos foram histopatologicamente examinados para saber as diferenças entre os grupos estudados. Os resultados mostraram, clinicamente como mostra a figura 1, que no final dos 11 dias, a perda de osso alveolar foi significativamente maior no grupo LO quando comparado com os grupos NL, Pro100 e Pro 200 ($P < 0,05$). O número de osteoclóstos no grupo LO também foi significativamente maior. Em relação às dosagens de própolis, ambas reduziram significativamente a periodontite relacionada à perda óssea, mas a diferença entre os dois grupos que receberam a própolis: Pro 100 e Pro 200 não foi significativa para $P < 0,05$. O que demonstrou que a própolis, quando administrada sistemicamente, previne a perda de osso alveolar no modelo de ratos (TOKER et al, 2008).



Fonte: Toker et al (2008)

Figura 1: Representação fotográfica da perda de osso alveolar no primeiro molar mandibular nos grupos NL (A), LO (B), Pro 100 (C) e Pro 200 (D) (TOKER et al, 2008).

Pileggi et al (2009), também realizaram pesquisas avaliando a característica anti-inflamatória da própolis. Sua pesquisa foi voltada para as lesões traumáticas dos dentes, principalmente àquelas relacionadas a avulsões dentárias, pois as mesmas apresentam graves casos de complicações de caráter inflamatório com possibilidade de reabsorção óssea após o

tratamento, dessa maneira, tem se usado agentes que reduzem o número de osteoclastos nesses tipos de lesões dentária que neste caso a substância testada foi a própolis. O trabalho realizado em laboratório utilizou células de cultura da medula de ratos que continham osteoclastos e osteoblastos, as quais foram expostas aos extratos etanólicos de própolis juntamente com um veículo corante com a finalidade de identificar a atividade osteoclastica. Foi demonstrado que, apesar do crescimento e sobrevivência normal das células, a própolis pode reduzir a formação de anéis de actinas em culturas puras de células denominadas RAW 264.7, que são tipos celulares semelhantes às células osteoclasticas, sugerindo que o mesmo, exerce ação direta sobre a maturação dos osteoclastos. Os dados sugerem que a própolis inibe estágios de maturação dos osteoclastos, incluindo a fusão dos precursores dos osteoclastos para a formação de células gigantes e também a formação de anéis de actina. Isto suporta a hipótese de que a própolis pode ser útil como um medicamento para reduzir a reabsorção associados com lesões traumáticas aos dentes.

Fosqueira et al, (2008) demonstraram que a própolis é um bom antimicrobiano frente a diferentes microrganismos periodonto patogênicos. Seus estudos avaliaram in vitro a eficácia da própolis no controle de microrganismos que podem estar associados à periodontite em pacientes HIV-positivo. Para isto, foram utilizadas soluções de própolis marrom aquosa e alcoólica a 12%, própolis verde alcoólica a 12% e controle positivo com clorexidina 0,12%. Ressaltando, que a classificação pelas cores verde e marrom é uma classificação meramente qualitativa e não tem, necessariamente, relação com a classificação por grupos, a qual leva em consideração características físico-químicas e biológicas. Assim, avaliaram-se os halos de inibição e as unidades formadoras de colônia eliminadas na presença da própolis que demonstrou resultados estatisticamente semelhantes à clorexidina sobre os microrganismos testados, sendo que a própolis verde apresentou ação antimicrobiana maior que a própolis marrom. A própolis apresentou poder antimicrobiano sobre *P. aeruginosa* e *S. aureus* semelhantes à clorexidina ($p > 0,05$). Em relação a *C. albicans*, o poder antifúngico da própolis, apesar de inferior ao da clorexidina, não foi desconsiderado. Os dados obtidos indicam que a própolis pode ser usada como coadjuvante no controle do biofilme dental em pacientes HIV-positivo, evitando os efeitos adversos da clorexidina.

Gebara et al (2002), em seus estudos, investigaram “in vitro” a atividade antimicrobiana do extrato de própolis contra bactérias periodonto patogênicas. As cepas de bactérias testadas foram: *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga gingivalis* e

Fusobacterium nucleatum. A concentração inibitória mínima (CIM) para as cepas testadas foram determinadas usando o método de diluição em caldo com o extrato de própolis em concentrações seriadas. Os resultados mostraram que o CIM para *Actinobacillus actinomycetemcomitans* e *Capnocytophaga gingivalis* foi de 1µg/ml. Para *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum* o CIM foi de 0,25µg/ml. Foram testados ainda no seu estudo a suscetibilidade de microorganismos superinfectantes da cavidade oral em relação à própolis. Dentre estes microorganismos a *Candida albicans* apresentou CIM de 12µg/ml, as *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e tipos selvagens de *Staphylococcus aureus* a CIM foi de 14µg/ml. Todos os patógenos periodontais e superinfectantes testados neste estudo foram susceptíveis ao extrato da própolis. Esses resultados positivos sugerem que o extrato da própolis poderia ser mais testado como um coadjuvante na terapia periodontal.

Na mesma linha de pesquisa, outro estudo avaliou in vitro a atividade antimicrobiana do extrato alcoólico da própolis em diferentes concentrações contra bactérias periodonto patogênicas. Sperança et al (2007), realizaram testes de difusão em culturas mistas oriundas de bolsas periodontais, em condições de anaerobiose facultativa e microaerofilia. A leitura e a mensuração dos halos de inibição foram feitas pelo uso de régua milimetrada e computação gráfica. Os resultados encontrados permitiram observar que os extratos de todas as concentrações testadas inibiram o crescimento bacteriano. As soluções utilizadas foram nas seguintes concentrações 30%, 20%, 10% e 5%, que na condição de anaerobiose facultativa apresentaram, respectivamente, valores médios de halo de inibição de 16,20 mm, 15,41 mm, 15,11 mm e 13,07 mm; na condição de microaerofilia os valores médios foram de 16,12mm, 15,03mm, 14,10mm e 13,20mm, respectivamente.

