

AÇÃO DO EXTRATO AQUOSO DE PRÓPOLIS NA CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO DE FERIDAS CUTÂNEAS DE RATOS WISTAR

Data de aceite: 01/04/2024

Leonardo Melo

Centro Universitário “Barão de Mauá”
Curso de Ciências Biológicas
Ribeirão Preto

Letícia Manella

Lorena Rossin Taverna

Centro Universitário “Barão de Mauá”
Curso de Ciências Biológicas
Ribeirão Preto

Rafael Cantador

Centro Universitário “Barão de Mauá”
Curso de Ciências Biológicas
Ribeirão Preto

Lucila Costa Zini Angelotti

Centro Universitário “Barão de Mauá”
Curso de Ciências Biológicas
Ribeirão Preto

Ana Rosa Crisci

Centro Universitário “Barão de Mauá”
Curso de Ciências Biológicas
Ribeirão Preto

RESUMO: O trabalho teve como objetivo verificar a eficácia e o desempenho da própolis sendo utilizada com a finalidade de tratar feridas por segunda intenção em ratos *Wistar*, já que é um produto proveniente das abelhas que possui em sua composição uma grande variedade de substâncias de uso terapêutico que podem auxiliar no processo de cicatrização. Para a realização foram utilizados 30 ratos *Wistar*, machos, com peso aproximado de 200g que foram divididos em 3 grupos, o grupo 1 recebeu tratamento com salina a 0,9%, o grupo 2 recebeu tratamento com extrato aquoso de própolis e o grupo 3 tratamento com óleo de girassol. Para a análise dos resultados foram coletadas amostras aos 4 dias, 7 dias e 14 dias de tratamento. Concluiu-se que o extrato de própolis apresentou maior efeito benéfico ao proporcionar uma epitelização mais precoce, detectada aos 7 dias nas avaliações histopatológicas.

PALAVRAS-CHAVE: própolis; cicatrização; feridas

ACTION OF PROPOLIS AQUEOUS EXTRACT ON SECOND INTENTION HEALING OF SKIN WOUNDS IN *WISTAR* RATS

ABSTRACT: The aim of the work was to verify the effectiveness and performance of propolis being used for the purpose of treating secondary intention wounds in *Wistar* rats, as it is a product from bees that has in its composition a wide variety of substances for therapeutic use that can aid in the healing process. To carry it out, 30 male *Wistar* rats, weighing approximately 200g, were used and divided into 3 groups, group 1 received treatment with 0.9% saline, group 2 received treatment with aqueous extract of propolis and group 3 sunflower oil treatment. To analyze the results, samples were collected at 4 days, 7 days and 14 days of treatment. It was concluded that propolis extract had a greater beneficial effect by providing earlier epithelialization, detected at 7 days in histopathological evaluations.

KEYWORDS: propolis; healing; wounds

INTRODUÇÃO

A cicatrização de feridas pode ser descrita como uma coordenada cascata de eventos envolvendo células, moléculas e processos bioquímicos que se integram para que então ocorra a reparação tecidual (CAMPOS; BORGES-BRANCO; GROTH, 2007). Ainda, de acordo com Wang *et al.* (2018), é de extrema significância garantir a integridade da pele mesmo após um trauma (acidental ou proposital), o que depende do processo fisiológico da cicatrização ocorrer orquestradamente. A pele é o maior órgão do corpo humano e a primeira barreira de defesa contra patógenos e o seu cuidado e integridade é de suma importância para a sobrevivência do indivíduo.

Martin e Nunan (2015), definem que a cicatrização compreendida após a ocorrência da injúria tecidual envolve uma complexa interação entre os componentes celulares da pele, como queratinócitos, fibroblastos, células endoteliais e imunes. Como a pele é a primeira barreira de proteção do organismo frente aos acometimentos externos, está compelida a agressões constantes, como pressão, traumas (mecânicos, físicos, químicos e/ou biológicos), que pode culminar na quebra de integridade, ocasionando lesões ou até uma ampla perda do tecido. Assim sendo, para restabelecer a sua integridade funcional, inicia-se um processo complexo para a cicatrização da ferida e sua capacidade de reparação é muito importante para a sobrevivência do indivíduo (OLIVEIRA; DIAS; GROTH, 2012).

De acordo com Tazima, Vicente e Moriya (2008), em relação ao tipo de cicatrização, a depender da quantidade de tecido injuriado e da presença ou ausência de infecção, as feridas podem ser classificadas de três formas distintas: cicatrização por primeira, segunda ou terceira intenção. A cicatrização por primeira intenção é caracterizada pela aproximação das bordas da ferida por meio de suturas cirúrgicas, em que há uma perda mínima de tecido, ausência de infecção e edema escasso. A por segunda intenção ocorre quando há a perda excessiva da integridade do tecido, o que não permite a aproximação das bordas, na presença ou não de quadro infeccioso. Nestes casos, as feridas são deixadas abertas e

a cicatrização é sucedida por meio de contração e epitelização. Já no caso da cicatrização por terceira intenção, em um primeiro momento deixa-se a ferida aberta e designa-se sua aproximação por meio de suturas posteriormente – ocorre principalmente quando há a necessidade de tratar primeiramente feridas infectadas, para após então ser suturada.

