



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

JOAQUIM CARLOS SALDEIRA JUNIOR

COMPARAÇÃO DO EFEITO CICATRIZANTE E ANTIBACTERIANO  
PROMOVIDO PELA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE

PALOTINA

2021

JOAQUIM CARLOS SALDEIRA JUNIOR

COMPARAÇÃO DO EFEITO CICATRIZANTE E ANTIBACTERIANO  
PROMOVIDO PELA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Setor Palotina, Universidade Federal do Paraná, como requisito à obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Erica Cristina Bueno do Prado Guirro

PALOTINA

2021

## FICHA CATALOGRÁFICA

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

S162 Saldeira Junior, Joaquim Carlos  
Comparação do efeito cicatrizante e antibacteriano promovido pela própolis marrom, vermelha ou verde / Joaquim Carlos Saldeira Junior – Palotina, 2021.  
37f.

Orientadora: Erica Cristina Bueno do Prado Guirro  
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor Palotina, Programa de Pós-graduação em Biotecnologia.

1. Abelha. 2. Antibiótico. 3. Anti-inflamatório. 4. Cicatrização. 5. Produtos naturais. I. Guirro, Erica Cristina do Prado. II. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

CDU 638



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO SETOR PALOTINA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO BIOTECNOLOGIA - 40001016083P6

## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em BIOTECNOLOGIA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da Dissertação de Mestrado de **JOAQUIM CARLOS SALDEIRA JUNIOR** intitulada: **COMPARAÇÃO DO EFEITO CICATRIZANTE E ANTIBACTERIANO PROMOVIDO PELA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE**, sob orientação da Profa. Dra. ERICA CRISTINA BUENO DO PRADO GUIRRO, que após terem inquirido o aluno e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa. A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

PALOTINA, 09 de Setembro de 2021.

Assinatura Eletrônica

09/09/2021 15:38:47.0

ERICA CRISTINA BUENO DO PRADO GUIRRO

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

09/09/2021 15:45:55.0

KATHERINNE MARIA SPERCOSKI

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

09/09/2021 15:40:26.0

BETTINA MONIKA

RUPPELT

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE)

RUA PIONEIRO, 2153 - PALOTINA - Paraná - Brasil  
CEP 85950-000 - Tel: (44) 3211-8500 - E-mail: [mestradobiotecufpr@gmail.com](mailto:mestradobiotecufpr@gmail.com)  
Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 109376

**Para autenticar este documento/assinatura, acesse**  
**<https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 109376**

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais Rosimeiri e Joaquim e aos meus irmãos Camila e Wellinton pelo apoio e carinho.

À professora Erica Cristina Bueno do Prado Guirro pelos anos de orientação, apoio e incentivo e pela possibilidade de utilizar o Biotério Experimental de Roedores do Hospital Veterinário do Setor Palotina na execução do estudo *in vivo*.

À Prof. Aline de Marco Viott e à equipe do Laboratório de Patologia Veterinária do Setor Palotina pelo auxílio na confecção e leitura de lâminas de histopatologia.

Ao Prof. Luciano dos Santos Bersot e à equipe do Laboratório de Inspeção e Controle de Qualidade de Alimentos e Água pelo auxílio na preparação e leitura das placas do estudo *in vitro*.

Aos amigos Andressa, Mykael, Amanda e Bruna pela amizade, companheirismo e pela colaboração na realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, ao Setor Palotina e à Universidade Federal do Paraná pela possibilidade de realizar o Mestrado.

