



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

JULIANA CASTELO BRANCO BRASILEIRO

**BIOTIVIDADE DA PRÓPOLIS EM TERAPIAS PULPARES DE DENTES
DECÍDUOS**

CAMPINA GRANDE - PB

2021

JULIANA CASTELO BRANCO BRASILEIRO

**BIOTIVIDADE DA PRÓPOLIS EM TERAPIAS PULPARES DE DENTES
DECÍDUOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof. Dra. Edja Maria Melo de Brito Costa

CAMPINA GRANDE - PB

2021

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

B823b Brasileiro, Juliana Castelo Branco.
Biotividade da própolis em terapias pulpares de dentes decíduos [manuscrito] / Juliana Castelo Branco Brasileiro. - 2021.
31 p.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2021.
"Orientação : Profa. Dra. Edja Maria Melo de Brito Costa, Departamento de Odontologia - CCBS."
1. Própolis. 2. Pulpotomia. 3. Pulpectomia. 4. Terapia pulpar. I. Título

21. ed. CDD 617.601

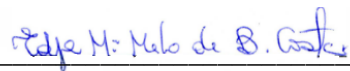
JULIANA CASTELO BRANCO BRASILEIRO

BIOTIVIDADE DA PRÓPOLIS EM TERAPIAS PULPARES DE DENTES DECÍDUOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de bacharel em Odontologia.

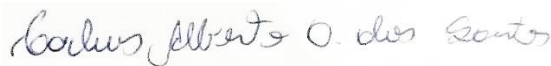
Aprovada em: 08/10/2021.

BANCA EXAMINADORA



Professora Dra. Edja Maria Melo de Brito Costa (Orientador)

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Me. Carlus Alberto Oliveira dos Santos

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Me. Robeci Alves Macêdo Filho

Faculdade de Ciências Sociais Aplicadas (UNIFACISA)

AGRADECIMENTOS

À professora Edja, pela orientação, dedicação, confiança, paciência e ensinamentos, não só nessa etapa final, mas durante todo o curso. Espero nunca perder esse vínculo.

Aos meus pais, Francisco e Adalgisa, pelo apoio de sempre e por acreditarem em mim, até mais do que eu mesma.

À José, meu esposo e logo em breve, colega de trabalho, pelo companheirismo, apoio, incentivo e auxílio.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, que tanto amo, que sempre me auxiliam e me incentivam.

Aos professores do Curso de Odontologia da UEPB, que contribuíram para minha formação profissional, em especial aos professores da Endodontia, área que amei desde a primeira vista, e equipe da Clínica Infantil, responsáveis por tão valioso aprendizado em “tempos de pandemia”.

Aos funcionários do departamento de odontologia da UEPB, pela disponibilidade e auxílio dentro e fora das clínicas.

Aos meus amigos da turma 81, pelos momentos de amizade e apoio. Foi um prazer conhecer e conviver com cada um de vocês. Em especial aos “bloqueados” Allyson, Camila e, minha duplinha querida, Massimiliano. E, ainda, àqueles com quem divido opiniões políticas, comentários sobre odontologia, “reality show” e etc.... Antares, Diego Magalhães, Juliana Santos, Paulo de Ju, Vanessa e Victor. Agradeço também, aqueles que me ensinam tanto sobre a vida, Cibele, Bianca e Yuri. Eles nem imaginam o quanto que tenho aprendido.

Aos meus colegas da turma 82, por todos os momentos de aprendizado. Em especial ao meu trio, Gabriele e Ruth, foi muito bom contar com vocês nessa reta final. Vocês são pra vida!

À todos, meu muito obrigada!

RESUMO

A terapia pulpar constitui uma das estratégias de tratamento em dentes decíduos com inflamação pulpar (reversível ou irreversível) ou necrose, tendo como propósito a sua permanência na cavidade bucal até a substituição pelos dentes permanentes. Várias pesquisas vêm sendo desenvolvidas na tentativa de encontrar um material com propriedades biocompatíveis e que promova o reparo tecidual. Um dos materiais estudados é a própolis, em função, especialmente, das suas propriedades anti-inflamatória, antimicrobiana e cicatrizante. Esse trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura, do tipo narrativa, acerca das propriedades biológicas da própolis e sua aplicação no tratamento pulpar de dentes decíduos. Foram realizadas buscas nas bases Lilacs, Scielo e Pubmed, utilizando os descritores propolis, pulpotomy, pulpectomy, pulp therapy, pulp therapies, primary teeth, deciduous teeth, pulpotomized primary molars, sem limite de data e idioma. Foram encontrados 45 artigos, incluindo estudos experimentais (*in vivo*, *in vitro*) e ensaios clínicos, que abordam as propriedades biológicas da própolis e o seu uso em terapia pulpar. Foram encontrados 6 artigos sobre o uso da própolis em terapia pulpar de dentes decíduos, como medicamento para capeamento pulpar direto e indireto, pulpotomia e pulpectomia em dentes decíduos. Os estudos revelaram eficácia do uso da própolis em terapia pulpar, seja na forma de extrato etanólico, na formulação de pasta, ou na combinação com outros medicamentos (hidróxido de cálcio), com atividade anti-inflamatória, antimicrobiana, cicatrizante, e, principalmente, capacidade de promover a diferenciação dos odontoblastos, favorecendo a formação de dentina reparadora. Além dessas vantagens, a própolis é um material de baixo custo e fácil acesso, podendo constituir uma alternativa promissora para esse tipo de abordagem terapêutica.

Palavras-Chave: Própolis. Pulpotomia. Pulpectomia. Terapia pulpar.

ABSTRACT

Pulp therapy is one of the treatment strategies for primary teeth with pulp inflammation (reversible or irreversible) or necrosis, with the purpose of remaining in the oral cavity until replacement by permanent teeth. Several researches have been carried out in an attempt to find a material with biocompatible properties and which promotes the repair of the remaining pulp tissue, in the case of pulpotomy, for example. One of the materials studied is a propolis, mainly due to its anti-inflammatory and antimicrobial properties. This work aims to carry out a literature review, narrative type, about the biological properties of propolis and its application in the pulp treatment of primary teeth. Searches were performed in Lilacs, Scielo and Pubmed databases, using the descriptors propolis, pulpotomy, pulpectomy, pulp therapy, pulp therapy, primary teeth, primary teeth, pulpotomized primary molars, without date and language limits. A total of 42 articles were found and 5 articles were selected for this review, including experimental studies (in vivo, in vitro) and essays, especially the most current ones, which address the biological properties of propolis and its use as a medicine for direct pulp capping and indirect, pulpotomy and pulpectomy in primary teeth. The studies revealed the effectiveness of the use of propolis in pulp therapy, either in the form of an ethanol extract, in mass information, or in combination with other drugs (calcium hydroxide), with anti-inflammatory, antimicrobial, healing, and, mainly, ability to promote the differentiation of odontoblasts, favoring the formation of restorative dentin. In addition to these advantages, a propolis is a low-cost and easily accessible material, which may be a promising alternative for this type of therapeutic approach.