Caso não aconteça um reparo normal da ferida, pode-se obter dois resultados indesejados: uma ferida crônica (úlceras) ou formação excessiva de tecido cicatricial, também chamado de cicatriz hipertrófica ou quelóide (MOREIRA; ROGÃO; ESTEVINHO, 2011).

O processo de reparação tecidual pode ser dividido, de maneira geral, em diferentes fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação (OLIVEIRA; DIAS; GROTH, 2012). Em um primeiro momento, cerca de três dias após a injúria, ocorre a migração celular para o local da ferida, por meio do aumento da permeabilidade vascular com a liberação dos mediadores químicos. Os neutrófilos e os monócitos são os elementos celulares que se aproximam primeiramente do local, com a função de fagocitar as partículas antigênicas e os corpos estranhos. Em seguida, há a ativação dos macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. Na fase proliferativa, três eventos são considerados, a neoangiogênese, fibroplasia e epitelização. Nesse momento, que perdura de 2 a 3 semanas após a fase inflamatória, há a formação de tecido de granulação, com a deposição de matriz extracelular (MEC) - colágeno, elastina e fibras reticulares - sendo o princípio da formação cicatricial (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008). A terceira e última fase acontece por meses e é responsável pela remodelação do tecido, ou seja, um equilíbrio entre a apoptose das células existentes e a produção de novas células (WANG *et al.*, 2018). Com isso, o número de componentes celulares diminui, bem como ocorre a degradação gradual da MEC e de conteúdo aquoso. Porém, a síntese de colágeno tipo I aumenta e gradativamente as fibras de colágeno se reorganizam de maneira a tornarem-se mais espessas e resistentes. Assim, com a evolução do processo de cicatrização, forma-se o tecido cicatricial (BALBINO; PEREIRA; CURI, 2005).

Dado o exposto, muitas variáveis são passíveis de interferir no processo de cicatrização, sejam elas de ordem geral ou local. Segundo Mandelbaum, Santis e Mandelbaum (2003), entre os fatores gerais pode-se citar: a idade, estado nutricional, doenças de ordem sistêmica (diabetes, alterações cardiocirculatórias, de coagulação, aterosclerose, disfunção renal, quadros infecciosos e uso de drogas sistêmicas). Localmente, os fatores que podem interferir na cicatrização vão desde a técnica cirúrgica aplicada, a formação de hematomas, presença de infecção, reação do organismo a corpo estranho e uso de drogas de ordem tópica.

De maneira geral indivíduos considerados sistematicamente saudáveis majoritariamente apresentam uma cicatrização satisfatória, sem intercorrências. Contudo, desde a antiguidade o ser humano busca realizar inovações e intervir no processo de cicatrização das feridas, visto ser de suma importância para a homeostase do indivíduo,

evitando possíveis complicações com danos locais e/ou gerais. Assim, diversas substâncias são estudadas com a finalidade de auxiliar no processo de cicatrização das lesões, como o d-pantenol, óleo de girassol, papaína, fator de crescimento de fibroblasto e, dentre elas, a própolis e sua ação cicatrizante (MORAES *et al.*, 2013).

Para Pereira, Seixas e Aquino Neto (2002, p. 321), “o termo própolis remonta ao léxico grego e resulta da confluência de pro- (defesa) e polis- (cidade ou comunidade), o que significa em defesa da cidade, ou seja, da colmeia”. De acordo com a história do composto, ele vem sendo utilizado por séculos e por diferentes povos, como os egípcios, gregos e romanos, com a finalidade de antissepsia e ação cicatrizante (DE-MELO *et al.*, 2014). “No Brasil, foi graças ao trabalho pioneiro de Ernesto Ulrich Breyer, com a obra *Abelhas e Saúde*, na década de 80 que surtiu o interesse pela própolis, sendo abordadas as propriedades terapêuticas da própolis e sua utilização como um antibiótico natural” (LIMA, 2006, *apud* LUSTOSA *et al.*, 2008, p. 448).

Desta forma, a própolis é considerada um composto popular, com um amplo espectro de agentes, de múltiplas propriedades terapêuticas e que podem ser pertinentes no tratamento de lesões cutâneas (WAKITA; HERNANDES, 2019). Segundo Lustosa *et al.* (2008), a própolis é conceituada como uma mistura complexa, formada por material resinoso e balsâmico. Por sua composição química estar estritamente relacionada às regiões frequentadas pelas abelhas e com o período de coleta da resina, torna-se complexa. Dentre os seus compósitos, podemos citar os flavonoides (como a galangina), ácidos aromáticos e ésteres, terpenoides e fenilpropanoides, ácidos graxos e demais outros compostos de pequenas quantidades. Na composição ainda contém elementos inorgânicos, como o cobre, manganês, ferro etc. Sua coloração é dependente de sua origem, ou seja, pode variar de tons marrom escuro ao marrom avermelhado, bem como o odor (LUSTOSA *et al.*, 2008; MARCUCCI, 1996).