## RESUMO

A própolis é uma resina produzida por abelhas a partir de plantas para proteger a colmeia contra o ataque de micro-organismos. Conforme a fonte floral utilizada, há um tipo de própolis e a ciência já verificou que a própolis possui inúmeras ações terapêuticas. No Brasil a própolis marrom é a mais comum, porém há diversas outras, com destaque à verde e à vermelha. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar e comparar o efeito cicatrizante e antimicrobiano da própolis marrom, vermelha ou verde. Para avaliação do efeito cicatrizante foi realizado um estudo *in vivo*, no qual 84 ratos Wistar foram submetidos à uma ferida cirúrgica de 6mm e tratados conforme o grupo experimental: GB (basal), GC (NaCl a 0,9%), GP (pomada cicatrizante comercial, GMR5% (própolis marrom a 5%), GMR10% (própolis marrom a 10%), GVM5% (própolis vermelha a 5%), GVM10% (própolis vermelha a 10%), GVD5% (própolis verde a 5%) ou GVD10% (própolis verde a 10%). Houve eutanásia de GB após 6 horas e de dois animais de cada grupo em D3, D6, D9, D12 e D15 para avaliação macro e microscópica. Macroscopicamente, não houve edema e nem infecção, porém houve crosta, que foi menos intensa nos grupos tratados com própolis verde. A área da ferida foi similar entre os grupos que receberam própolis, com vantagem ao uso de 5% das soluções. Microscopicamente, as própolis vermelha e verde apresentaram mais benefícios sobre os escores de inflamação, reepitelização e necrose, sendo que a solução a 5% foi mais vantajosa; a própolis vermelha gerou maior fibroplasia; e as três própolis atuaram de forma semelhante no tecido de granulação e no percentual de substituição de colágenos tipo III pelo tipo I. Para a avaliação do potencial antimicrobiano *in vitro*, discos de papel foram saturados com os extratos de própolis marrom, verde ou vermelha nas concentrações de 0,1%, 0,5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% ou 100%. Tais discos foram testados contra cepas bacterianas comerciais de *Staphylococcus sp.*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* utilizando-se o teste da difusão em ágar gel. Observou-se que os extratos de própolis vermelha ou marrom em concentrações superiores a 25% e o extrato verde a 10% inibiram o desenvolvimento de bactérias Gram positivas, porém tais própolis não atuaram sobre bactérias Gram negativas. Conclui-se que a própolis marrom, vermelha ou verde têm efeito cicatrizante, sendo que as própolis vermelha e verde são mais efetivas no processo de reparação tecidual, principalmente quando utilizadas na concentração de 5%. Provavelmente o benefício à cicatrização decorra da redução da inflamação promovida por tais própolis. Em relação ao efeito antimicrobiano, a própolis marrom, vermelha ou verde possuem ação contra bactérias Gram positivas, todavia a própolis verde é mais efetiva pois atua mesmo em baixas concentrações. A própolis marrom, vermelha ou verde não possuem efeito antimicrobiano contra bactérias Gram negativas.

Palavras-chave: abelha; antibiótico; anti-inflamatório; cicatrização; produtos naturais

## ABSTRACT

Propolis is a resin produced by bees from plants to protect the hive against the attack of microorganisms. According to the floral font used, there is a type of propolis and science has already verified that propolis has numerous therapeutic actions. In Brazil, brown propolis is the most common, but there are several others, especially green and red. Thus, the aim of this study was to evaluate and compare the healing and antimicrobial effects of brown, red or green propolis. To assess the healing effect, an in vivo study was carried out, in which 84 Wistar rats were submitted to a 6mm surgical wound and treated according to the experimental group: GB (basal), GC (NaCl 0.9%), GP (ointment commercial wound healing, GMR5% (5% brown propolis), GMR10% (10% brown propolis), GVM5% (5% red propolis), GVM10% (10% red propolis), GVD5% (5% green propolis %) or GVD10% (10% green propolis) There was euthanasia of GB after 6 hours and of two animals from each group in D3, D6, D9, D12 and D15 for macro and microscopic evaluation. Macroscopically, there was no edema or edema. infection, but there was crust, which was less intense in the groups treated with green propolis. The wound area was similar between the groups that received propolis, with the advantage of using 5% of the solutions. Microscopically, the red and green propolis showed more benefits on the inflammation, reepithelialization and necrosis scores, with the 5% solution being more advantageous; propolis red generated greater fibroplasia; and the three propolis acted similarly on the granulation tissue and on the percentage of type III collagen replacement by type I. For the in vitro antimicrobial potential evaluation, paper discs were saturated with brown, green or red propolis extracts in the concentrations of 0.1%, 0.5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% or 100%. Such discs were tested against commercial bacterial strains of *Staphylococcus* sp., *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* using the agar gel diffusion test. It was observed that red or brown propolis extracts at concentrations above 25% and 10% green extract inhibited the development of Gram positive bacteria, but such propolis did not act on Gram negative bacteria. It is concluded that brown, red or green propolis have a healing effect, and red and green propolis are more effective in the tissue repair process, especially when used in a concentration of 5%. Probably the benefit to healing comes from the reduction of inflammation promoted by such propolis. Regarding the antimicrobial effect, brown, red or green propolis have action against Gram positive bacteria, however green propolis is more effective because it acts even at low concentrations. Brown, red or green propolis has no antimicrobial effect against Gram negative bacteria.