Keywords: Propolis. Pulpotomy. Pulpectomy. Pulp therapy

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	7
2.	METODOLOGIA.....	10
3.	ATIVIDADES BIOLÓGICAS E PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS PRÓPOLIS.....	11
3.1.	Produção e classificação da própolis.....	11
3.2.	Constituintes químicos.....	13
3.3.	Propriedades antimicrobianas.....	15
3.4.	Propriedades anti-inflamatória e cicatrizante.....	16
3.5.	Outras propriedades.....	18
4.	APLICAÇÃO EM TERAPIAS PULPARES.....	20
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	24
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	25

1. INTRODUÇÃO

A própolis é um produto encontrado em colmeias de abelhas, constituída por uma mistura complexa de elementos vegetais coletados por elas, principalmente resina – retirada de folhas jovens, brotos de plantas e exsudatos – e cera das próprias abelhas (SALATINO & SALATINO, 2018). Exerce função de proteção para as colmeias, pois atua na assepsia, impermeabilização, como isolante térmico e proteção contra organismos invasores (GERALDINI *et al.*, 2000).

De modo geral, o uso de produtos naturais é uma atividade antiga e eficiente, que tem como vantagens a baixa toxicidade e propriedades curativas (HART, 2005). Estudos revelaram uma ampla eficiência da própolis através de suas atividades antimicrobiana (PARK & IKEGAKI, 1998; SFORCIN & BANKOVA, 2011; ZABAIYOU *et al.*, 2017), anti-inflamatória (BORRELLI *et al.*, 2002; ZABAIYOU *et al.*, 2017), antitumoral (SFORCIN & BANKOVA, 2011; PATEL, 2016; ZABAIYOU *et al.*, 2017), imunomoduladora (SFORCIN *et al.*, 2000; SFORCIN & BANKOVA, 2011; TAO *et al.*, 2014; ZABAIYOU *et al.*, 2017; AL-HARIRI, 2019) e cicatrizante de feridas (PARK *et al.*, 1999; VERONESE, 2010 *apud* SANTOS, 2012; ZABAIYOU *et al.*, 2017; DE MENDONÇA *et al.*, 2020). Por esse motivo, a indústria farmacêutica e de produtos cosméticos de todo o mundo, vêm aumentando o interesse nesse produto (TORETI *et al.*, 2013).

Sua aplicação na Odontologia tem se mostrado bastante promissora, evidenciada por estudos nas áreas da cariologia, estomatologia, endodontia, dentística, periodontia e cirurgia (DA SILVA *et al.*, 2006). Há uma variedade de produtos, em diversas formas sendo desenvolvidos e comercializados, como pomadas, pastilhas, cremes dentais, enxaguantes bucais (OLIVEIRA *et al.*, 2005). O Alveolex®, por exemplo, é um produto a base de própolis, frequentemente utilizado por cirurgiões-dentistas no tratamento de alveolite (PRETTO *et al.*, 2012).

A própolis vem sendo estudada como um meio alternativo para tratamentos das inflamações dentais, por apresentar baixa toxicidade para as células fibroblásticas, além de estimular a sua proliferação (ROHMAN *et al.*, 2006). Segundo Sahamanta *et al.* (2011), a própolis pode ser usada para o tratamento do capeamento pulpar, reduzindo a inflamação da polpa, induzida por toxinas de bactérias.

O objetivo deste estudo é realizar uma revisão da literatura acerca das propriedades biológicas da própolis e sua aplicação no tratamento pulpar de dentes decíduos.

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, do tipo narrativa, onde foram considerados estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos, sem restrição de idioma e ano de publicação.

Até setembro 2021, buscas foram atualizadas nas bases eletrônicas PUBMED (<http://www.pubmed.gov>), LILACS (www.bireme.br) e SCIELO (<https://scielo.org>) com o intuito de se identificar estudos para esta revisão. Os descritores utilizados para a busca foram: “propolis”, “pulpotomy”, “pulpectomy”, “pulp therapy”, “pulp therapies”, “primary teeth”, “deciduous teeth”, “pulpotomized” e “primary molars”. Foi realizada pesquisa avançada no PUBMED, utilizando os descritores: ((“propolis”) AND (“pulp therapy”) AND (“primary teeth,”)).

Foram obtidos 45 artigos, excluindo as duplicatas, dos quais 8 abordam o uso da própolis em áreas diversas da odontologia, 33 abordam o uso da própolis em terapias pulpares de dentes permanentes e 12 o uso da própolis em terapias pulpares de dentes decíduos. Entre esses 12 artigos, 1 aborda o uso da própolis na composição de um adesivo dentinário, 5 abordam o uso da própolis como irrigante e 6 apresentam a própolis como medicamento. Destes 6 artigos que analisam a própolis como medicamento em terapia pulpar de dentes decíduos, obtivemos acesso apenas a 4 artigos que estão destacados na tabela 1.

A seleção dos artigos foi realizada em duas etapas. Na etapa 1, foi realizada a leitura dos títulos/resumos dos artigos encontrados. Aqueles que pareciam atender a temática desta revisão tiveram o texto completo recuperado, para posterior leitura do texto completo.

Tabela 1 – Artigos que abordam o uso da própolis como medicamento em terapias pulpares de dentes decíduos.

REFERÊNCIAS	TRATAMENTO	MATERIAIS	TIPO DE ANÁLISE
Alolofi <i>et al.</i> 2016	Pulpotomia	Formocresol, Timus e Própolis	Clínica e radiográfica
Hugar <i>et al.</i> 2017	Pulpotomia	Formocresol, extrato de própolis, gel de açafão e hidróxido de cálcio	Clínica e radiográfica
Kusum <i>et al.</i> 2015	Pulpotomia	MTA, Biodentine e Própolis	Clínica e radiográfica
Al-Haj Ali <i>et al.</i> , 2015	-	Formocresol, Sulfato ferroso, GMTA e Própolis	<i>In vitro</i> - teste de viabilidade celular e toxicidade celular

3. ATIVIDADES BIOLÓGICAS E PROPRIEDADES TERAPÊUTICAS DA PRÓPOLIS

3.1. Produção e classificação da própolis

O termo própolis tem sua origem do grego, *pro*, para ou em defesa, e *polis*-, a cidade, que denota “defesa da cidade” (GHISALBERTI, 1979). Esta denominação ilustra sua função, que é de oferecer proteção a colmeia contra organismos invasores – insetos, microrganismos, e até mesmo roedores (GHISALBERTI, 1979; MARCUCCI, 1996; GERALDINI *et al.*, 2000). Além disso, as abelhas utilizam a própolis para reparar a colmeia de danos e para preparar um ambiente asséptico necessário para a postura da abelha rainha (MARCUCCI, 1996).

Ao produzir a própolis, as abelhas visitam os vegetais em busca de resina (SALATINO & SALATINO, 2018), e é nela que estão os constituintes com atividade biológica (BANKOVA, 2005). Em decorrência da coleta de resina, as abelhas produzem cera e secreções salivares, (CATTORINI, 1963), e recolhem diversas substâncias em botões apicais, folhas jovens, exsudatos vegetais e grãos de pólen (TORETI *et al.*, 2013; SALATINO & SALATINO, 2018). Dessa forma, a própolis é constituída por cerca de 50% de resina vegetal, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e aromáticos, 5% de pólen e 5% de impurezas e outras substâncias orgânicas (THOMSON, 1990; BANKOVA, 2005).