Em sua pesquisa, Regalado (2009) trabalhou utilizando a própolis da abelha *Apis mellifera*, isolada ou associada ao fluoreto de sódio (NaF), para avaliar sua capacidade no controle da cárie dentária e da gengivite, em pacientes portadores de aparelhos ortodônticos com fixos metálicos. Segundo o autor, estudos têm demonstrado uma forte relação entre presença de aparatologia ortodôntica fixa e aumento do risco à cárie e gengivite devido ao favorecimento de sítios de estagnação do biofilme. Contudo, foram selecionados 56 pacientes em tratamento ortodôntico, divididos em três grupos conforme o risco à cárie e à gengivite, pré-determinados pelo Índice Gengival (IG), índice de placa ortodôntico (IPO), níveis salivares de estreptococos do grupo mutans (SM) e presença de manchas brancas (MB). Os voluntários realizaram bochechos durante 14 dias com as soluções de NaF 0,05% (grupo

controle), solução de própolis 2,5% (Grupo 1) e solução de própolis 2,5% + NaF 0,05% (Grupo 2). As avaliações foram realizadas 24 horas, sete e quinze dias após o término do período experimental. Os resultados da análise estatística revelaram que as soluções experimentais não interferiram no IG para os três grupos ($p > 0,050$), porém, reduziram significativamente o IPO e MB ($p < 0,050$), embora o efeito não tenha sido duradouro. A solução própolis 2,5% + NaF 0,05% também foi eficaz na redução de MB ($p = 0,040$). Concluiu-se que, embora não tenha sido possível verificar alterações relacionadas à gengivite, a solução de própolis, principalmente quando associada ao NaF 0,05%, é capaz de reduzir o acúmulo de biofilme e o risco à cárie dentária em pacientes sob tratamento ortodôntico.

Um dos trabalhos de maior destaque na utilização da própolis como coadjuvante no tratamento da doença periodontal foi realizado por Gebara et al (2003). Sua pesquisa teve como objeto avaliar o efeito da irrigação subgengival com extrato de própolis através de parâmetros clínicos e microbiológicos. Para isso, 20 pacientes diagnosticados com periodontite crônica apresentando três dentes não adjacentes, entre si, com bolsas profundas, foram selecionados. Após raspagem e alisamento radicular, os sítios periodontais foram submetidos a um dos seguintes tratamentos: irrigação com uma solução hidro alcoólica de extrato de própolis duas vezes por semana, durante duas semanas (grupo A); irrigação com um placebo duas vezes por semana, durante duas semanas (grupo B); ou nenhum tratamento adicional (C). Amostras de placa subgengival foram colhidas por meio de raspagem e alisamento radicular que foram realizadas por duas semanas para o registro dos dados clínicos. Duas semanas depois, os procedimentos de irrigação foram iniciados. Os dados microbiológicos e clínicos foram coletados no início e depois das 4^a, 6^a e 24^a semanas. Foi observado no grupo A, uma diminuição na contagem de bactérias totais viáveis anaeróbicas ($p = 0,007$), um aumento na proporção de locais com níveis baixos (≤ 103 cfu / mL) de *Porphyromonas gingivalis* ($p = 0,005$), e uma diminuição no número de locais com presença detectável de leveduras ($p = 0,000$), quando comparado aos sítios dos grupos B e C. O Tratamento com a própolis não levou a um aumento de organismos, tais como os estafilococos coagulase-positivos e *Pseudomonas* spp. Após 24 semanas de tratamento, verificou-se um aumento da proporção de sítios que mostraram a profundidade de sondagem (PD) ≤ 3 mm nos sítios do grupo A. Concluiu-se com o trabalho que a irrigação subgengival com extrato de própolis, utilizado como um coadjuvante para o tratamento periodontal foi mais eficaz do que o tratamento convencional, tanto por meio de parâmetros clínicos quanto microbiológicos (GEBARA et al, 2003).

Atualmente, a própolis tem sido incorporada aos dentifrícios visando auxiliar de forma mais efetiva o controle e prevenção das patologias orais através da eliminação do biofilme e combatendo de forma seletiva espécies de bactérias patogênicas. Dessa forma, o estudo de Sá (2008) se propôs a verificar *in vitro* a ação antimicrobiana de vários dentifrícios comerciais a base de própolis sobre *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus acidophilus*, *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter* (Actinobacillus) *actinomycetemcomitans*, *Enterococcus faecalis* e a *Candida albicans*, dentre os quais, os seguintes microorganismos: *Fusobacterium nucleatum*, *Aggregatibacter* (Actinobacillus) *actinomycetemcomitans*, *Enterococcus faecalis* podem estar relacionados com doenças periodontais. Com isso, foi avaliada a ação antimicrobiana de três dentifrícios contendo própolis que são encontrados no mercado, através do método de difusão e diluição em ágar, em triplicata. O *E. faecalis* apresentou halos de inibição de 9,33 mm, 10,7 mm e 14,3 mm e foram inibidas pelas seguintes diluições 1:1, 1:2 e 1:4 para Noplak, Protta e Forever Bright respectivamente. O *S. mutans* apresentou halos de 9 mm, 28,3 mm e 24,8mm, sendo inibidos nas diluições de 1:1, 1:8 e 1:2 para Noplak, Protta e Forever Bright, respectivamente. O Noplak não inibiu o *L. acidophilus*, mas houve halo para Protta e Forever Bright, respectivamente de 11,5 mm e 12,3 mm. O Noplak não apresentou atividade antimicrobiana para *C. albicans*, mas ocorreram halos de 10,7 mm e 10,2 mm para Protta e Forever Bright, respectivamente, sendo a diluição inibitória mínima de 1:1 para os dois dentifrícios. Os dentifrícios avaliados não formaram halo de inibição para *F. nucleatum* e o *A. actinomycetemcomitans*. Com base nos resultados deste estudo pôde-se perceber dentifrícios a base de própolis possuem atividade contra alguns periodonto patógenos.