Keywords: antibiotic; anti-inflammatory; bee; healing; natural products

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	9
CONTEXTO E PROBLEMA .....	9
OBJETIVOS .....	9
Objetivo Geral.....	9
Objetivos Específicos .....	9
JUSTIFICATIVA .....	10
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	11
<b>3. MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	14
ETAPA 1 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CICATRIZANTE DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE <i>IN VIVO</i> .....	14
Avaliação Macroscópica.....	16
Avaliação Microscópica .....	16
ETAPA 2 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE <i>IN VITRO</i> .....	16
Formação da bacterioteca, preparação das placas de ágar gel e dos discos de própolis.....	17
Realização do teste de difusão em ágar gel.....	18
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	19
ETAPA 1 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CICATRIZANTE DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE <i>IN VIVO</i> .....	19
4.2 ETAPA 2 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE <i>IN VITRO</i> .....	26
<b>5. CONCLUSÃO</b> .....	29
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	30



# 1. INTRODUÇÃO

## CONTEXTO E PROBLEMA

A própolis é uma resina produzida por abelhas a partir da cera, pólen, saliva do inseto e componentes de fontes florais e é utilizada desde a Antiguidade devido aos seus benefícios à saúde. Pesquisadores de todo o mundo tem investigado a ação da própolis e já comprovaram seus efeitos cicatrizante, antimicrobiano, anti-inflamatório, antineoplásico e antioxidante.

Como a própolis é um produto natural e as abelhas utilizam diferentes plantas para produzi-la, pode-se encontrar variações em sua composição. No Brasil já foram identificados 13 tipos de própolis, sendo a marrom a mais tradicional. A própolis verde, encontrada no Sul do país, é uma das mais procuradas para tratamentos de saúde. A própolis vermelha do Nordeste brasileiro foi a última a ser identificada e tem despertado a atenção devido aos seus efeitos terapêuticos.

Pelas pesquisas já realizadas, sabe-se que a própolis marrom, vermelha ou verde favorecem a reparação tecidual e que há ação antibacteriana principalmente contra bactérias Gram positivas. Todavia, não há na literatura um estudo que compare a ação dessas própolis brasileiras e é necessário que se busque essa informação visto que é possível que cada uma dessas própolis tenha um outro efeito de forma mais pronunciada.

## OBJETIVOS

### Objetivo Geral

Comparar os efeitos terapêuticos promovidos pelas própolis marrom, vermelha e verde.

### Objetivos Específicos

- Comparar o efeito cicatrizante *in vivo* promovido pelas própolis marrom, vermelha e verde;
- Comparar o efeito antibacteriano *in vitro* promovido pelas própolis marrom, vermelha e verde.