Posto isto, os flavonoides são julgados como os principais constituintes da própolis, apresentando atividade farmacológica. Os mesmos atuam no processo de reparação tecidual, com ações antioxidantes, a fim de combater os radicais livres, além de apresentar atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, analgésica e estimular a vasodilatação (WAKITA; HERNANDES, 2019). Para Williams, Spencer e Rice-Evans (2004), os flavonoides interferem em diversos processos fisiológicos, como contribuir na absorção e na ação de vitaminas, nos processos de cicatrização com sua ação antioxidante, além de apresentar atividade antimicrobiana e moduladora do sistema imune.

Em relação às atividades anti-inflamatórias da própolis, Menezes (2005) as atribui à presença dos flavonoides, especialmente a galangina, como anteriormente citada. Este componente apresenta atividade inibitória contra a ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase (LOX). Além disso, de acordo com Lustosa *et al.* (2008), a própolis tem demonstrado inibir a síntese das prostaglandinas, contribuindo com o sistema imune pela promoção da atividade fagocítica e estimulando a imunidade celular.

Com isso, “devido às suas propriedades terapêuticas, a própolis tem sido amplamente utilizada para o tratamento de lesões cutâneas, reduzindo o tempo de cicatrização, acelerando o processo de contração das feridas e a reparação de tecidual” (RAMOS; MIRANDA, 2007, p. 698).

A própolis em solução aquosa a 3% ou extrato a 30% também foi avaliada de acordo com sua ação cicatrizante e antimicrobiana natural por Bernardo *et al.* (1990), em que se verificou inúmeras vantagens com seu uso, como baixo custo do produto, facilidade de manuseio, ação antibiótica e rapidez na regeneração tissular. Outro achado interessante do estudo foi que se destacou que quanto maior a concentração da própolis, as finalidades do tratamento são obtidas de maneira mais acelerada. Portanto, pode-se evidenciar que a própolis diminui o tempo de cicatrização, acelera o processo de contração e a reparação tecidual (BATISTA *et al.*, 2015).

Em suma, nota-se que o uso terapêutico da própolis pode favorecer a cicatrização, além de apresentar propriedades benéficas ao organismo do indivíduo após lesões cutâneas. Além disso, sua propriedade antimicrobiana natural é de extrema relevância, visto que diminui os efeitos colaterais em relação ao uso dos sintéticos. A própolis tem por vantagem também seu baixo custo, o que a torna um composto de fácil acesso por toda a população.

Portanto, torna-se importante avaliar mais profundamente os efeitos da própolis no processo de cicatrização. Para tal, o presente trabalho tem por objetivo verificar uma possível ação aceleradora do processo cicatricial com o uso da própolis, além de analisar a histopatologia dos elementos relacionados à cicatrização, através de um programa de imagem (*Image Tool*), bem como comparar os tamanhos das lesões.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental, aprovado pelo Conselho do Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal CEUA-CEPAn-B.M. (Nº495/23). Para o seu desenvolvimento, foram utilizados 30 ratos, do sexo masculino, da linhagem *Wistar Hannover*, com 8 semanas e aproximadamente 200 gramas, distribuídos em grupos distintos, oriundos do Biotério do Centro Universitário Barão de Mauá.

Distribuição dos grupos

Os animais foram distribuídos em 3 grupos diferentes, com 10 animais em cada grupo:

- G1 Controle (negativo) - recebeu curativo com solução salina a 0,9%;
- G2 recebeu o curativo com extrato aquoso de própolis;
- G3 Controle (positivo): recebeu curativo com óleo de girassol.

Isto posto, os animais foram anestesiados por via intramuscular com cloridrato de *Ketamina* 100mg/kg e cloridrato de *Xilazina* 6mg/kg (Figura 1A). Em seguida, foi realizada a tricotomia da região dorsal de cada animal (Figura 1B e 1C).

Após a anestesia e a padronização da lesão (fig. 2A e 2B), foram realizados três cortes através de incisão, com auxílio de bisturi (cabo nº 3 e lâmina nº 15) na área circular demarcada de aproximadamente 1,0 cm que atingiu o tecido subcutâneo, como uso de um *punch* dermatológico de 4mm, retirou-se o fragmento e expondo-se a fáscia dorsal muscular (Figura 2C). A hemostasia foi realizada, quando necessária, através de tamponamento compressivo com gaze por dois minutos.

Em seguida foram iniciados os tratamentos propostos, em que as feridas foram analisadas macroscopicamente diariamente de acordo com a evolução do processo de cicatrização, avaliado pela redução das áreas das lesões ao longo do tempo.

A avaliação do processo de redução das lesões foi realizada através de *software* de medidas de imagens realizadas a partir das imagens realizadas pela câmera digital acoplada em haste fixa de metal, aos 0, 4, 7 e 14 dias.