Atualmente, tem crescido a realização de tratamento periodontal utilizando de sistema local de liberação controlada, pois este produz a manutenção das concentrações constantes de fármacos de maneira mais eficaz que outros sistemas, garantindo melhor atuação do medicamento no local de ação, além de permitir que a dosagem seja mantida em baixo nível, reduzindo o risco de efeitos adversos, já que o medicamento não precisa tomar vias sistêmicas antes de chegar à bolsa e conseqüentemente a redução da possibilidade de resistência bacteriana (PEDRON et al., 2007).

Nesse sentido, Bruschi (2006) em seu trabalho, desenvolveu e caracterizou dois sistemas para liberação da própolis no interior da bolsa periodontal. Os sistemas contendo micropartículas de própolis foram baseados em semissólidos bioadesivo termo sensível, formado por poloxamer 407 e carbopol 934p, e o segundo como precursor de fase líquida cristalina, formado por álcool cetílico etoxilado 20 OE e propoxilado 5 OP e miristado de

isopropila, sendo que ambos demonstraram propriedades adequadas à liberação de própolis intra- bolsa periodontal. A determinação do perfil de liberação *in vitro* desses sistemas demonstrou que a própolis pode ser liberada de forma controlada por um período de, no mínimo, sete dias no interior da bolsa periodontal. O que seria mais uma vantagem de uso da própolis ao se buscar desenvolver formas medicamentosas para o tratamento da doença periodontal.

3 METODOLOGIA

A escolha do presente tema foi incentivada pela realização de uma prévia pesquisa a respeito de medicamentos naturais que tivessem o potencial de utilização para o tratamento das doenças periodontais. Neste momento, foi descoberto o potencial da presente substância, a própolis, a qual foi escolhida e estudada a fim de se conhecer as suas características farmacológicas e terapêuticas.

Com o objetivo de aprofundar-se no tema, foi realizado um levantamento bibliográfico preliminar, consistindo em um estudo exploratório para a delimitação da área a ser pesquisada a partir da palavra chave: Própolis. Após a leitura de alguns dos artigos selecionados previamente, identificaram-se lacunas referentes ao tema escolhido sendo formulado o problema de pesquisa com o cuidado para que o mesmo não se tornasse demasiadamente amplo e para que se identificasse o enfoque que seria abordado. Em uma segunda etapa, foi realizado novamente um levantamento bibliográfico utilizando as palavras chaves com os seguintes operadores booleanos: Própolis AND/OR Doença Periodontal AND/OR Agentes Biológicos. O presente trabalho é do tipo revisão de literatura a qual foi fundamentada na busca sistemática de artigos, livros, teses, dissertações, ensaios, sites e textos disponíveis em meios eletrônicos (Internet) e manuscritos. Foi realizada uma leitura exploratória e seletiva do material recolhido, sendo fundamentada uma relação aberta com o texto, permitindo o alcance do objetivo.

4 DISCUSSÃO

Como se pode perceber, a própolis apresenta várias características: variabilidade de acordo com a flora, região e época do ano em que é produzida, baixa toxicidade, característica hepatoprotetora, antioxidante, imunoestimulante, anti-inflamatória, analgésica e cicatrizante antifúngica, antibacteriana e antitumoral como sugere alguns autores como Sawicka et al (2012) e Souza et al, (2007). Essas características foram também encontradas por Pereira et al (2002) e Pinto et al (2011) em seus trabalhos de revisão.

Uma das questões que mais dificulta a utilização da própolis como medicamento, nas mais diversas terapias, é a sua natureza não padronizada, já que ela pode sofrer variações de acordo com diversos fatores, como por exemplo, na quantidade de água precipitada de em uma região em diferentes épocas do ano (SILVA et al, 2006). Castro et al (2007) perceberam que as variedades da própolis estavam divididas em 12 grupos, segundo a atual classificação no Brasil.

Torres et al (2008), afirmaram que a própolis pode sofrer variações de uma região para outra, e mesmo dentro de uma mesma região, que possuam vegetação e floras diferentes. Conclusão encontrada também nos estudos Júnior et al (2006) que pesquisaram a própolis de diferentes regiões do Brasil e perceberam que estas possuem características antibacterianas diferentes. Corroborando com esse afirmativa, Souza et al (2007), observaram que há diferença entre própolis de regiões diferentes, ao extrair quantidades de ácidos fenólicos, em diferentes proporções entre as amostras.

Apesar de sua baixa toxicidade, como toda substancia da natureza, a própolis possui potencial alergênico. Segundo Munstedt et al (2009), a frequência de alergia à própolis, em pacientes com alergia de contato, é elevada essa incidência pode aumentar a medida que o paciente se expõe. A cada dia, a própolis está sendo mais utilizada em produtos como cosméticos, pasta de dentes, pomadas e suplementos alimentares. Acredita-se que a alergia causada pela própolis tenha uma possível relação com a alergia causada pelo pólen.

A este respeito, na década de 90, Hay et al (1990), descreveram a própolis como uma potente substância sensibilizadora e descreveu um caso de um paciente que teria tido mucosite oral aguda em virtude do uso prolongado da própolis. Mais recente, Chiung et al (2004), descreveram o primeiro caso de edema de glote e choque anafilático após o uso tópico de

própolis utilizado para faringite aguda. Neste caso, com um trágico resultado de óbito, o paciente sofreu de asfixia e várias complicações de hipóxia.