## **JUSTIFICATIVA**

A própolis possui diversos efeitos terapêuticos, todavia sua origem pode influenciar a magnitude dessas ações. Como no Brasil há 13 tipos de própolis e os tipos marrom, vermelha e verde têm sido amplamente utilizadas, é fundamental comparar o efeito cicatrizante e antibacteriano dessas substâncias a fim de identificar o melhor benefício de cada tipo de própolis.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A própolis é produzida por abelhas a partir da união de cera, pólen e da saliva do inseto a componentes de fontes florais, que formam uma resina (TORETI et al., 2013; SFORCIN, 2016) que é empregada para manter a viabilidade da colmeia (GALVÃO et al., 2007), pois impede a contaminação por micro-organismos, evita parasitas, sela rachaduras, afasta agressores e embalsama os corpos de predadores que ameacem a colônia (MARUCCI, 1995; PEREIRA, 2002; TORRES et al., 2008).

Há milhares de anos a própolis é utilizada na medicina popular para diferentes finalidades (MARCUCCI, 1995). No Egito antigo a própolis foi empregada no processo de embalsamento de cadáveres. Aristóteles, médicos da antiga Grécia e Roma reconheciam as propriedades medicinais da própolis. Os Incas a usavam como antipirético. Na Idade Média, a própolis foi utilizada como cicatrizante e como desinfetante oral. No século XVII, a sociedade de Londres incluiu a própolis em sua farmacopeia e, na sequência, seu uso como antibacteriano popularizou-se na Europa (CASTALDO & CAPASSO, 2002).

Os diversos usos da própolis despertaram o interesse científico e pesquisadores já comprovaram seu efeito anti-inflamatório (MISSIMA et al., 2010; WANG et al., 2013), imunomodulatório (BACHIEGA et al., 2012; GAO et al., 2014), antineoplásico (BÚFALO et al., 2007; MISSIMA et al., 2010; FRIÓN-HERRERA et al., 2015), antimicrobiano (MAZZUCO et al., 1996; VELIKOVA et al., 2000; VARGAS et al., 2004; ORSI et al., 2005; SCAZZOCCHIO et al., 2006; LONGHINI et al., 2007; VICA et al., 2021), cicatrizante (HOZZEIN et al., 2015; JACOB et al., 2015) e antioxidante (BITTENCOURT et al., 2015). Assim, a própolis é um produto medicinal natural, isento de efeitos colaterais e por ter baixo custo é acessível à população (AZEVEDO et al., 1986; BERNARDO et al., 1990; PERUCHI et al., 2001; SFORCIN et al., 2001).

A composição da própolis é complexa (MARCUCCI, 1995; BURDOCK, 1998), mas há destaque aos flavonoides (HAVSTEEN, 2002) que comprovadamente possuem ação cicatrizante, antimicrobiana, antioxidante e imunomoduladora (WILLIAMS et al., 2004; JAIN et al., 2014).

Como a própolis é um produto natural, sua composição pode variar conforme a região em que foi produzida, pois é influenciada pelo clima,

temperatura e fonte floral utilizada (YUAN et al., 2020). Isso justifica a continuidade dos estudos sobre o uso terapêutico da própolis, pois cada tipo de própolis pode influenciar em determinado efeito terapêutico. Para exemplificar, em relação à ação antimicrobiana, Velikova et al. (2000) empregaram a própolis do Mediterrâneo, Bittencourt et al. (2015) utilizaram própolis do Brasil e Shebata et al. (2020) estudaram própolis da Arábia Saudita, Omã, China, Bulgária e Egito.

Após o processamento e análise físico-química, Park et al. (1998) verificaram que no Brasil há 12 tipos de própolis, sendo cinco tipos encontrados na região sul, seis grupos na região nordeste e um grupo no Sudeste. Posteriormente, foi identificado o 13º tipo, denominado de própolis vermelha do Nordeste (LEMOS et al., 2018; FREIRES et al., 2019).

No Brasil, o tipo mais comum é a própolis marrom, que já mostrou efeito antibacteriano contra *Staphylococcus sp.* e *Streptococcus sp.* (DAMYANLIEV et al., 1982; MAZZUCO et al., 1996; PICOLI et al., 2016). A própolis marrom também já se mostrou benéfica na reparação tecidual, tanto em ensaios clínicos como em experimentais (BARBOSA et al., 2009; ORYAN et al., 2018; ROJCZYK et al., 2020; EBADI & FAZELI, 2021).