Foram coletados fragmentos das feridas nos dias 4, 7 e 14. No quarto dia de tratamento foram coletados fragmentos com borda e centro da ferida da lesão nº 1 de todos os animais dos grupos A, B e C (Figura 3), sendo realizada a sutura na região coletada. No sétimo dia de tratamento foram coletados fragmentos com borda e centro da ferida da lesão nº 2 de todos os animais dos grupos A, B e C, seguida da realização de sutura. E ao final do experimento, no décimo quarto dia de tratamento, foram coletados fragmentos com borda e centro da ferida da lesão nº 3 de todos os animais dos grupos A, B e C, seguido ao sacrifício dos animais, conforme aprovação do Comitê de Ética Animal (nº495/23).

Para a análise histológica, as amostras de pele dos animais dos grupos A, B e C foram colocadas imediatamente em formol 10% por um período de 24h, para os procedimentos histotécnicos de rotina, corados pela hematoxilina e eosina.

A análise estatística dos resultados realizada para as comparações das áreas médias das feridas das diferentes combinações dos níveis dos fatores “tratamento” (asepsia, óleo de girassol ozonizado, própolis e Dersani) e “tempo” (4 dias e 7 dias), foi uma Análise de Variâncias com 2 fatores (2-way ANOVA).

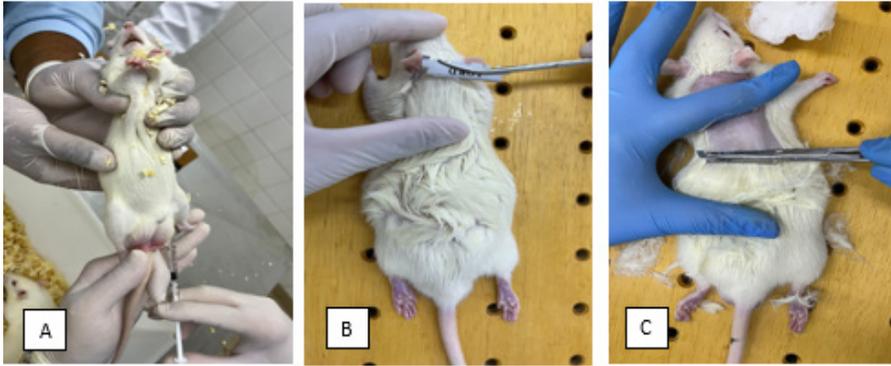


Figura 1 - Procedimentos Metodológicos

Em A: anestesia; Em B e C: Tricotomia. Fonte: elaborado pelo autor (2023). Fonte: elaborado pelo autor (2023).

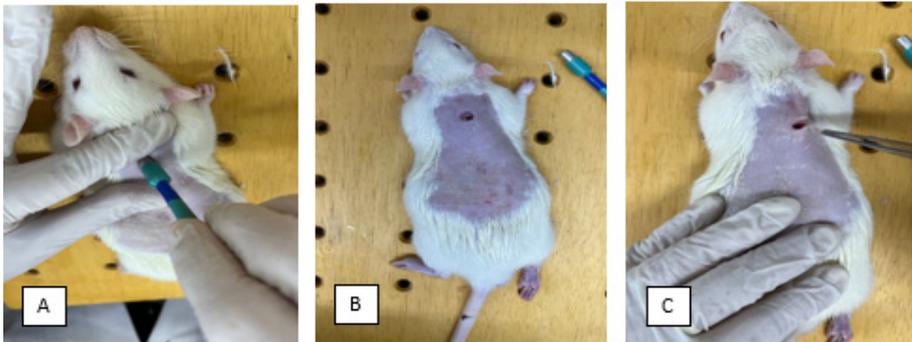


Figura 2 - Procedimentos Metodológicos

Em A e B: Confeção da ferida com punch dermatológico padronizado. Em C: remoção do fragmento imediata a confecção da ferida. Fonte: elaborado pelo autor (2023).



Figura 3 - Procedimentos Metodológicos

Coleta do fragmento para histopatologia.

Fonte: elaborado pelo autor (2023)

RESULTADOS

Após os procedimentos foram analisados os resultados estatísticos e os dados microscópicos obtidos.

Dados estatísticos:

A análise de variâncias realizada para comparar as médias das combinações de tratamento e tempo não detectou efeito da interação entre esses fatores ($p = 0,0768$). Isoladamente, apenas o fator tempo teve efeito sobre as medições de áreas das feridas ($p < 0,001$), sendo que aos 7 dias as áreas médias foram significativamente menores que aos 4 dias. Os níveis de tratamento não tiveram efeito significativo sobre as áreas das feridas ($p = 0,4870$).