Para justificar, ainda, o uso da própolis como substância medicamentosa, deve ser considerado que, de modo geral, reações adversas causadas por drogas são eventos comuns à prática clínica e as reações de hipersensibilidade representam aproximadamente 25 à 30% das reações a medicamentos e a pele é o órgão mais acometido por esses efeitos (ENSINA et al, 2009).

Oliveira et al (2008) e Garcia et al (2004) observaram que presença dos ácidos fenólicos faz com que a própolis apresente o benefício de ser antioxidante, o que a torna uma excelente opção para o consumo humano. Entretanto, Garcia et al (2004) ressaltaram que a própolis, em doses muito elevadas, podem causar alterações metabólicas.

Segundo os relatos de Cavalcante et al(2000) , nenhum medicamento pode ser utilizado antes que sejam realizados rigorosos testes de toxicidade. Oliveira et al (2008), em suas pesquisas, concluíram que própolis não apresenta qualquer impedimento que a torne tóxica para o consumo humano. Confirmando ainda os achados de Arauco et al (2006), quando observaram que a própolis mostrou que possui características imunoestimulantes (ARAUCO et al, 2006).

Observou-se ainda que a própolis parece estimular as células hepáticas a se defender das agressões. De acordo com Herrera et al (2010) e Ramírez et al (1994), a característica hepatoprotetora da própolis, é comprovada pela redução da alaninoaminotransferase e aumento da glutatona no fígado. Segundo Filippin et al (2004) a importância da alaninoamino transferase está relacionada ao seu nível sérico. Quanto maior a agressão mais aumentado fica o seu nível sérico, pois esta substância é liberada através das membranas dos hepatócitos a nível tecidual. Já a glutatona é uma substância produzida desintoxicante produzida no fígado que auxilia que no processo de proteção tecidual (TORRES et al, 2006).

Outra característica terapêutica e farmacológica da própolis, a sua ação anti-inflamatória foi ressaltada por Reis (2000). Esta também foi constatada por Madjarof (2009) ao estudar dois, dos tipos de própolis de grupos distintos: grupo 13 e grupo 6. A própolis vermelha ou do grupo 13 apresentou características anti-inflamatórias, sendo capaz de reduzir o edema induzido em ratos. Porém, a própolis do grupo 6 não foi capaz de produzir o mesmo

efeito (MADJAROF, 2009). Menezes (2005) explica que a característica anti-inflamatória da própolis se deve à presença das substâncias tais como o ácido cafeico, a quercetina, a narigenina e o éster fenetílico do ácido cafeico. Obviamente se a própolis estudada não apresentar concentração destas, a sua característica anti-inflamatória estaria comprometida.

Santos (2007), constatou que, além da ação anti-inflamatória, a própolis também auxilia no processo de cicatrização, o que esta de acordo com a pesquisa Samet et al (2007) que trataram a estomatite aftosa recorrente e obtiveram bons resultados na cicatrização das feridas. Resultados semelhantes foram encontrados por Barbosa (2009) ao utilizar a própolis em feridas de úlcera isquêmica, úlcera de estase, úlcera venosa, lesão iatrogênica e úlcera após infecção por ferimento corte-contuso.

Reis (2000), por sua vez, demonstrou que há efeito antagonista da própolis, em edema e edema provocado pela histamina. Furlaneto et al (2009) acrescenta ainda que , a histamina é um mediador fundamental no desenvolvimento do processo inflamatório da doença periodontal.

Dentre tantos os benefícios oferecidos pela própolis, o que mais chamam a atenção é o seu poder antimicrobiano, o que faz dessa substância um potente fungicida e um excelente antibacteriano. Para Calado (2008), a atividade antimicrobiana da própolis se deve a presença de várias substâncias fenólicas, dentre as quais se destaca o Artepelin C, ácido 3,5 diprenil-4-hidroxinâmico.

Os trabalhos de Longhini et al (2007) e Fernandes et al (2007), mostraram que, em concentrações muito pequenas, a própolis apresentou inibição de 100% das leveduras testadas incluindo a *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* que são importantes patógenos humano e estão associados a várias doenças.

Nogueira et al (2007) e Machado et al (2008), por sua vez, remataram que a própolis possui atividade antibacteriana contra os patógenos *Staphylococcus intermedius*, *Malassezia pachydermatis*, *Streptococcus mutans* e *Lactobacillus casei*, lembrando que esses dois últimos são os principais causadores da cárie dentária. Em contrapartida Nogueira et al (2007), constataram que a própolis promoveu a inibição do *Streptococcus mutans*, mas não inibiu o *Lactobacillus casei*.

Bastos et al (2011) avaliaram a atividade antibacteriana *in vitro* de 23 amostras de extrato de própolis marrom colhidas na região sudoeste do estado do Mato Grosso frente à *Escherichia coli*. Os resultados mostraram que os extratos possuem atividade antibacteriana significativa frente ao microrganismo, que é um importante patógeno Gram-negativo (BASTOS et al 2011).

Avaliando o efeito anti-inflamatório da própolis na doença periodontal Toker et al (2008), concluíram que a própolis previne a perda de osso. Corroborando Pileggi et al (2009), realizando pesquisas com lesões traumáticas dentárias em ratos, encontraram resultados semelhantes, principalmente quando relacionadas a avulsão. Esses autores observaram nos seus resultados que a própolis inibe a maturação de osteoclastos e consequentemente reduz a reabsorção óssea. Ocorrência que muito interessa aos estudiosos das terapêuticas periodontais, cuja maior dificuldade está na contenção da reabsorção óssea e progressão da doença visto que essa última ação, está diretamente relacionada ao sistema imune do hospedeiro.