A própolis vermelha tem como principal origem botânica a planta rabo-de-bugio (*Dalbergia ecastophyllum*) presente em praias e mangues do Nordeste do Brasil (DAUGSCH et al., 2007; SILVA et al., 2008). Essa variedade de própolis tem ação antibacteriana diretamente relacionada à presença de compostos fenólicos (SOUZA, 2009; CARVALHO et al., 2015; SILVA et al., 2015) e é mais efetiva contra bactérias Gram positivas (*Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus pyogenes*) do que contra Gram negativas (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* e *Escherichia coli*) (RIGHI et al., 2011). Já foi relatada a ação cicatrizante da própolis vermelha, que é capaz de induzir a substituição mais precoce do colágeno tipo III pelo tipo I, otimizar a taxa de epitelização e da contagem miofibroblástica (ALMEIDA et al., 2013). Ademais, a própolis vermelha também reduz a inflamação local, o que consequentemente beneficia o reparo tecidual (CORRÊA et al., 2017).

A própolis verde, presente no Sul do país, é produzida quando a abelha utiliza o alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia*) (NASCIMENTO et al.,

2008). Sua ação antimicrobiana também é mais pronunciada contra bactérias Gram positivas (*Staphylococcus spp.* e *Streptococcus agalactiae*) (PINTO et al., 2001). A própolis verde possui efeito cicatrizante (TAVARES et al., 2010; NOGUEIRA et al., 2018), possivelmente associado à ação anti-inflamatória capaz de modular a produção de citocinas e eicosanoides (FERREIRA et al., 2021).

Considerando que a variação na origem da própolis pode influenciar seu potencial terapêutico; que o Brasil possui diversas variedades de própolis; e que alguns dos efeitos produzidos por tais própolis já foram relatados, o objetivo deste estudo foi comparar o efeito cicatrizante e antimicrobiano promovido pela própolis marrom, vermelha ou verde.

### 3. MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi iniciado após ser aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais do Setor Palotina da Universidade Federal do Paraná (protocolo nº 03/2019). Sua execução ocorreu em duas etapas independentes.

#### ETAPA 1 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CICATRIZANTE DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE *IN VIVO*

Essa etapa do estudo foi realizada no Biotério Experimental de Roedores e no Laboratório de Patologia Veterinária, ambos do Hospital Veterinário do Setor Palotina da Universidade Federal do Paraná.

Foram utilizados 84 ratos da espécie *Rattus norvegicus albinus*, variedade *Wistar*, com 90 a 120 dias de vida, sendo 50% de fêmeas e 50% de machos. Os animais foram mantidos em grupos de três a quatro animais do mesmo sexo em caixa de polipropileno (41x33x16cm), comumente utilizadas no alojamento de ratos e receberam ração peletizada própria para roedores de laboratório e água *ad libitum*. A temperatura foi controlada a  $22 \pm 2,0^{\circ}\text{C}$  e foi mantido o ciclo claro/escuro de 12 horas.

No dia zero (D0), os animais foram submetidos à realização da ferida cirúrgica. Cada animal foi pesado em balança digital e recebeu diazepam (2mg/Kg, IP). Decorridos 5 minutos, realizou-se a indução e a manutenção anestésica com isoflurano diluído em oxigênio a 100%. Na sequência, procedeu-se anestesia local da região interescapular com lidocaína (5mg/Kg, SC), seguida por tricotomia (2x2cm) e limpeza com PVPI degermante e álcool. Ato contínuo, foi realizada uma ferida circular de pele de 6 mm de diâmetro com o uso de *punch* metálico (Figura 1).