Existem diversos tipos de própolis disponíveis em todo o mundo, e eles são determinados por sua composição química que está diretamente relacionada a flora local (PARK *et al.*, 2002; BANKOVA, 2005; TORETI *et al.*, 2013; SALATINO & SALATINO, 2018; PRZYBYŁEK & KARPINSKI, 2019). Na Europa, América do Norte e oeste da Ásia, por exemplo, a fonte predominante da própolis é o exsudato do botão de álamo (*Populus* sp.) (PARK *et al.*, 2002). A própolis europeia deriva do *Populus nigra* e a própolis russa da *Betula*

verrucosa (PRZYBYŁEK & KARPINSKI, 2019). A própolis do “Pacífico” e “Canárias” têm origem vegetal desconhecida (MOISE & BOBIS, 2020)

Na América do Sul há uma enorme diversidade vegetal em sua composição, devido a biodiversidade existente nas regiões tropicais do planeta (PARK *et al.*, 2002). A própolis vermelha cubana e venezuelana tem como fonte vegetal espécies de *Clusia* (Clusiaceae) (MOISE & BOBIS, 2020), enquanto a própolis vermelha brasileira deriva de espécies da família Fabaceae (*Dalbergia* sp.) (DAUGSCH *et al.*, 2008; PRZYBYŁEK & KARPINSKI, 2019).

A composição química da própolis brasileira é extensamente variável, resultando numa ampla diversidade de tipos que permeiam entre as cores amarelada, esverdeada, acastanhada e avermelhada (TORETI *et al.*, 2013). Pelo menos 12 tipos foram quimicamente caracterizados e, posteriormente, classificados entre os tipos 1 a 12, apresentando propriedades biológicas distintas (PARK *et al.*, 2000).

A própolis verde é a mais produzida no Brasil, nas regiões sudeste e centro-oeste, e é derivada das gemas apicais, primórdios foliares e folhas jovens de *Baccharis dracunculifolia* (TEIXEIRA *et al.*, 2005; PRZYBYŁEK & KARPINSKI, 2019), popularmente conhecida como “alecrim-do-campo”, “vassourinha” ou “alecrim de vassoura” (MOISE & BOBIS, 2020).

A própolis vermelha é a segunda mais produzida, especialmente no litoral do estado de Alagoas (DAUGSCH *et al.*, 2008; RIGHI, 2011). Sua principal composição botânica, que dá a coloração característica, é uma resina vermelha secretada pela casca de uma espécie de *Dalbergia* (Fabaceae), em decorrência de feridas causadas pela predação de insetos (DAUGSCH *et al.*, 2008; PRZYBYŁEK & KARPINSKI, 2019).

3.2. Constituintes químicos

Mais de 300 constituintes químicos da própolis, coletada de diferentes regiões, foram identificados (BANKOVA *et al.*, 2000). Os principais pertencem a classe dos flavonoides (galangina, quercetina, pinocembrina e kaempferol), fenóis (ácidos caféico e clorogênico) e compostos aromáticos (LUSTOSA *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2009; TORETI *et al.*, 2013). São esses componentes que possuem as propriedades biológicas desejáveis da própolis, que a tornam uma rica fonte terapêutica (LUSTOSA *et al.*, 2008).

A muitos anos a própolis vem sendo empregada de modo empírico pelo homem para vários fins medicinais, como antisséptico (GHISALBERTI, 1979; KOO *et al.*, 2000; DANTAS SILVA *et al.*, 2017), antioxidante (GHISALBERTI, 1979; MARQUELE *et al.*, 2005) e anti-inflamatório (GHISALBERTI, 1979; SONG *et al.*, 2002). Estudos relatam que já se utilizavam extratos de própolis com esta finalidade desde 300 a.C. (DA SILVA *et al.*, 2006).

Os egípcios eram bem familiarizados com a propriedade anti-putrefativa da própolis, e a empregavam no processo de embalsamento de cadáveres (CASTALDO & CAPASSO, 2002). Sua propriedade cicatrizante era bem conhecida pelos soviéticos, sendo utilizada em clínicas durante a segunda guerra mundial (PEREIRA *et al.*, 2002).

No entanto, foi entre 1950 e 1960 que ganhou destaque como produto na medicina alternativa e complementar, para tratamentos de problemas de saúde na antiga União Soviética, na Bulgária, República Tcheca e Polônia – leste da Europa. E só na metade dos anos 80 seu uso se popularizou nos países do oeste da Europa, na América do Sul e do Norte e no Japão (SALATINO *et al.* 2005). Este último destaca-se por ser o principal importador de própolis do mundo, principalmente da própolis brasileira (SALATINO *et al.*, 2005; SALATINO & SALATINO, 2018).

Todas as excelentes propriedades que a própolis possui devem-se principalmente aos fenóis, como os flavonóides, benzofenonas polipreniladas e fenilpropanóides prenilados, este último extraído da própolis verde brasileira. Estas são substâncias biologicamente ativas que participam da composição da maior parte dos tipos de própolis (MARCUCCI, 1995).

O uso terapêutico da própolis é uma vasta e antiga área de estudo (LUSTOSA *et al.*, 2008; TORETI *et al.*, 2013), que envolve, além das propriedades já citadas, seu uso como anestésico, como antifúngico no tratamento dermatológico, no tratamento de úlceras, como antibiótico, antiviral, antitumoral e imunossupressor (PEREIRA *et al.*, 2002; LUSTOSA *et al.*, 2008; TORETI *et al.*, 2013; ZABAIYOU *et al.*, 2017).

Almeida *et al.* (2016) citaram estudos que mostram sua eficácia na cicatrização de feridas, no tratamento de aftas bucais, na prevenção da lesão de cárie, no tratamento periodontal, na remoção biofilme dentário (na formulação de dentifrícios e enxaguantes bucais), no controle da hipersensibilidade dentinária, no tratamento de estomatite protética, no tratamento endodôntico (usado como irrigante e medicamento intracanal), no tratamento à exposição pulpar (como um agente de capeamento pulpar direto) e no armazenamento de dentes avulsionados.

As atividades biológicas da própolis estão relacionadas especialmente aos flavonóides e compostos fenólicos, justificando propriedades primordiais, como antibacteriana (REZENDE *et al.*, 2006; DANTAS SILVA *et al.*, 2017), antiviral (MARCUCCI, 1995; GEKKER *et al.*, 2005; SILVA-CARVALHO, 2015) e antioxidante (PARK *et al.*, 1999; CASTALDO & CAPASSO, 2002). Vários estudos já demonstraram atividades biológicas da própolis como, anti-inflamatória (BORRELLI *et al.*, 2002; MICHALUART *et al.*, 1999), antitumoral (SFORCIN & BANKOVA, 2011; PATEL, 2016), imunomodulação (SFORCIN *et al.*, 2000; SFORCIN, 2007; TAO *et al.*, 2014; AL-HARIRI, 2019) e cicatrizante de feridas (VERONESE, 2010 *apud* SANTOS, 2012; DE MENDONÇA *et al.*, 2020; LIKITPONGPIPAT *et al.*, 2019).

3.3. Propriedades antimicrobianas

Amostras de própolis com alto teor de flavonóides são frequentemente relatadas por apresentarem uma eficiente atividade antimicrobiana (PARK & IKEGAKI, 1998). A galangina, pinocebrina e pinostrobrina, são os flavonóides mais eficientes, sendo o seu mecanismo de ação inibir a RNA-polimerase bacteriana. Os ácidos aromáticos e ésteres também contribuem com a atividade antibacteriana (UZEL *et al.*, 2005).

Na avaliação feita por Drago *et al.* (2000), 320 linhagens de microrganismos, entre bactérias e leveduras, mostraram-se suscetíveis à própolis em altas concentrações, especialmente nos testes realizados com *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Moraxella catarrharis*.

Em um experimento com extrato etanólico de própolis vermelha brasileira verificou-se atividade antimicrobiana contra *Enterococcus* sp., *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella* sp. (DANTAS SILVA *et al.*, 2017).