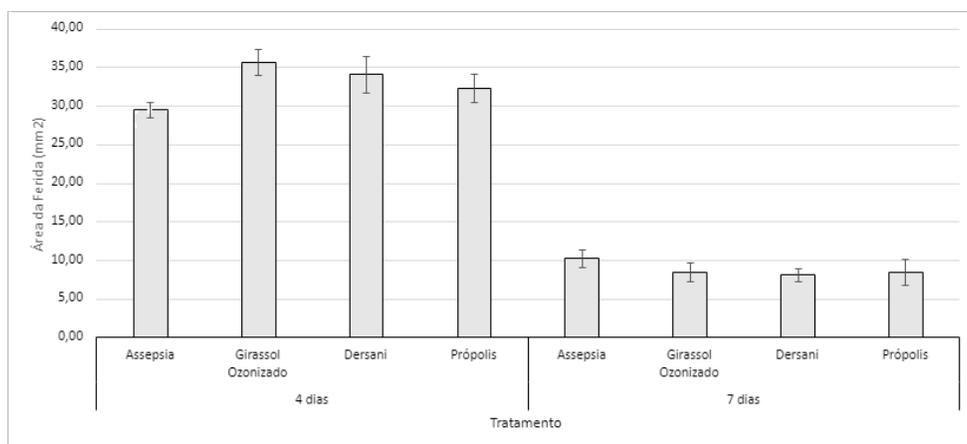
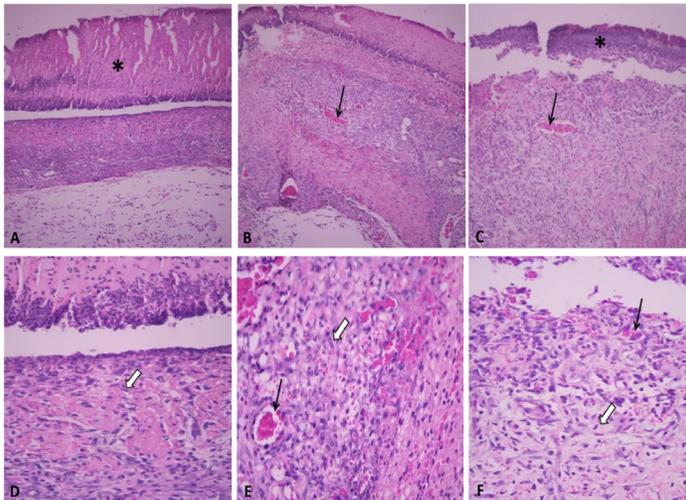


Figura 4: Gráfico representando os resultados obtidos após a análise de variância

Fonte: elaborado pelo autor (2023)

Dados microscópicos:

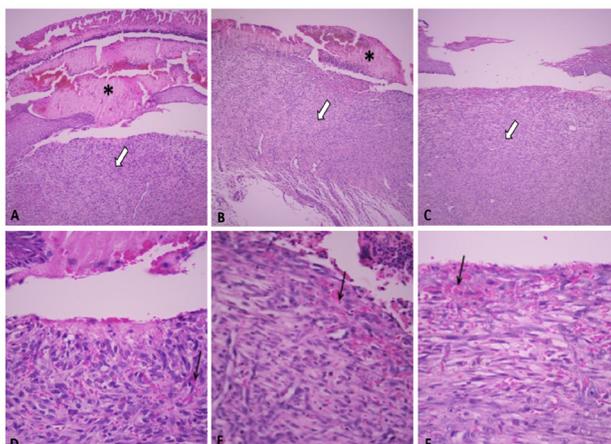
Em relação à histopatologia da ferida aos 4 dias após a lesão, conforme demonstrado na figura 5, o grupo controle negativo (A e D) apresentou crosta fibrinoleucocitária (asterisco), desprendida da área da lesão e com a presença de neutrófilos e macrófagos (seta branca), no grupo tratado com própolis (B e E), observou-se a crosta fibrinoleucocitária mais aderida (asterisco), quantidade de células de defesa maior (seta branca) e uma intensa vascularização (seta preta). Já o grupo tratado com Dersani (óleo de girassol) (C e F) apresentou a crosta fibrinoleucocitária totalmente solta (asterisco), em que há uma neovascularização (seta preta) e presença de neutrófilos e macrófagos (seta branca).



Em A e D: Controle negativo (C -), Em B e E: Tratado com Própolis, Em C e F: Controle positivo (C+).
Aum. 10X e 40X. Col. H.E. Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 5- Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos das feridas com 4 dias de tratamento.

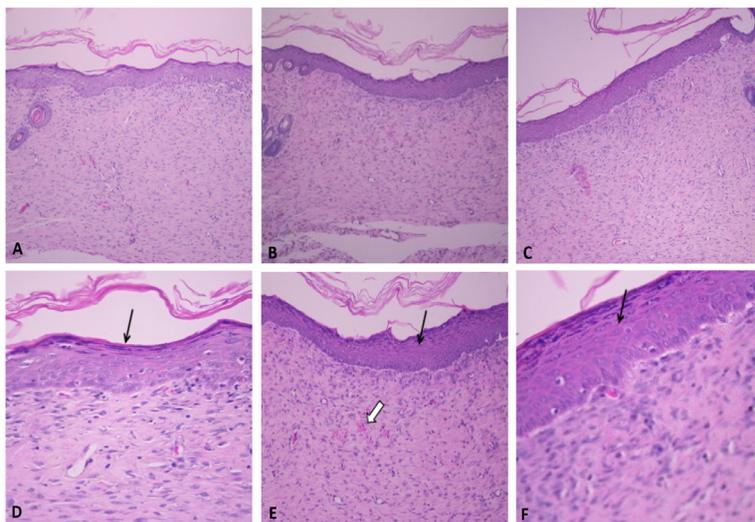
Na figura 6, observa-se a histopatologia da ferida aos 7 dias após a lesão, em que o grupo controle negativo (A e D) apresentou crosta fibrinoleucocitária (asterisco), parte desprendida da área da lesão e parte aderida, início da formação do tecido de granulação (seta branca). No grupo tratado com própolis (B e E) há a presença de crosta fibrinoleucocitária (asterisco) desprendida e muitas células no tecido de granulação (seta branca). Já o grupo tratado com Dersani (óleo de girassol) (C e F), apresenta tecido de granulação (seta branca) e vasos sanguíneos (seta preta).