Sobre a ação da própolis sobre as patologias periodontais, os estudos têm o seu suporte teórico apoiado em trabalhos como o de Haffajee et al (2006), já que essa substância apresenta efeitos antimicrobianos. Esses autores afirmam que a infecção periodontal se dá por um processo de sucessões colonizadoras que ocorrem por meio de associações bacterianas, podendo elas serem do tipo positiva ou negativa. E para Socransky et al. (1988), a saúde periodontal resulta de um equilíbrio entre uma microbiota residente natural e o indivíduo, sendo que a partir do momento em que há uma quebra desse equilíbrio uma das consequências que podem ocorrer é a doença periodontal.

Fosqueira et al (2008) em seus estudos, avaliaram *in vitro* a eficácia da própolis no controle de bactérias que podem estar associadas à periodontite em pacientes HIV-positivo. Os resultados mostraram que a própolis pode ser usada como coadjuvante no controle do biofilme dental em pacientes HIV-positivo, evitando os efeitos adversos da clorexidina. Além do que, a própolis demonstrou possuir efeito imunoestimulante como foi apresentado por Arauco et al (2006) em sua pesquisa com rã touro.

Ao descreverem os perfis microbianos relacionado com o desenvolvimento de patologias periodontais, Eto et al (2003), observaram que na condição de periodonto saudável, prevalece a existência de certos grupos de bactérias gram-positivas facultativas principalmente dos gêneros *Streptococcus* e *Actinomyces* (*Streptococcus sanguis*

Streptococcus mitis, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gordonii* e *Actinomyces naeslundii*), e esses grupos mudam na situação de gengivite: *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Peptostreptococcus micros* e Gram-negativos como *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Veillonella parvula*, *Haemophilus* e *Campylobacter spp*, e continuam modificando durante a periodontite: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema* e *Eubacterium spp*.

Considerando esses trabalhos, Gebara et al (2002) e Sperança et al (2007), concluíram que a própolis apresentou inibição contra todos os patógenos periodontais e superinfetantes testados em sua pesquisa os quais foram : *Prevotella intermedia*, *Prevotella melaninogenica*, *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga gingivalis* e *Fusobacterium nucleatum*. Regalado (2009), por sua vez demonstrou que o extrato da própolis é capaz de reduzir consideravelmente o acúmulo de biofilme e o risco de cárie em pacientes que usam aparelho ortodôntico, quando está associado ao fluoreto de sódio Naf 0,05. Sabe-se que não basta apenas reduzir a quantidade de bactérias para se evitar a instalação da cárie. É imprescindível que a o mecanismo de remineralização seja mantido e, para esse fim, conta-se com o auxílio do flúor.

Corroborando com as pesquisas de Fosqueira et al (2008), Gebara et al (2002), Sperança et al (2007) e Regalado (2009); Gebara et al (2003), avaliaram o efeito da irrigação subgengival com extrato de própolis através de parâmetros clínicos e microbiológicos em 20 pacientes diagnosticados com periodontite crônica em sítios específicos e concluiu que a irrigação subgengival com extrato de própolis, utilizado como um coadjuvante para o tratamento periodontal foi mais eficaz do que o tratamento convencional, tanto por meio de parâmetros clínicos quanto microbiológicos.

Outros trabalhos ainda favorecem a utilização da própolis como medicamento no tratamento da doença periodontal, como por exemplo, o sistema de liberação controlada de própolis no interior da bolsa periodontal (BRUSCHI, 2006). Observa-se que atualmente, é crescente a utilização desses sistemas no tratamento periodontal, em virtude dos benefícios dessa técnica (PEDRON et al., 2007). Em adição aos achados Bruschi (2006), Sá (2008) ressaltou que dentifrícios com a própolis na sua composição, também podem ser usados como

coadjuvantes no tratamento da doença periodontal devido a suas características antimicrobianas.

Diante das suas características e da sua potencialidade, a própolis vem despertando grande interesse na classe acadêmica, principalmente em patologias que apresentam desenvolvimento relacionado ao sistema imunológico, como a doença periodontal. Devido da sua diversidade de aplicação, pois ela pode ser ingerida e aplicada na forma de pomadas, géis ou mesmo soluções, como também seu amplo mecanismo de ação, a própolis apresenta-se como um medicamento promissor e que merece ser investigada para o seu melhor aproveitamento.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A própolis possui várias propriedades terapêuticas e farmacológicas, como a sua ação anti-inflamatória, antibiótica, hepatoprotetora, antioxidante, imunoestimulante, antitumoral e baixa toxicidade. Esta substância resinosa tem sido cada vez mais estudada em diversas áreas, fato que a faz ter grande aplicabilidade na medicina e na odontologia, levando a uma necessidade crescente de estudos.

Dentro da Odontologia, a própolis tem na área da periodontia, devido à natureza infecciosa e inflamatória da doença periodontal, a sua maior indicação. Como existe grande variabilidade em sua composição, a depender da vegetação e do clima, a própolis pode não se apresentar com todas as suas características. Portanto é necessário fazer teste para averiguar o potencial de cada uma delas quando coletadas, afim de que tenhamos a segurança em sua aplicação.

Acredita-se que se houver uma prévia seleção do tipo de própolis, levando em consideração que se tenha elevadas concentrações de substâncias importantes como ácidos anti-inflamatórios, compostos fenólicos antibióticos e baixas concentrações de substâncias alergênicas, os resultados da própolis utilizada no tratamento das doenças periodontais poderão ser muito promissores.

6 REFERÊNCIAS

ARAUCO, Luis Ricardo Romero; et al. **Efeito do Extrato Hidroalcoólico de Própolis na Composição Leucocitária do Sangue de Girinos de Rã-Touro (*RANA CATESBEIANA*).** *Kempffiana* 2006 2(1):35-44, ISSN: 1991-4652.

BARBOSA, Maria Helena. **Ação Terapêutica Da Própolis Em Lesões Cutâneas.** *Acta Paul Enferm.* 2009;22(3):318-22.