Rezende *et al.* (2006) avaliaram a atividade de duas amostras de própolis comercial (11% de extrato etanólico e não etanólico) sobre 26 espécies de microrganismo e algumas linhagens como, cocos e bacilos Gram-positivos, leveduras e bastonetes Gram-negativos. Ambas as amostras apresentaram atividade antimicrobiana contra todas as bactérias e leveduras testadas, tendo uma ação mais pronunciada contra a associação de Gram-positivas e *Candida albicans*.

Cabral *et al.* (2009) observaram uma alta atividade antimicrobiana da própolis vermelha brasileira sobre *Staphylococcus aureus*. O extrato etanólico da própolis foi submetido ao fracionamento líquido-líquido e foram obtidas duas frações, hexânica (fr-Hex) e fração clorofórmica (fr-Clo). Esta última, com composição química semelhante ao extrato etanólico

da própolis, foi refracionada, e observou-se que o potencial antibacteriano aumentou após alcançadas 5 sub-frações da fr-Clo, as quais tinham 0,15; 0,10; 0,34; 0,09; e 0,13 g.

O alto teor de flavonoides oferece à própolis a capacidade de inibir a germinação de esporos patógenos de plantas, bem como fungos capazes de causar doenças em humanos (HARBORNE & WILLIAMS, 2000; PARK & IKEGAKI, 1998). Um tipo frequentemente isolado da própolis é a galangina, a qual apresenta a atividade inibitória de espécies como, *Aspergillus tamaritii*, *A. flavus*, *Cladosporium sphaerospermum*, *Penicillium digitatum* e *Penicillium italicum* (CUSHNIE & LAMB, 2005).

Estudos verificaram a eficiente propriedade antiviral da própolis de diferentes regiões geográficas, agindo em diferentes níveis e interferindo na replicação, como o vírus herpes simples tipo 1 e 2 (VYNOGRAD *et al.*, 2000), adenovírus tipo 2, influenza (SERKEDJIEVA *et al.*, 1992) e o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) (MARCUCCI, 1995; GEKKER *et al.*, 2005; SILVA-CARVALHO, 2015).

Gekker *et al.* (2005) verificaram essa atividade contra as variantes X4 e R5 do HIV-1, em testes *in vitro* realizados com os principais tipos de células infectadas por esse vírus *in vivo* (linfócitos CD4+ e células microgliais). Foi eficiente inibindo a entrada do vírus em ambos os tipos celulares, porém nos linfócitos CD4+ a própolis pareceu inibir a entrada viral parcialmente.

3.4. Propriedades anti-inflamatória e cicatrizante

A capacidade anti-inflamatória da própolis é, reconhecidamente, devido a capacidade dos flavonoides de inibirem as enzimas cicloxigenase (COX) e lipoxigenase. O ácido fenil éster caféico (CAPE) é um dos compostos fenólicos mais importantes na composição da própolis e também mostrou-se muito eficaz no combate à processos inflamatórios (BORRELLI *et al.*,

2002). O CAPE inibi a liberação do ácido araquidônico da membrana celular suprimindo as atividades da COX-1 e COX-2, e inibi também a ativação da expressão gênica de COX-2 (MICHALUART *et al.*, 1999).

Além da inibição dos processos inflamatórios, a capacidade de acelerar epitelização e a divisão celular no processo de cicatrização, é uma das propriedades mais características da própolis. O componente químico envolvido nesse processo são as flavonas, glucosídeos que compõem a própolis em forma de agluconas livres, e os metoxiflavonóides. Estes compostos intervêm nos mediadores da inflamação, inibindo o processo (VERONESE, 2010 *apud* SANTOS, 2012).

Na medicina popular brasileira, a muito se utiliza da própolis verde para o tratamento de ulcerações estomacais, que são amplamente causadas por estresse, tabagismo, ingestão de medicamentos e deficiências nutricionais (MENEZES, 2005).

Também foi utilizada na forma de pomadas e cremes no tratamento de feridas em campos de batalha. Esta propriedade, também conhecida como "Bálsamo de Gileade", é mencionada em trechos da Bíblia Sagrada (PARK *et al.*, 1999).

Em estudo recente, o extrato hidro-alcoólico de própolis vermelha foi avaliado na cicatrização de úlceras gástricas em ratos. Foi verificada uma diminuição significativa dos volumes de secreção gástrica, aumento na produção de muco e uma atividade antibacteriana sob o *Helicobacter pylori* (DE MENDONÇA *et al.*, 2020),

O potencial de cicatrização da polpa dentária foi observado em lâminas histológicas por Likitpongpipat *et al.* (2019), quando analisaram dentes de coelhos após o capeamento pulpar utilizando o produto da própolis tailandesa em um grupo e pasta de hidróxido de cálcio em um segundo grupo. Como resultado, a maioria dos dentes tratados (15/17: própolis tailandesa, 16/18: hidróxido de cálcio) apresentaram ausência de inflamação da polpa e um leve aumento de vasos sanguíneos hiperêmicos, após 14 dias do tratamento. Houve ainda, a formação de

ponte dentinária nos dois grupos, porém no grupo tratado com a própolis, os túbulos dentinários foram arranjados, na maioria das vezes, de forma ordenada.

3.5. Outras propriedades

O emprego da própolis como um agente medicinal complementar ou alternativo, tem se mostrado eficaz na resposta imunológica quando esta não é autossuficiente no controle de infecções ou patologias (AL-HARIRI, 2019).

A própolis apresenta eficiente atividade no sistema imunológico. Os flavonóides têm um efeito imunossupressor na resposta linfoproliferativa (SFORCIN *et al.*, 2000; SFORCIN, 2007), e ainda, no controle do crescimento tumoral, sendo o ácido caféico, o éster feniletílico do ácido caféico e a quercetina, eficazes neste sentido (ORSOLIC *et al.*, 2004).

Tao *et al.* (2014) demonstraram um aumento no potencial de defesa do hospedeiro com o uso da própolis. Verificaram que a lipossoma de flavonoides da própolis promove a capacidade fagocítica de macrófagos e a liberação de citocinas como, interferon-gama (IFN- γ), interleucina-6 (IL-6) e IL-1 β , induzindo maiores concentrações de muitos tipos de células imunológicas e várias citocinas imunomoduladoras que são vitalmente importantes para a manutenção da homeostase. Aumentando, assim, a resposta da imunidade humoral e da imunidade celular.

A atividade antioxidante da própolis é conhecida e apreciada desde a antiguidade (GHISALBERTI, 1979). O alto teor de flavonoides desempenham importante papel na atividade antioxidante de extratos de própolis brasileira, mas outros fatores podem estar envolvidos (VIUDA-MARTOS *et al.*, 2008). A própolis é capaz de inibir quase 95% a oxidação de uma mistura de reação formada por β -caroteno e ácido linoleico (PARK *et al.*, 1999), e a

formação do ânion superóxido, que é produzido durante autoxidação de β -mercapto-etanol (CASTALDO & CAPASSO, 2002).

Cabral *et al.* (2009) demonstraram a alta atividade antioxidante, além da atividade antibacteriana já mencionada, do extrato etanólico, de frações e sub-frações da própolis vermelha brasileira. No método DPPH, a fração hexânica (fr-Hex.) apresentou maior atividade sequestradora de radicais livres (74,4%), em relação ao extrato etanólico e a fração clorofórmica (fr-Clo), presumindo o alto potencial de substâncias oxidantes presentes. Além disso, verificou-se que as sub-frações eram mais bioativas que as frações e o extrato etanólico, demonstrando um não sinergismo entre os compostos químicos da própolis.