Em A e D: Controle negativo(C -), Em B e E: Tratado com Própolis, Em C e F: Controle positivo (C+)
Aum. 10X e 40X. Col. H.E. Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 6- Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos das feridas com 7 dias de tratamento

Em relação a histopatologia da ferida aos 14 dias após a lesão, de acordo com a figura 7, observa-se que todos os grupos apresentaram reepitelização total nas áreas das feridas (seta preta). No grupo tratado com própolis há ainda, a manifestação de vasos sanguíneos.



Em A e D: Controle negativo (C -), Em B e E: Tratado com Própolis, Em C e F: Controle positivo (C+) Aum. 10X e 40X. Col. H.E. Fonte: elaborado pelo autor (2023).

Figura 7- Fotomicrografias dos aspectos histopatológicos das feridas com 14 dias de tratamento.

DISCUSSÃO

A pele, por se tratar da primeira barreira física contra patógenos e microrganismos em relação à imunidade inata, deve prevalecer sempre que possível íntegra e hígida, de forma com que consiga desempenhar corretamente seu papel. Lesões cutâneas são muito comuns, pois a pele, se tratando da primeira barreira física, está sujeita a agressões constantes, como pressão, traumas (mecânicos, físicos, químicos e/ou biológicos), o que pode culminar na quebra de sua ruptura, ocasionando lesões ou até uma ampla perda do tecido. Assim sendo, para restabelecer a sua integridade funcional, inicia-se um processo complexo para a cicatrização da ferida e sua capacidade de reparação é muito importante para a sobrevivência do indivíduo (OLIVEIRA; DIAS; GROTH, 2012).

Segundo Tazima, Vicente e Moriya (2008), a cicatrização pode ser classificada em três tipos: cicatrização por primeira intenção, segunda intenção e terceira intenção. No presente trabalho, e de acordo com o levantamento bibliográfico, buscamos potencializar e acelerar o processo cicatricial por segunda intenção, que é quando há perda excessiva de tecido e a lesão não pode ser suturada, sendo necessário deixar a ferida aberta. Neste caso a cicatrização é sucedida por meio de contração e epitelação das bordas para o centro da ferida, sendo um processo mais demorado e mais perigoso, visto que a ferida fica à mercê de patógenos e microrganismos do meio externo.

Desde a antiguidade, buscaram-se meios e estudam-se substâncias que possam acelerar e melhorar o processo cicatricial, mantendo a homeostase nos indivíduos. Uma das substâncias estudadas, segundo Moraes *et al.* (2013), a própolis e sua ação cicatrizante. Na história do composto, o mesmo vem sendo utilizado por séculos e por diferentes povos, como os egípcios, gregos e romanos, com a finalidade de antisepsia e ação cicatrizante (DE-MELO *et al.*, 2014).

A própolis é uma mistura complexa, feita de material resinoso e balsâmico e sua composição química é estritamente relacionada às regiões frequentadas pelas abelhas e com o período de coleta da resina, tornando-se complexa. Dentre os compostos da própolis, podemos citar flavonoides (como a galangina), ácidos aromáticos e ésteres, terpenoides e fenilpropanoides, ácidos graxos e demais outros compostos de pequenas quantidades. Na composição também contém elementos inorgânicos, como o cobre, manganês, ferro e etc. Sua coloração é dependente de sua origem, ou seja, pode variar de tons marrom escuro ao marrom avermelhado, bem como o odor. (LUSTOSA *et al.*, 2008; MARCUCCI, 1996).

A utilização de ratos *Wistar* é feita por serem animais dóceis, de fácil criação e manejo, não dependendo de cuidados específicos, são de fácil adaptação ao ambiente e comandos propostos, além disso, se assemelham fisiologicamente com os humanos (DUARTE, 2022).

Vieira *et al.* (2008), utilizou 40 ratos *Wistar*, da mesma linhagem que dos que foram utilizados nesse mesmo trabalho, tratando feridas cutâneas com creme base incorporado própolis 20%, porém não houve resultado estatisticamente significativo, mesmo observando que as feridas tratadas com creme base incorporado própolis 20% diminuíram em relação às demais feridas, o que corrobora com este trabalho, visto que as feridas tratadas com própolis, mesmo cicatrizando mais rápido que os demais grupos, não houve significância estatística.

Aos 4 dias de tratamento, as feridas que foram tratadas com extrato aquoso de própolis, apresentaram a crosta fibrinoleucocitária mais bem aderida que os demais grupos, além de ter demonstrado uma maior vascularização e maior presença de células de defesa, assim como apresenta Rahal *et al.* (2003), que em seu trabalho, tratou feridas de 60 ratos *Wistar* com própolis ou mel. A diferença entre o tamanho das lesões, não teve relevância estatística entre os grupos.