Removida a pele, a ferida foi limpa com NaCl 0,9% e os animais receberam tratamento tópico conforme o grupo experimental:

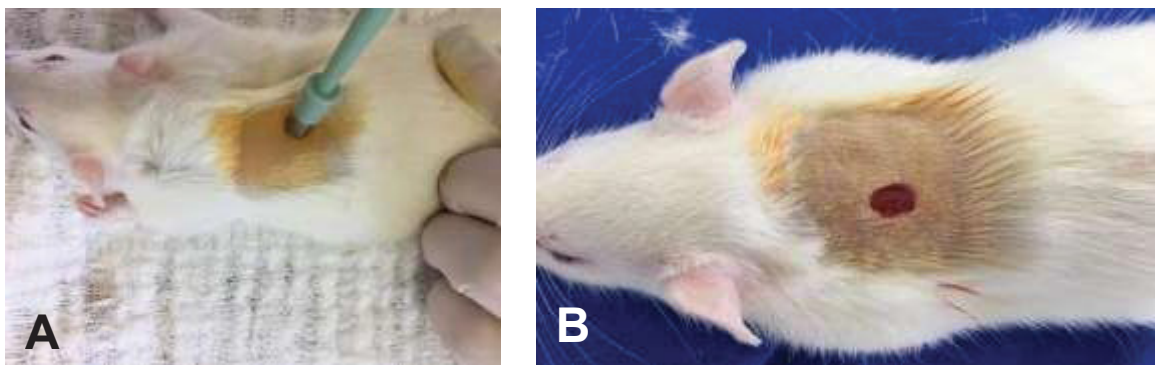
- GB (n=4, basal): nenhum tratamento
- GC (n=10, controle negativo): NaCl 0,9%
- GP (n=10, controle positivo): pomada cicatrizante comercial à base de fibrinolisa, desoxirribonuclease e cloranfenicol em petrolato base (95% óleo mineral e 5% de polietileno)

- GMR5% (n=10): própolis marrom diluída em NaCl 0,9% até se obter solução de própolis a 5%
- GMR10% (n=10): própolis marrom diluída em NaCl 0,9% até se obter solução de própolis a 10%
- GVM5% (n=10): própolis vermelha diluída em NaCl 0,9% até se obter solução de própolis a 5%
- GVM10% (n=10): própolis vermelha diluída em NaCl 0,9% até se obter solução de própolis a 10%
- GVD5% (n=10): própolis verde diluída em NaCl 0,9% até se obter solução de própolis a 5%
- GVD10% (n=10): própolis verde diluída em NaCl 0,9% até se obter solução de própolis a 10%

Na sequência, cada animal recebeu administração única de cefalotina (60mg/Kg, SC) e de meloxicam (2,0mg/kg, SC) e foi devolvido à caixa de polipropileno. Decorridas 6 horas da realização das feridas, os quatro animais de GB foram submetidos à eutanásia com sobredose de isoflurano a fim de se avaliar o processo de cicatrização.

Os ratos dos demais grupos receberam limpeza com NaCl 0,9% seguida por administração tópica dos produtos em teste duas vezes ao dia até a resolução da ferida. Em D3, D6, D9, D12 e D15, dois animais de cada grupo foram aleatoriamente removidos da caixa e submetidos à eutanásia com sobredose de isoflurano para avaliação do processo de cicatrização.

FIGURA 1 - CONFECÇÃO DA FERIDA CIRÚRGICA EM RATO WISTAR. A – USO DE PUNCH METÁLICO DE 6MM DE DIÂMETRO. B – ASPECTO FINAL DA FERIDA.



FONTE: ERICA CRISTINA BUENO DO PRADO GUIRRO

### Avaliação Macroscópica

Imediatamente após a confirmação do óbito, verificou-se o escore de edema, crosta ou infecção, sendo 0 – ausente; 1 – parcial; 2 – presente. Os dados foram analisados pelo teste Kruskal Wallis, com  $p < 0,05$ .