A ação anestésica da própolis foi relatada com alta eficiência, ainda em 1953, na antiga União Soviética, a qual foi introduzida na prática dental. Em ensaios laboratoriais verificou-se que o extrato de própolis foi capaz de produzir um eficiente efeito anestésico em córneas de coelhos (GHISALBERTI, 1979).

A própolis também possui propriedades antitumorais, potencial anticarcinogênico e antimutagênico promissores (SFORCIN & BANKOVA, 2011). Há relatos de seu emprego como terapia complementar no tratamento de diversos tipos de câncer e de sua eficiência no combate ao câncer de bexiga, no sangue, cérebro, mama, cólon, cabeça e pescoço, rim, fígado, pâncreas, próstata e pele (PATEL, 2016).

Os 12 tipos da própolis brasileira foram colocados em contato com diferentes células cancerosas – do intestino, rim, mama, nariz e faringe. Após duas semanas, dez amostras apresentaram inibição do crescimento e destruição parcial das células em diferentes graus (PARK *et al.*, 1999).

Búfalo *et al.* (2007) investigaram as propriedades antitumorais da própolis verde brasileira *in vitro*, sobre carcinoma epidermóide de laringe humana (HEp-2), e observaram que o número de células viáveis diminuiu após incubação com própolis de maneira dose e tempo

dependente. Ou seja, as concentrações mais altas mostraram ação em curto prazo, enquanto que as concentrações mais baixas só foram eficazes com o tempo. O solvente da própolis (etanol 70%) isolado não teve nenhum efeito sobre a morfologia e o número de células do carcinoma, indicando que os efeitos citotóxicos foram exclusivamente devido aos componentes da própolis.

4. APLICAÇÃO EM TERAPIAS PULPARES

A aplicação odontológica da própolis é uma das suas principais linhas terapêuticas. É praticada atualmente em vários países, em diferentes especialidades. É ainda, a área mais bem documentada cientificamente incluindo pesquisas em periodontia, patologia oral, cirurgia, ortodontia, endodontia e prótese dentária (PEREIRA *et al.*, 2002; ALMEIDA *et al.*, 2016; ALFAHDAWI, 2017 *apud* MOISE & BOBIS, 2020). Seis por cento das patentes depositadas até 2012 referem-se ao uso de própolis para tratamento odontológico (TORETI *et al.*, 2013).

Na odontopediatria, um dos maiores desafios é a manutenção da vitalidade e função da polpa de dentes decíduos, que tenham sofrido exposição (provocada por cárie dentária, traumatismo ou iatrogenia), até o período de esfoliação adequado (MCDONALD *et al.*, 2011 *apud* AL-HAJ ALI, 2015). Para isso, foram desenvolvidas abordagens terapêuticas conservadoras que são amplamente utilizadas: o capeamento pulpar indireto – para cavidades dentinárias profundas –, capeamento pulpar direto e pulpotomia – em caso de exposição pulpar (FUKS, 2008; ALAFANDY, 2014).

Como estão em contato com a polpa, os materiais indicados para esses tratamentos devem ser biocompatíveis, promover a reorganização de tecidos moles danificados, promover a diferenciação de odontoblastos e o reparo do tecido dentinário (TZIAFAS *et al.*, 2000).

Nesse sentido, a própolis apresenta propriedades desejáveis. É um material biocompatível (AL-HAJ ALI, 2015; SHI *et al.*, 2019), com propriedades anti-inflamatória (PAROLIA *et al.*, 2010; ESMEERALDO *et al.*, 2013; SHI *et al.*, 2019; LIKITPONGPIPAT *et al.*, 2019; RAHAYU *et al.*, 2020) e cicatrizante, e é capaz de promover a diferenciação dos odontoblastos em dentina reparadora (KUSUM *et al.*, 2015; HUGAR *et al.*, 2017).

Likitpongpiapat *et al.* (2019) realizaram um ensaio *in vivo* em dentes de coelhos tratados com capeamento pulpar direto, para avaliar e comparar os efeitos causados aos tecidos quando usadas a pasta de hidróxido de cálcio e o extrato de própolis tailandesa. Em ambos os tratamentos houve formação de ponte dentinária, cicatrização, formação de vasos sanguíneos e ausência de inflamação da polpa dentária, após 14 dias. Somado a isso, no grupo tratado com a própolis, os túbulos dentinários da ponte dentinária mostraram-se arranjados de forma ordenada.

Em suas análises com polpa dentária humana, Shi *et al.* (2019) demonstraram um efeito de maior deposição de cálcio com o uso da própolis brasileira quando comparado ao Agregado de Trióxido Mineral (MTA). Segundo os autores, essa potente capacidade de mineralização pode levar ao aumento do risco de calcificação da polpa pós tratamento, e, conseqüentemente, causar dificuldades em um possível retratamento endodôntico. Porém, sugerem a aplicação da própolis para capeamento pulpar, pois os níveis de DSSP (marcador importante da diferenciação de odontoblastos) e OCN (molécula expressa por odontoblastos, está presente na matriz de dentina, e também é considerada reparadora da polpa dentária), favorecem a formação de pontes de dentina rapidamente, sendo capaz de bloquear estímulos.

A necrose pulpar logo abaixo dos materiais de cobertura foi relatada no uso da própolis para tratamentos de dentes vitais, e é comparável à necrose causada pelo hidróxido de cálcio (LIKITPONGPIPAT *et al.*, 2019; ESMEERALDO *et al.*, 2013). Esse evento é responsável por

promover a liberação de mediadores químicos da inflamação, auxiliando na recuperação do tecido pulpar (LAGE-MARQUES *et al.*, 1994; PEREIRA *et al.*, 2014).

Testes realizados com combinações da própolis mostraram-se igualmente eficazes. Esmeraldo *et al.*, (2013) analisaram histologicamente a resposta inicial da polpa dentária de ratos após pulpotomia, utilizando extrato de própolis verde aquoso, pasta de iodofórmio, e diferentes combinações entre estes, extrato de própolis verde + iodofórmio e pasta de hidróxido de cálcio + solução salina. A própolis verde brasileira induziu uma reação de inflamação na polpa dentária de rato logo após pulpotomia. A reação foi mais intensa quando combinada com iodofórmio, que induziu uma reação inflamatória significativa no tecido pulpar em todos os três momentos analisados (24h, 72h e 7 dias).

A própolis também apresentou efeito positivo na formação de dentina reparadora quando combinado com o hidróxido de cálcio, durante o capeamento pulpar de dentes de ratos, como demonstrado por Rahayu *et al.* (2020). Através de análises imuno-histoquímicas, os autores observaram um aumento na expressão de mediadores inflamatórios e fatores de crescimento (IL-10, IL-8, VEGF, TGF- β e TLR-2) no sétimo dia de tratamento. A IL-10, que é uma citocina anti-inflamatória, destacou-se por apresentar um aumento superior as demais. No décimo quarto dia houve aumento da expressão de IL-10, VEGF e TGF- β , enquanto a expressão de IL-8 e TLR-2 diminuíram.

Análises clínicas e radiográficas evidenciaram o sucesso do uso da própolis no tratamento pulpar (KUSUM *et al.*, 2015; ALOLOFI *et al.*, 2016; HUGAR *et al.* 2017). Alolofi *et al.* (2016) avaliaram clínica e radiograficamente molares decíduos pulpotomizados com o uso de diferentes materiais, entre eles formocresol, extrato de própolis e extrato de *Thymus vulgaris* (tomilho). Após 12 meses, observaram eficácia de todos os materiais, sendo o sucesso clínico e radiográfico do formocresol e da própolis semelhantes (88,2% clínico e 73,3% radiográfico), e do tomilho superior (94,4% e 88,2%).