BASTOS, E.M.A.F., C. Galbiati, E.M. Loureiro, D.O. Scoaris. **Indicadores Físico-Químicos e Atividade Antibacteriana de Própolis Marrom Frente à *Escherichia Coli*.** *Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.*, v.63, n.5, p.1255-1259, 2011

BRUSCHI, Marcos Luciano. **Desenvolvimento e Caracterização de Sistemas de Liberação de Própolis Intrabolsa Periodontal.** Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas- Ribeirão Preto 2006.

CALADO, Juliana Cristina Pereira. Atividade Antiomicrobiana e Antioxidante de Extratos de Própolis Obtidos Através da Extração Por Fluido Supercrítico. **1ª Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica UNIBAN.** Disponível em <http://www.uniban.br/pesquisa/iniciacao_cientifica/pdf/ciencias_vida/farmacia/atividade_supercritico.pdf>; Acesso em: 04 de setembro de 2012.

CASTRO, Myrella Léssio; CURY, Jaime Aparecido; ROSALEN, Pedro Luiz. **Própolis do Sudeste e Nordeste do Brasil: Influência da Sazonalidade na Atividade Antibacteriana e Composição Fenólica.** *Quim. Nova*, Vol. 30, No. 7, 1512-1516, 2007

CAVALCANTE, M. F., OLIVEIRA, M. C. C. e VELANDIA, J. R. e ECHEVARRIA, A. **Síntese de 1,3,5- Triazinas Substituídas e Avaliação da Toxicidade Frente a *Artemia Salina* Leach,** *Química nova*, V. 23, p. 20-22, 2000.

CHIUNG, Yuan Hsu, WEN, Chu Chiang, TE, I Weng, WEN, Jone Chen, ANG Yuan. **Laryngeal Edema And Anaphalactic Shock After Topical Propolis Use For Acute**

Pharyngitis. *The American Journal of Emergency Medicine, Volume 22, Issue 5, September 2004, Pages 432-433*

COSTA, Natália Rafaela de Assis, et al. **A Terapia De Desinfecção Total Da Boca No Tratamento Periodontal.** *Rev. Dental Press Periodontia Implantol., Maringá, v. 3, n. 2, p. 00-00, abr./maio/jun. 2009*

ENSINA, Luis Felipe; FERNANDES, Fátima Rodrigues; GESU, Giovanni Di; MALAMAN, Maria Fernanda; CHAVARRIA, Maria Letícia; BERND, Luiz Antonio Guerra. **Reações de Hipersensibilidade a Medicamentos.** *Rev. bras. alerg. imunopatol. – Vol. 32, Nº 2, 2009*

ETO, Fábio Shiguelo; RASLAN, Suzane A; CORTELLI, José Roberto. **Características Microbianas Na Saúde e Doença Periodontal.** *Rev. biociênc.,Taubaté, v.9, n.2, p.45-51, abr-jun 2003*

FALCÃO, Manuel A.; PEREIRA, M. A. A.; MILÃO, Denise. Estudo da Atividade Antimicrobiana do EXTRATO DE PRÓPOLIS DA ABELHA *APIS MELÍFERA* PRODUZIDO NA REGIÃO DA GRANDE PORTO ALEGRE. **X Salão de Iniciação Científica – PUCRS.** Porto Alegre-RS 2009

FERNANDES, Fabrício Freitas et al. **The "in vitro" antifungal activity evaluation of propolis G12 ethanol extract on *Cryptococcus neoformans*.** *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [online]. 2007, vol.49, n.2, pp. 93-95. ISSN 0036-4665.

FILIPPIN, Fabíola B.; REIS, Karyne; CEMIN, Luciana; DUZZIONI, Marcelo; HERMES, Elizabeth M.; SOUZA, Liliete C.. **Novo Intervalo de Referência para Alanina Aminotransferase Usando o Sistema Automatizado de Bioquímica Dade Behring Ar Dimension.** NewsLab - edição 65 - 2004

FOSQUIERA, Eliana Cristina; STEFFENS, João Paulo; REINKE, Stella Maria Glaci; POSSAGNO, Ricélia Cecília; KOZLOWSKI, Vitoldo Antonio Junior; REZENDE, Eluise Cristina de; SANTOS, Elizabete Brasil dos. **EFEITO DA PRÓPOLIS NO CRESCIMENTO IN VITRO DE MICRORGANISMOS ASSOCIADOS À PERIODONTITE EM PACIENTES HIV-POSITIVO.** *R. Periodontia – 2008 18(3):77-82*

FUNARI Cristiano S., FERRO Vicente O. **ANÁLISE DE PRÓPOLIS.** *Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, 26(1): 171-178, jan.-mar. 2006*

FURLANETO, Flávia Aparecida Chaves; MELO, Luiz Gustavo Nascimento de; NAGATA, Maria José Hitomi; BOSCO, Alvaro Francisco; DELIBERADOR, Tatiana Miranda; MESSORA, Michel Reis; GARCIA, Alicio Rosalino. **Oclusão e periodontia: uma análise crítica da literatura** RSBO v. 6, n. 1, 2009 – 87

GARCIA, Regina Conceição; SÁ, Marcos Eielson Pinheiro de; LANGONI, Hélio; FUNARI, Sílvia Regina Cunha. **Efeito do Extrato Alcoólico de Própolis Sobre o Perfil Bioquímico e o Desempenho de Coelhas Jovens**. Maringá, v. 26, no. 1, p. 57-67, 2004

GEBARA, Elaine C.E.; LIMA, Luiz A.; MAYER, Marcia P.A. **PROPOLIS ANTIMICROBIAL ACTIVITY AGAINST PERIODONTOPATHIC BACTERIA**. Brazilian Journal of Microbiology (2002) 33:365-369 - ISSN 1517-8382

GEBARA, Elaine Cristina Escobar; PUSTIGLIONI, Alessandro Nautili; DE LIMA, Luiz Antonio Pugliesi Alves; MAYER, Marcia Pinto Alves. **The Aim of This Study Was to Evaluate The Effect of Subgingival Irrigation With Propolis Extract By Clinical And Microbiological Parameters**. Oral Health & Preventive Dentistry. Vol 1, No 1, 2003

GIL, Antônio Carlos. **Como Elabora Projetos de Pesquisa**. 3. Ed. São Paulo: Atlas, 1991.