Rahal *et al.* (2003) em seu trabalho utilizando própolis e mel como agentes cicatrizantes em ratos, notou aos 7 dias de tratamento, proliferação de vasos neoformados, um discreto infiltrado de células mononucleares e infiltração de fibroblastos, da mesma forma que os resultados obtidos nesse trabalho, quando verificado a histopatologia das feridas dos animais tratados com própolis. Foi observado ainda que, na crosta fibrinoleucocitária tinham-se a presença de muitas células no tecido de granulação, porém, desde o 4º dia de tratamento até o 14º dia, pudemos verificar uma presença maior de neoangiogênese.

De acordo com Batista *et al.* (2015), observaram que a própolis diminui o tempo de cicatrização e acelera o processo de contração e a reparação tecidual, sendo bem eficaz na cicatrização por segunda intenção, assim como nos resultados obtidos neste mesmo trabalho, evidenciando um processo cicatricial mais rápido em relação aos demais grupos, sendo que ao 14º dia de tratamento, já havia reepitelização total das feridas.

CONCLUSÃO

O extrato de própolis apresentou maior efeito benéfico ao proporcionar uma epitelização mais precoce, detectada aos 7 dias nas avaliações histopatológica. Tais resultados sugerem que o extrato aquoso de própolis pode ser usado como opção terapêutica no tratamento de feridas cutâneas.

REFERÊNCIAS

- BALBINO, C. A.; PEREIRA, L. M.; CURI, R. Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão. **RBCF**, [s.l.], v. 41, n. 1, p. 1-25, jan./mar. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322005000100004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/HXZMLDrTL5B7mrRRqSsbtmh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 22 jun. 2023.
- BATISTA, E. K. F. *et al.* Influência da própolis sobre os perfis leucocitário e proteico de camundongos e tempo de fechamento de feridas excisionais limpas e infectadas por *Staphylococcus aureus*. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas. v. 17, n. 3, p. 413-419, set. 2015. DOI: http://dx.doi.org/10.1590/1983-084x/12_116. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/5yFT4bqj9t37brzMXPLpQDC/?lang=pt>. Acesso em: 23 ago. 2023.
- BERNARDO, C. L. E. *et al.* C. Própolis: cicatrizante e antibiótico natural. **R. Bras. Enferm.**, Brasília. v. 43, n. 1-2-3-4, p. 101-106, jan./dez. 1990. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-71671990000100016>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/reben/a/hwHHqDZytPzjDjJScWN4jyH/?lang=pt>. Acesso em: 30 ago. 2023.
- CAMPOS, A.C.L.; BORGES-BRANCO, A.; GROTH, A. K. Cicatrização de feridas. **Abcd. Arq Bras Cir Dig**, São Paulo. v. 20, n. 1, p. 51-58, mar. 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-67202007000100010>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/wzTtGHxMQ7qvkBbqDLkTF9P/?lang=pt>. Acesso em: 22 jul. 2023.
- DE-MELO, A.A.M. *et al.* Capacidade antioxidante da própolis. **Pesq. Agropec. Trop.**, Goiânia. v. 44, n. 3, p. 341-348, jul./set. 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1983-40632014000300004>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/pat/a/Ff4HtdQ3zvxDmFyws4vgMfn/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 12 ago. 2023.
- DUARTE, G. I. B; Principais espécies de animais utilizadas em pesquisa experimental. *In*: GOMES, D. A; *et al.* Eduardo Carvalho Lira (org.). **Bioética e manejo de animais de laboratório**. Recife, Atena. v. 1, p. 12-18, fev. 2022. DOI: 10.22533/at.ed.308221909. Disponível em: <https://atenaeditora.com.br/catalogo/ebook/bioetica-e-manejo-de-animais-de-laboratorio>. Acesso em: 11 ago. 2023.

LUSTOSA, S. R. *et al.* Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Rev. Bras. Farm., [s.l.]*, v. 18, n. 3, p. 447-454, jul/set. 2008. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2008000300020>. Disponível em: scielo.br/j/rbfar/a/x4sTg6wQWMW6zNLKf5hDb/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 21 jul. 2023.

MANDELBAUM, S. H.; SANTIS, E. P.; MANDELBAUM, M. H. S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares - parte I. *An bras de Dermatol*, Rio de Janeiro. v. 78, n. 4, p. 393-408, jul/ago. 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962003000400002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/nL3Wsv5LbQN9V7QYwt>. Acesso em: 2 ago. 2023.

MARCUCCI, M.C. Propriedades Biológicas e Terapêuticas dos Constituintes Químicos da Própolis. **Quím. Nova**, Campinas. v. 19, n.5, p. 529-536, 13 maio 1996. Disponível em: https://s3.sa-east-1.amazonaws.com/static.sites.sbq.org.br/quimicanova.sbq.org.br/pdf/Vol19No5_529_v19_n5_12.pdf. Acesso em: 20 jul. 2023.