Quanto ao uso do formocresol, algumas pesquisas avaliaram a taxa de sucesso acima de 90% (RANLY, 1994; BAHROLOLOOMI *et al.*, 2008). Contudo, o formocresol está em desuso por se tratar de um material tóxico, mutagênico e carcinogênico. E foi classificado em 2004, pela Agência Internacional Para Pesquisa Sobre Câncer (IARC), como um produto cancerígeno para humanos (HUGAR *et al.*, 2017).

Quando comparado o uso do MTA e da Biodentine (cimento reparador biocerâmico) à própolis, como medicamento de pulpotomia em dentes decíduos, observou-se que, em 6 meses, a taxa de sucesso clínico e radiográfico foram semelhantes. Porém, com 9 meses de análises, a própolis apresentou resultados inferiores quando comparado aos demais (KUSUM *et al.*, 2015).

O uso da própolis como medicamento intracanal foi experimentado por Ramos *et al.* (2010), após pulpectomia de dentes de cães. Quando comparado à medicação composta por antibiótico e corticosteroide, o tecido periapical das amostras tratadas com própolis demonstrou uma reação tecidual caracterizado inicialmente por baixos níveis de células inflamatórias, os quais ainda continuavam baixos no 28º dia. Por outro lado, a medicação a base de antibiótico e corticosteroide provocou um aumento nas células inflamatórias, conforme o período experimental decorria, além da formação de abscesso. Dessa forma, a pasta de própolis se mostrou uma alternativa viável para a medicação intracanal em casos de processos inflamatórios pulpare ou periapicais.

Quando testado como um irrigante intracanal de dentes decíduos, o extrato alcoólico da própolis não apresentou tanta eficácia quanto o hipoclorito de sódio, sendo comparado aos níveis de ação antimicrobiano apresentados pelo controle negativo (solução salina) (SHINGARE & CHAUGULE, 2011). Demonstrando ser, até o momento, a única forma não eficaz da própolis no tratamento de tecidos pulpare.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os estudos revelaram baixa toxicidade da própolis em contato com o tecido pulpar e células fibroblásticas periapicais, eficiência nos processos inflamatórios e ação antimicrobiana. Além disso, demonstraram que a própolis é cicatrizante e capaz de promover a diferenciação dos odontoblastos, favorecendo a formação de dentina reparadora, sendo sugerido como um medicamento alternativo, de fácil acesso e baixo custo, em terapias pulpares de dentes decíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAFANDY, A.S. Assessment of crude propolis as a direct pulp capping agente in primary and immature permanente teeth. **Endodoncia**, v. 8, p. 199–206, 2014.

AL-HAJ ALI, S. *In vitro* toxicity of propolis in comparison with other primary teeth pulpotomy agents of human fibroblastos. **Journal of Investigative and Clinical Dentistry**, v. 0, p. 1-6, 2015. Preciso incluir

AL-HARIRI, M. Immune's-boosting agent: Immunomodulation potentials of propolis. **Journal of Family Community Medicine**, v. 26, n. 1, p. 57-60, Jan. /abr. 2019.

ALMEIDA, D.C.; ALVES, D.C.B.; JARDIM JÚNIOR, I.J.; DE MENDONÇA, S.M.S. Própolis na odontologia: uma abordagem de suas diversas aplicabilidades clínicas. **Revista Fluminense de Odontologia**, ano XXII, n. 46, Jul./ Dez. 2016.

ALOLOFI, H.; EL-SAYED, M.; TAHA, S. Clinical and radiographical evaluation of propolis and thymus vulgaris extracts compared with formocresol pulpotomy in human primary molars. **BDJOPEN**, v. 2, 16005, p. 1-6, 2016.

BAHROLOLOOMI, Z.; MOEINTAGHAVI, A.; EMTIAZI, M.; HOSSEINI, G. Clinical and radiographic comparison of primary molars after formocresol and electrosurgical pulpotomy: a randomised clinical trial. **Indian Journal of Dental Research**, v. 19, p. 219–23, 2008.

BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100 n. 1-2, p.114-117, 22/aug. 2005.

BANKOVA, V.S.; DE CASTRO, S.L.; MARCUCCI, M. C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, v. 31, n. 1, p. 3–15, 2000.

BORRELLI, F.; MAFFIA, P.; PINTO, L.; IANARO, A.; RUSSO, A.; CAPASSO, F.; IALENTI, A. Phytochemical compounds involved in the antiinflammatory effect of propolis extract. **Fitoterapia**, v. 73, suppl. 1, p. S53-S63, 2002.

BÚFALO, M.C.; CANDEIAS, J.M.G.; SFORCIN, J.M. *In vitro* Cytotoxic Effect of Brazilian Green Propolis on Human Laryngeal Epidermoid Carcinoma (HEp-2) Cells. **eCAM**, v. 6, n. 4, p 483-487, out.2007.

CABRAL, I.S.R.; OLDONI, T.L.C.; PRADO, A.; BEZERRA, R.M.N.; DE ALENCAR, S.M.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P.L. Composição fenólica, atividade bacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. **Química Nova**, v. 32, n.6, 2009.

CASTALDO, S. & CAPASSO, F. Propolis, an old remedy used in modern medicine. **Fitoterapia**, v. 73, n. 1, p. S1-S6, 2002.

CATTORINI, P. E. Le api e gli uomini [Bees and men]. **Fitoterapia**, v. 34, p. 85-93, 1963.

CUSHNIE, T.P. & LAMB, A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 26, n. 5, p. 343-56, nov. 2005.

DANTAS SILVA, R.P.; MACHADO, B.A.S.; BARRETO, G.DA.; COSTA, S.S.; ANDRADE, L.N.; AMARAL, R.G. Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. **PLoS ONE**, n. 12, 2017.

DA SILVA, J.F.M.; SOUZA, M.C.; MATTA, S.R.; ANDRADE, M.R.; VIDAL, F.V.N. Correlation analysis between phenolic levels of Brazilian propolis extracts and their antimicrobial and antioxidant activities. **Food Chemistry**, v. 99, p. 431-435, 2006.

DAUGSCH, A; MORAES, D.S.; FORT, P.; PARK, Y.K. Brazilian red propolis-chemical composition and botanical origin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 4, p. 435-441, 2008.

DE MENDONÇA, M.A.A.; RIBEIRO, A.R.S.; DE LIMA, A.K.; BEZERRA, G.B.; PINHEIRO, M.S.; DE ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R.L.C.; GOMES, M.Z.; PADILHA, F.F.; THOMAZZI, S.M.; NOVELLINO, E.; et al. Red Propolis and Its Dyslipidemic Regulator Formononetin: Evaluation of Antioxidant Activity and Gastroprotective Effects in Rat Model of Gastric Ulcer. **Nutrients**, v. 12, p. 2951, 2020.

DIANAT, O.; AZADNIA, S.; MOZAYENI, M.A. Toxicity of calcium hydroxide nanoparticles on murine fibroblast cell line. **Iranian Endodontic Journal**, v. 10, n. 1, p. 49-54, 2015.

DRAGO, L.; MOMBELLI, B.; VECCHI, E. DE; TOCALLI, M.C. FASSINA L.; GISMONDO, M.R. *In Vitro* Antimicrobial Activity of Propolis Dry Extract. **Journal of Chemotherapy**, v. 12, n. 5, p. 390-395, 2000.