HAFFAJEE, Anne D.; TELES, Ricardo P.; SOCRANSKY; Sigmund S.. **The effect of periodontal therapy on the composition of the subgingival microbiota**. Periodontology 2000, Vol. 42, 2006, 219–258

HAY, K.D; GREIG, D.E. **Propolis allergy: A cause of oral mucositis with ulceration**. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Volume 70, Issue 5, November 1990, Pages 584-586*

HERRERA, Christian L. et al; **El Propóleos Reduce la Esteatosis Hepática Inducida por Dieta en Ratonés**. *Int. J. Morphol.*, 28(1):75-84, 2010.

JESUS, R.P. DE; WAITZBERG, D.L.; CAMPOS, F.G.. **Regeneração hepática: papel dos fatores de crescimento e nutrientes**. Rev Ass Med Brasil 2000; 46(3): 242-54

JÚNIOR, Ary Fernandes; LOPES, Marcelo Milanda Ribeiro; COLOMBARI, Viviani; MONTEIRO, Aydir Cecília Marinho; VIEIRA, Eliane Passarelli. **Atividade Antimicrobiana de Própolis de *Apis Mellifera* Obtidas em Três Regiões do Brasil**. Ciência Rural, Santa Maria, v.36, n.1, p.294-297, jan-fev, 2006

MUNSTEDT, K; KALDER, M. **Contact Allergy To Propolis In Beekeepers Allergol Immunopathol (Madr)**. 2009; 37 (6): 298– 301

LONGHINI, Renata et al. **Obtenção de extratos de própolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica**. *Rev. bras. farmacogn.* [online]. 2007, vol.17, n.3, pp. 388-395. ISSN 0102-695X.

MACHADO, G; CARDOSO, R.L.; MABONI, F; VARGAS, A.C. **ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO EXTRATO DE PRÓPOLIS FRENTE A ISOLADOS DE *Staphylococcus* COAGULASE POSITIVA DE OTITE CANINA**. **Retirado de ANAIS do CONBRAVET**. Gramado-RS. 2008

MADJAROF, Cristiana. **Atividade Antitumoral, Antiinflamatória E Antiulcerogênica De Duas Variedades De Própolis Brasileiras**. Dissertação para defesa de título de Doutorado na área de Biologia Celular, apresentada ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas-2009.

MARTINO, Rodrigo Bronze de. **Avaliação do Emprego da Pentoxifilina na Regeneração Hepática em Ratos Submetidos à Hepatotectomia Parcial**. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências. São Paulo 2010.

MENEZES. H. **PRÓPOLIS: Uma Revisão dos Recentes Estudos de Suas Propriedades Farmacológicas**. *Arq. Inst. Biol., São Paulo*, v.72, n.3, p.405-411, jul./set., 2005

NOGUEIRA, M.A.; Diaz, M.G.2; Tagami, P.M.3; Lorscheide, J. **Atividade microbiana de óleos essenciais e extratos de própolis sobre bactérias cariogênicas**. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* v. 28, n.1, p.93-97, 2007

OLIVEIRA, Daniel Artur Freitas De, et al. **AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DE COMPOSTOS BIOATIVOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS. 1ª Jornada de Iniciação Científica e Tecnológica UNIBAN 2008**. Disponível em http://www.uniban.br/pesquisa/iniciacao_cientifica/pdf/ciencias_vida/farmacia/atividade_supercritico.pdf>; Acesso em: 04 de setembro de 2012.

PACKER, Janaina F. and LUZ, Marisa M.S. da. **Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural.** *Rev. bras. farmacogn.* [online]. 2007, vol.17, n.1, pp. 102-107. ISSN 0102-695X.

PARR, T. A. **Própolis: A Background.** BRITISH DENTAL JOURNAL; VOLUME 200 NO. 7 APR 8 2006. doi: 10.1038/sj.bdj.4813435

PEDRON, Irineu Gregnanin; TORTAMANO, Isabel Peixoto; BORSATTI, Maria Aparecida; ADDE, Carlos Alberto; ROCHA, Rodney Garcia. **Antimicrobianos Locais Coadjuvantes ao Tratamento Periodontal.** *Revista Odonto-* Ano 15, n. 29, jan. jun. 2007

PEREIRA, Alberto dos Santos; SEIXAS, Fernando Rodrigues Mathias Silva and AQUINO NETO, Francisco Radler de. **Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras.** *Quím. Nova* [online]. 2002, vol.25, n.2, pp. 321-326. ISSN 0100-4042.

PILEGGI, Roberta; ANTONY, Kathryn; JOHNSON, Kristie; ZUO, Jian; HOLLIDAY, L. Shannon. **Propolis Inhibits Osteoclast Maturation Dental Traumatology.** 2009; 25: 584–588; doi: 10.1111/j.1600-9657.2009.00821.x

PINTO, L. M. A. Do Prado, N. R. T. De Carvalho, L. B. **PROPRIEDADES, USOS E APLICAÇÕES DA PRÓPOLIS.** *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. VIII (3), 76 - 100, 2011

QUERIDO, Silvia Maria Rodrigues; Dotto, Patricia Pasquali; Aquino, Davi Romeiro; Cortelli, José Roberto. **ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS E MICROBIANOS DE UMA FAMÍLIA COM EXPRESSIVA PREVALÊNCIA DE DOENÇA PERIODONTAL.** *Revista Odonto Ciência – Fac. Odonto/PUCRS*, v. 21, n. 52, abr./jun. 2006 • 163