MARTIN, P.; NUNAN, R. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing. *Br. J. Dermatol., [s.l.]*, v. 173, n. 2, p. 370-378, 14 jul. 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13954>. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjd/article/173/2/370/6616578>. Acesso em: 24 ago. 2023.

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. Disponível em: http://www.biologico.sp.gov.br/uploads/docs/arq/V72_3/menezes.PDF. Acesso em: 26 jul. 2023.

MORAES *et al.* Ação cicatrizante de substâncias ativas: d-pantenol, óleo de girassol, papaína, própolis e fator de crescimento de fibroblastos. **Rev. Foco**, [s.l.], v. 4, n. 4, p. 83-98, jan/jun. 2013. Disponível em: <http://revistafoco.inf.br/index.php/FocoFimi/article/view/24>. Acesso em: 15 ago. 2023.

MOREIRA, L.; ROGÃO; ESTEVINHO, L. M. Própolis ao longo da história da humanidade. **O Apicultor**, [s.l.], v. 73, p. 21-24, 2011. Disponível em: <https://bibliotecadigital.ipb.pt/handle/10198/10089>. Acesso em: 10 ago. 2023.

OLIVEIRA, I. V. P. M.; DIAS, R. V. C.; GROTH, A. Cicatrização de feridas: fases e fatores de influência. **Acta Vet. Bras.**, Mossoró, v. 6, ed. 4, p. 267-271, 2012. Disponível em: [https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/acta-veterinaria-brasilica/6-\(2012\)-4/cicatrizacao-de-feridas-fases-e-fatores-de-influencia/](https://www.bvs-vet.org.br/vetindex/periodicos/acta-veterinaria-brasilica/6-(2012)-4/cicatrizacao-de-feridas-fases-e-fatores-de-influencia/). Acesso em: 20 jul. 2023.

PEREIRA, A. S.; SEIXAS, F. R. M. S.; AQUINO NETO, F. R. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. *Quím. Nova*, [s.l.], v. 25, n. 2, p. 321-326, maio 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-40422002000200021>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/8Fq7H5XxvKJXhtZLS4gYdYtC/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 09 set. 2023.

RAMOS, A. F. N.; MIRANDA, J. L. Propolis: a review of its anti-inflammatory and healing actions. *J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis*, [s.l.], v. 13, n. 4, p. 697-710, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-91992007000400002>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jvatitd/a/WF7FnKx3MzMqR494yJ75JbB/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: 3 ago. 2023.

RAHAL S. C. *et al.* Utilização de própolis ou mel no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos. **Archives of Veterinary Science**, Curitiba, v. 8, n. 1, p. 61-67, 2003. DOI: <http://dx.doi.org/10.5380/avs.v8i1.4018>. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/veterinary/article/view/4018>. Acesso em: 2 nov. 2023

TAZIMA, M. de F.G.S.; VICENTE, Y.A. de M.V.A; MORIYA, Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 3, p. 259-264, 2008. DOI: 10.11606/issn.2176-7262.v41i3p259-264. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/271>. Acesso em: 13 ago. 2023.

VIEIRA, A.P. *et al.* Ação dos flavonóides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, [s.l.], v. 29, n. 1, p. 65–74, 2008. DOI: <https://doi.org/10.5433/1679-0367.2008v29n1p65>. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/3454>. Acesso em: 02 nov. 2023.

WAKITA, J. L.; HERNANDES, L. Benefícios da própolis na cicatrização da pele. *Arqmudi*, [s.l.], v. 23, n. 3, p. 371-386, dez. 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.4025/arqmudi.v23i3.51564>. Disponível em: <https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51564>. Acesso em: 27 jul. 2023.

WANG, P. H. *et al.* Wound healing. *J. Chin. Med. Assoc.*, [s.l.], v. 81, n. 2, p. 94-101, fev. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2017.11.002>. Disponível em: journals.lww.com/jcma/fulltext/2018/02000/wound_healing.3.aspx. Acesso em: 15 ago. 2023.

WILLIAMS, R. J; SPENCER, J. P. E; RICE-EVANS, C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? **Free radical biology and medicine**, [s.l.]. v. 36, n. 7, p. 838-849, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584904000334?via%3Dihub>. Acesso em: 21 jul. 2023.



CERTIFICADO

Certificamos que o Protocolo registrado no CEPan sob o N° 495/23, intitulado: **“Ação do extrato aquoso de própolis na cicatrização por segunda intenção de feridas cutâneas de ratos Wistar”** sob a responsabilidade da Prof.ª Dr.ª Ana Rosa Crisci, para fins de pesquisa, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 08 de outubro de 2008, do Decreto n° 6899 de 15 de julho de 2009 e com as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA-MCTIC) e foi **APROVADO** pelo Conselho do Comitê de Ética em Pesquisa e Experimentação Animal CEUA-CEPan-B.M.

Espécie/linhagem	<i>Wistar</i> /Rato heterogênico
N° de Animais	30
Idade/Peso Aprox.	22 dias/300g
Sexo	M+F
Origem	Biotério - CBM

Anexo A– Comitê de Ética em Pesquisa