ESMERALDO, M.R.A.; CARVALHO, M.G.F.; CARVALHO, R.A.; LIMA, R.F.; COSTA, E.M.M.B. Inflammatory effect of green propolis on dental pulp in rats. **Brazilian Oral Research**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 417-422, set./out. 2013.

FUKS, A.B. Vital pulp therapy with new materials for primary teeth: new directions and treatment perspectives. **Pediatr Dent**, v. 30, n. 3, p. 211-219, mai. /jun. 2008.

GEKKER, G.; HU, S.; SPIVAK, M.; LOKENSGARD, J.R.; PETERSON, P.K. (Anti-HIV-1 activity of propolis in CD4+ lymphocyte and microglial cell cultures. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, n. 2, p. 0-163, 2005.

GERALDINI, C.A.C.; SALGADO, E.G.C.; RODE, S.M. Ação de diferentes soluções de própolis na superfície dentinária: avaliação ultra-estrutural em M.E.V. **Pós-graduação, Revista da Faculdade de Odontologia**, São José dos Campos, v. 3, n. 2, p. 37-42, 2000.

GHISALBERTI, E.L. Propolis: A review. **Bee World**, v. 60, n. 2, p. 59-84, 1979.

HARNORNE J. B. & WILLIAMS C. A. Advances in flavonoid research since 1992. **Phytochemistry**, v.55, p. 481-504, 2000.

HART, B.L. The evolution of herbal medicine: behavioural perspectives. **Animal Behaviour**, v. 70, p. 975-989, 2005.

HILTON, T.J.; FERRACANE, J.L.; MANCL, L. Comparison of CaHO whit MTA for Direct Pulp Capping: A PBRN Randomized Clinical Trial. **Journal of Dental Research**, Chicago, v. 92, n. 7, p. 16-22, 2013.

HUGAR, S.M.; KUKREJA, P.; HUGAR, S.S.; GOKHALE, N.; ASSUDANI, H. Comparative Evaluation of Clinical and Radiographic Success of Formocresol, Propolis, Turmeric Gel, and Calcium Hydroxide on Pulpotomized Primary Molars: A Preliminary Study. **International Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, v. 10, n. 1, p. 18-2, 2017.

JAHROMI, M.Z.; RANJBARIAN, P.; SHIRAVI, S: Cytotoxicity evaluation of Iranian propolis and calcium hydroxide on dental pulp fibroblasts. **Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects**, v. 8, n. 3, p. 130–133, 2014.

KOO, H.; GOMES, B.P.; ROSALEN, P.L.; AMBROSANO, G.M.; PARK, Y.K.; CURY, J.A. *In vitro* antimicrobial activity of propolis and Arnica montana against oral pathogens. **Archives of Oral Biology**, v. 45, p. 141–148, 2000.

KUSUM, B.; RAKESH, K.; RICHA, K. Clinical and radiographical evaluation of mineral trioxide aggregate, biodentine and propolis as pulpotomy medicaments in primary teeth. **Restorative Dentistry & Endodontics**, v. 40, n. 4, p. 276-285, nov. 2015.

LAGE-MARQUES, J.L; CONTI, R.; ANTONIAZZI, J.H.; GUTZ, I. Evaluation of the speed of ionic dissociation of calcium hydroxide with different vehicles. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 8, n. 2, p. 81-87, abr./jun. 1994.

LIKITPONGPIPAT, N.; SNGMANEEDET, S.; KLANRIT, P.; NOISOMBUT, R.; KRISANAPRAKORNKIT, S.; CHAILERTVANITKUL, P. Promotion of dental pulp wound healing in New Zeland rabbits' teeth by thai propolis product. **Journal of Veterinary Dentistry**, v. 36, n. 1, p 17-24, 2019.

LUSTOSA, S.R.; GALINDO, A.B.; NUNES, L.C.C.; RANDAU, K.P.; ROLIM NETO, P.J. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 447-454, Jul./Set. 2008.

MARCUCCI, M.C. Propriedades biológicas e terapêuticas dos constituintes químicos da própolis. **Química Nova**, v. 19, p. 529-536, 1996.

MARCUCCI, M.C. Propolis: Chemical composition, biological properties and therapeutical activity. **Apidologie**, v. 26, p. 83–99, 1995.

MARQUELE, F.D.; DI MAMBRO, V.M.; GEORGETTI, S.R.; CASAGRANDE, R.; VALIM, Y.M.; FONSECA, M.J. Assessment of the antioxidant activities of Brazilian extracts of propolis alone and in topical pharmaceutical formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 39, p. 455–462, 2005.

MENEZES, H. Avaliação da atividade antiinflamatória do extrato aquoso de *Baccharis dracunculifolia* (ASTERACEAE). **Arquivos do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 72, p. 33, 2005.

MICHALUART, P.; MASFERRER, J.L.; CAROTHERS, A.M.; SUBBARAMAIAH, K.; ZWEIFEL, B.S.; KOBOLDT, C.; MESTRE, J.R.; GRUNBERGER, D.; SACKS, P.G.; TANABE, T.; DANNENBERG, A.J. 1999. Inhibitory Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester on the Activity and Expression of Cyclooxygenase-2 in Human Oral Epithelial Cells and in a Rat Model of Inflammation. **Cancer Research**, v. 59, p. 2347-2352, mai, 1999.

MOISE, A.R. & BOBIS, O. *Baccharis dracunculifolia* and *Dalbergia ecastophyllum*, Main Plant Sources for Bioactive Properties in Green and Red Brazilian Propolis. **Plants**, v. 9, p. 1619, nov. 2020.

OLIVEIRA, A.C.; SIQUEIRA, S.; MURGO, D.O.A. Estudo da aplicação da própolis na odontologia (revisão de literatura) In: X Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e VI Encontro Latino Americano de Pós-Graduação, 2005, São José dos Campos. **Anais [...]**. São José dos Campos: Universidade do Vale do Paraíba, 2005.

ORSOLIC, N.; KNEZEVIC, A.H.; SVER, L.; TERZIC, S.; BASIC, I. Immunomodulatory and antimetastatic action of propolis and related polyphenolic compounds. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 307-315, 2004.

PARK, Y. K.; ALENCAR, S. M.; MOURA, F. F.; IKEGAKI, F. F. M. Atividades biológicas da própolis. **Revista OESP – Alimentação**, v. 27, p. 46- 53, 1999.

PARK, Y.K.; ALENCAR, S.M.; SCAMPARINE, A.R.P.; AGUIAR, C.L. Própolis produzida no sul do Brasil, Argentina e Uruguai: Evidências fitoquímicas de sua origem vegetal. **Ciência Rural**, v. 2, p. 997-1003, 2002.

PARK, Y.K. & IKEGAKI, M. Preparation of water and ethanolic extracts of propolis and evaluation of the preparations. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 62, n. 11, p. 2230-2232, ago. 1998.

PARK, Y.K., IKEGAKI, M.; ALENCAR, S.M.; DE MOURA, F.F. Evaluation of Brazilian propolis by both physicochemical methods and biological activity. **Honeybe Science**, Tamagawa, v. 21, n. 2, p.85-90, 2000.

PAROLIA, A.; KUNDABALA, M.; RAO, N.N.; ACHARYA, S.R.; AGRAWAL, P.; MOHAN, M.; THOMAS, M. A comparative histological analysis of human pulp following direct pulp capping with Propolis, mineral trioxide aggregate and Dycal. **Australian Dental Journal**, v. 55, p. 59-64, 2010.