RAMÍREZ, Didelis; González, Addys; Rodríguez, Sandra; González, Ricardo; Merino, Nelson; Ancheta, Odelsa; Pascual, Carlos; Rojas, Enis; Ramos E., María. **Efecto Hepatoprotector Del Propoleo Rojo Cubano En La Toxicidad Inducida Por Paracetamol En Ratones.** 28(1):45-54, ene.-jun. 1994. illus, tab

REGALADO, Fabiano Ferreira. **Ação da Própolis de *Apis Mellifera* no Controle do Risco de Cárie Dentária e Gengivite em Pacientes Submetidos a Tratamento Ortodôntico.** Pós-

graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-oeste da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, para obtenção do título de Mestre. Campo Grande- 2009

REIS, C.M.F.; et al. **Atividade Antiinflamatória, Antiulcera Gástrica E Toxicidade Subcrônica do Extrato Etanólico de Própolis.** *Rev. Brasileira de Farmacognosia* 9/10(2000) 43-52

REIS, Vitor Manoel Silva dos. **Dermatoses Provocadas Por Plantas (Fitodermatoses).** *An Bras Dermatol.* 2010;85(4):479-89.

SÁ, Tatiana Cerveira Valois De. **Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Dentifrícios à Base de Própolis Sobre Patógenos Bucais.** Dissertação apresentada ao Programa de Pósgraduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde. São Luíz- 2008

SALVI, ROSANE MARIA. **Interações Medicamentos X Fitoterápicos: Em Busca de uma Prescrição Racional.** Rosane Maria Salvi, Eliane Diefenthaler Heuser. EDIPUCRS. 116p. Porto Alegre, 2008.

SAMET, Nachum; LAURENT, Caroline; SUSARLA, Srinivas M.; RUBINSTEEN, Nama Samet. **The Effect of Bee Propolis on Recurrent Aphthous Stomatitis: A Pilot Study.** *Clin Oral Invest* (2007) 11:143–147 DOI 10.1007/s00784-006-0090-z

SANTOS, Marinaldo José dos; VIANNA, Lucila do Amaral Carneiro and GAMBA, Mônica Antar. **Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas.** *Acta paul. enferm.* [online]. 2007, vol.20, n.2, pp. 199-204. ISSN 0103-2100.

SAWICKA, Diana; Halina Car; Maria Halina Borawska; Jacek Nikliński. The anticancer activity of própolis. **FOLIA HISTOCHEMICA ET CYTOBIOLOGICA.** Vol. 50, No. 1, 2012 pp. 25–37

SILVA, Rosilene Agra da; RODRIGUES, Adriana Evangelista; RIBEIRO, Maria Cristina Marcucci; CUSTÓDIO, Ângela Ramalho; ANDRADE, Norma Estefânia Domingues; PEREIRA, Walter Esfrain. **Características físico-químicas e atividade antimicrobiana de extratos de própolis da Paraíba, Brasil.** *Ciência Rural*, Santa Maria, v.36, n.6, p.1842-1848, nov-dez, 2006

- SOCRANSKY, S. S. et al. **Associations Between Microbial Species In Subgingival Plaque Samples.** *Oral Microbiol. Immunol.*, n. 3, p. 1-7, 1988
- SOUSA, João P.B. et al. **Perfis Físico-Químico e Cromatográfico de Amostras De Própolis Produzidas nas Microrregiões de Franca (SP) e Passos (MG), Brasil.** *Rev. bras. farmacogn.* [online]. 2007, vol.17, n.1, pp. 85-93. ISSN 0102-695X.
- SOYAMA, Paula. **Plantas medicinais são pouco exploradas pelos dentistas.** *Cienc. Cult.* [online]. 2007, vol.59, n.1, pp. 12-13. ISSN 0009-6725.
- SPERANÇA, Paulo Augusto; SANTIAGO, Leógenes Maia; CARVALHO, Tharciana Bezerra Toscano de; NEVES, Wedja Karla Florêncio. **Verificação da Atividade Antimicrobiana de Soluções à Base de Própolis, Sobre Microbiota Oriunda de Bolsas Periodontais- Estudo in Vitro.** *R. Periodontia* - 17(3):54-59- Dezembro 2007 - Volume 17 - Número 04
- TOKER, Hulya; OZAN, Fatih; OZER, Hatice; OZDEMIR, Hakan; EREN, Kaya; YELER, Hasan. **A Morphometric and Histopathologic Evaluation of the Effects of Propolis on Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis in Rats.** *J Periodontol.* doi: 10.1902/jop.2008.070462
- TORRES, CARLOS ROCHA GOMES, et al. **Agentes antimicrobianos e seu potencial de uso na Odontologia.** *Pós-Grad Rev Fac Odontol São José dos Campos*, v.3, n.2, jul./dez., 2000.
- TORRES, Maria Célia Lopes; SOARES, Nilda de Fátima Ferreira and PEREIRA, José Antônio Marques. **Extração, purificação e avaliação da atividade da glutathione S-Transferase de fígado bovino.** *Ciênc. agrotec.* [online]. 2006, vol.30, n.2, pp. 302-307. ISSN 1413-7054.
- TORRES, Raimundo Nonato Soares, et al. **CONSTITUINTES VOLÁTEIS DE PRÓPOLIS PIAUIENSE.** *Quim. Nova*, Vol. 31, No. 3, 479-485, 2008
- ZANATTA, Guilherme Menegaz. **Protocolo De Terapia Periodontal, Baseado No Debridamento Mecânico Com Ultra-Som Associado Ou Não Ao Pvp-I. Análise Clínica E Bioquímica Do Biofilme Dental.** Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia de Piracicaba da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica Odontológica na Área de Periodontia em 2005.