Além disso, foi avaliada a área da ferida. Para tanto, colocou-se uma folha de papel vegetal sobre a área lesionada e utilizou-se uma caneta hidrográfica de ponta fina para desenhar o contorno da ferida. Posteriormente, utilizou-se o software Quant 1.1.0 para mensurar a área da lesão. Esses dados foram submetidos à ANOVA seguido por Tukey, com  $p < 0,05$ .

### Avaliação Microscópica

Ao término da avaliação macroscópica, foi extraído um fragmento de pele, subcutâneo e musculatura da região lesionada e a amostra foi acondicionada em 30ml de formol tamponado para posterior preparação e avaliação histopatológica. De cada amostra foram preparadas duas lâminas, uma corada com hematoxilina e eosina e a outra com picrosirius red.

As lâminas coradas com hematoxilina e eosina foram submetidas à leitura em microscopia óptica e o grau de inflamação, necrose, fibroplasia, tecido de granulação e reepitelização foi classificado em escores do (0 – ausente; 1- leve; 2 – moderado 3 – acentuado; 4 – severo). Os dados foram analisados pelo teste Kruskal Wallis, com  $p < 0,05$

As lâminas coradas com picrosirius red destinaram-se à avaliação do percentual dos tipos de colágeno I e III em quatro quadrantes. Os dados foram analisados por ANOVA seguido por Tukey, com  $p < 0,05$ .

## ETAPA 2 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE *IN VITRO*

Este estudo foi realizado no Laboratório de Inspeção e Controle de Qualidade de Alimentos e Água (LACOMA), no Setor Palotina da Universidade Federal do Paraná. Para avaliação do potencial antimicrobiano das própolis utilizou-se o método da difusão em ágar gel, sendo que se utilizou discos de



papel saturados com extratos de própolis e foram confeccionadas placas de ágar gel para se testar o potencial antimicrobiano em diferentes cepas bacterianas.

Formação da bacterioteca, preparação das placas de ágar gel e dos discos de própolis

Para formação da bacterioteca foi seguido o *Manual Clinical and Laboratory Standards Institute*, edição de 2019, e foram utilizadas as cepas comerciais *Staphylococcus aureus* ATCC® 19095™; *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923™; *Staphylococcus aureus* ATCC® 29213™; *Staphylococcus epidermidis* ATCC® 12228™; *Escherichia coli* ATCC® 8739™; *Escherichia coli* ATCC® 25922™; e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC® 27853™. As bactérias foram multiplicadas em microtubos do tipo *ependorf* com ágar nutriente mantidos em estufa a 26 °C por 24 horas. O *Staphylococcus spp.* cresceu em manitol salt agar (MSA); *E. coli* cresceu em ágar Macconkey; e *Pseudomonas sp.* cresceu em cetrimide agar e glicerol.

Para a preparação do teste de difusão foram confeccionadas placas com o ágar Müeller-Hinton. Na bacterioteca, coletou-se os micro-organismos com agulha de inoculação flambada e colocou em tubos de ensaios com Brain Heart Infusion (BHI), previamente preparados e mantidos em estufa de 26°C por 24 horas. Com uma pipeta de 200 µL, transferiu-se cada bactéria para um novo tubo de ensaio com BHI, que foi centrifugado até a turbidez 0,5 de acordo com a escala de Mc Farland em solução estéril. Sobre o fluxômetro, com *swabs* estéreis descartáveis, os organismos foram passados dos tubos com BHI para as placas com Müeller-Hinton, devidamente identificadas, com o movimento de zig zag em três sentidos diferentes e contornado no canto.