PATEL, S. Emerging Adjuvant Therapy for Cancer: Propolis and its Constituents. **Journal of Dietary Supplements**, v. 13, p. 245-268, 2016.

PEREIRA, A.S.; SEIXAS, F.R.M.S.; AQUINO NETO, F.R. Propolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras, **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 321–326, 2002.

PEREIRA, M.S.; ROSSI, M.A.; CARDOSO, C.R.; SILVA, J.S.; SILVA, L.A.B.; KUGA, M.C.; FARIA, G. Cellular and molecular tissue response to triple antibiotic intracanal dressing. **Journal of Endodontics**, v. 40, n. 4, p. 499-504, abr. 2014.

PRETTO, J. L.B.; DE CASTRO, H.L.; COMMANDULI, L.F.; DONADUZZI, L.C.; EIDT, J.M.S.; DE CONTO, F. Levantamento dos tratamentos utilizados para a alveolite pelos cirurgiões-dentistas de Passo Fundo – RS. **Revista da Faculdade de Odontologia**, Passo Fundo, v. 17, n. 2, p. 156-161, maio/ago. 2012.

PRZYBYŁEK, I.; KARPINSKI, M.T. Antibacterial Properties of Propolis. **Molecules**, v. 24, p. 2047, 2019.

RAHAYU, R.P.; PRIBADI, N.; WIDJIASTUTI, I.; NUGRAHANI, N.A. Combinations of propolis and Ca(OH)₂ in dental pulp capping treatment for the stimulation of reparative dentin formation in a rat model. **F1000 Research**, v. 9, 308, 2020.

RAMOS, I.F.A.S.; BIZ, M.T.; PAULINO, N.; SCREMIN, A.; DELLA BONA, A.; BARLETTA, F.B.; FIGUEIREDO, J.A.P. Histopathological analysis of corticosteroid-antibiotic preparation and propolis paste formulation as intracanal medication after pulpectomy: an *in vivo* study. **Journal of Applied Oral Science**, p. 50-56, 2010.

RANLY, D.M. Pulpotomy therapy in primary teeth: new modalities for old rationales. **Pediatr Dent**, v. 16, p. 403-9, 1994.

REZENDE G. P. S., PIMENTA F. C., COSTAL R. R. S. Antimicrobial activity of two Brazilian commercial propolis extracts. **Brazilian Journal of Oral Sciences**, v. 5, n. 16, p. 967-970, jan./mar. 2006.

RIGHI, A.A.; ALVES, T.R.; NEGRI, G.; MARQUES, L.M.; BREYER, H.; et al. Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 91; n. 13, p. 2363-2370, 2011.

ROHMAN, M.S.; ENDAH, K.; DWI, S.; *et. al.* Inhibition of Nf-kB activation by CAPE (Caffeic Acid Phenethyl Ester) an Active Component of Honeybee Hives, in OxLDL-Treated HUVEC's (Human Umbilical Vein Endothelial Cells). **Jurnal Kedokteran Brawijaya**, v. 12, n. 1, p. 1-13, 2006.

SAHAMANTA, C.G.; ARZATE, S.G.; FLORES, C.; *et al.* Antimicrobial activity with mixture of calcium hydroxide and propolis. **International Journal of Pharma and Bio Sciences**, v. 2, n. 4, p. 203-210, 2011.

SALATINO, A. & SALATINO, M.L.F. Brazilian Red Propolis: Legitimate Name of the Plant Resin Source. **MOJ Food Processing & Technology**, v. 6, n. 1, p. 139, 2018.

SALATINO, A.; TEIXEIRA, E.W.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. **e CAM**, v. 2, p. 33-38, 2005.

SANTOS, V.R. Propolis: Alternative Medicine for the Treatment of Oral Microbial Diseases. **Alternative Medicine**, p. 133-169, 2012.

SERKEDJIEVA, J.; MANOLOVA, N.; BANKOVA, V. Anti-influenza virus effect of some propolis constituents and their analogues (esters of substituted cinnamic acids). **Journal of Natural Products**, v. 55, p. 294–302, 1992.

SFORCIN, J.M. Propolis and the immune system: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, p. 1-14, 2007.

SFORCIN, J.M. & BANKOVA, V. Propolis: Is there a potential for the development of new drugs? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, p. 253-260, 2011.

SFORCIN, J.M.; FERNANDES JR, A.; LOPES, C.A.M; BANKOVA, V.; FUNARI, S.R.C. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, p. 243- 249, 2000.

SHI, B.; ZHAO, Y.; YUAN, X. Effects of MTA and Brazilian propolis on the biological properties of dental pulp cells. **Brazilian Oral Research**, v. 33, e117, 2019.

SHINGARE, P. & CHAUGULE, V. Comparative evaluation of antimicrobial activity of miswak, propolis, sodium hypochlorite and saline as root canal irrigants by microbial culturing and quantification in chronically exposed primary teeth. **GERMS**, v. 1, n. 1, p. 12-21, 2011.

SILVA-CARVALHO, R.; BALTAZAR, F.; ALMEIDA-AGUIAR, C. Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2015, 206439.

SONG, Y.S.; PARK, E.H.; HUR, G.M.; RYU, Y.S.; KIM, Y.M.; JIN, C. Ethanol extract of propolis inhibits nitric oxide synthase gene expression. and enzyme activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 80, p.155–161, 2002.

TAO, Y.; WANG, D.; HU, Y.; HUANG, Y.; YU, Y.; WANG, D. The immunological enhancement activity of propolis flavonoids liposome *in vitro* and *in vivo*. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, Article ID 483513, 8 pages, out. 2014.

TEIXEIRA, E.W.; NEGRI, G.; MEIRA, R.M.S.A.; MESSAGE, D.; SALATINO, A. Plant origin of green propolis: bee behavior, plant anatomy and chemistry. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 85-92, 2005.

THOMSON, W. Propolis. **Medical Journal of Australia**, v. 153, article 654, 1990.

TORETI, V.C.; SATO, H.H.; PASTORE, G.M.; PARK, Y.K. Recent Progress of Propolis for Its Biological and Chemical Compositions and Its Botanical Origin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, p. 1–13, 2013.

TZIAFAS, D.; SMITH, A.J.; LESOT, H. Designing new treatment strategies in vital pulp therapy. **Journal of Dentistry**, v. 28, p. 77-92, 2000.

UZEL, A.; SORKUN, K.; ÖNÇAG, Ö.; ÇOGULO, D.; GENÇAY, Ö.; SALIH, B. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. **Microbiological Research**, v. 160, n. 2, p. 189-195, 2005. **Microbiol Res**

VIUDA-MARTOS, M.; RUIZ-NAVAJAS, Y.; FERNANDEZ-LOPES, J.; PEREZ-ALVAREZ, J.A. Functional Properties of Honey, Propolis, and Royal Jelly. **Journal of Food Science**, v. 73, p. 117-124, 2008.

VYNOGRAD, N.; VYNOGRAD, I.; SOSNOWSKI, Z. A comparative multicentre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). **Phytomedicine**, v. 7, p. 1-6, 2000.

XU, Y.; LUO, L.; CHEN, B.; FU, Y. Recent development of chemical components in propolis. **Frontiers of Biology in China**, v. 4, n. 4, p. 385-391, 2009.

ZABAIYOU, N.; FOUACHE, A.; TROUSSON, A.; BARON, S.; ZELLAGUI, A.; LAHOUEL, M.; LOBACCARO, J.M.A. Biological properties of propolis extracts: Something new from an ancient product. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 207, n. Pt B, p. 214-222, out. 2017.