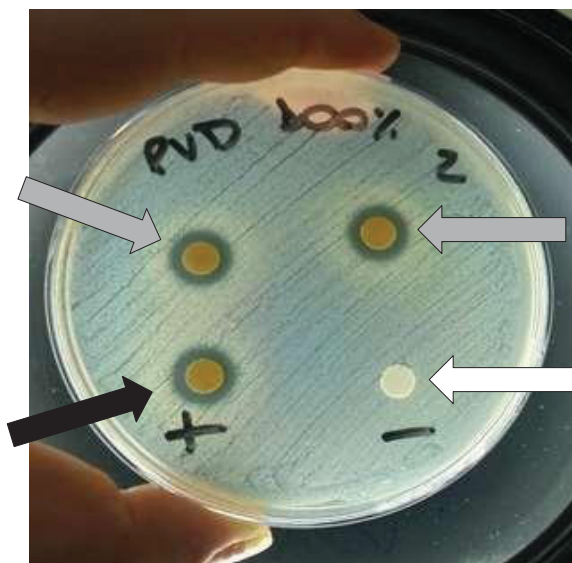
Para preparação dos discos de própolis, adaptou-se a metodologia proposta por Pinto et al. (2001). Confeccionou-se discos de papel de gramatura 180, com 6 mm de diâmetro, que foram submetidos à autoclave por 45 minutos a 121°C. Paralelamente, extratos alcoólicos de própolis marrom, vermelha ou verde foram diluídos em água destilada para se obter soluções a 0,1%, 0,5%, 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 75% e 100%. Por fim, os discos de papel foram imersos nas diferentes soluções por 2 minutos, retirou-se o excesso de líquido e os discos foram posicionados nas placas.

### Realização do teste de difusão em ágar gel

Cada tipo e concentração de própolis foi testado contra cada uma das cepas comerciais supracitas e esse análise ocorreu em quadruplicata, sendo que em cada uma das placas foram colocados dois discos de determinada solução teste, um disco com o controle negativo (água destilada) e um disco com o controle positivo (concentração de própolis a 100%) (Figura 2).

As placas foram levadas para a estufa a 26 °C por 18 horas. Após esse período foram mensurados os halos produzidos ao redor de cada disco. Tais dados foram submetidos à análise estatística com ANOVA de uma via seguida por Tukey, com  $p < 0,05$ .

FIGURA 2 – PLACA DE PETRI UTILIZADA NO MÉTODO DA DIFUSÃO EM ÁGAR GEL PARA TESTAR O EFEITO ANTIBACTERIANO DE PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE *IN VITRO*. NA IMAGEM OBSERVA-SE DISCO DE PAPEL EMBEBIDO COM PRÓPOLIS VERDE A 75% (SETAS CINZA), PRÓPOLIS VERDE A 100% (SETA PRETA) OU ÁGUA DESTILADA (SETA BRANCA).



FONTE: VALÉRIA VICTÓRIA MONTEIRO.

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### ETAPA 1 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL CICATRIZANTE DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE *IN VIVO*

A pele é o maior órgão do corpo e é composta por três camadas, sendo a epiderme a mais externa, formada por tecido epitelial especializado; a derme é a camada intermediária, rica em folículo pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas, receptores, nervos especializados, vasos sanguíneos e capilares (JUNQUEIRA et al., 2018); e a hipoderme, que é a camada mais interna, na qual acumula-se o tecido adiposo, possui vasos sanguíneos e nervos e é a origem dos apêndices cutâneos (VANPUTTE et al., 2016).

Como a pele tem diversas funções importantes para a manutenção da homeostase (VANPUTTE et al., 2016), qualquer lesão cutânea é relevante e precisa ser reparada para que a função da pele seja restabelecida (KUMAR et al., 2010). Para reduzir o tempo de reparação tecidual pode-se utilizar substâncias com potencial cicatrizante (MANDELBAUM et al., 2003; EYAREFE et al., 2017) e é nesse contexto que a própolis pode ser adotada no tratamento.

Ocorrida a lesão, inicia-se o processo de cicatrização que é dividido nas fases inflamatória, proliferativa e de remodelação, que se sobrepõem (KUMAR et al., 2010). A fase inflamatória perdura por 3 a 5 dias e é quando ocorre a hemostasia e formação de um coágulo de fibrina para o qual migram neutrófilos, linfócitos e macrófagos com o objetivo de remover os tecidos desvitalizados (ANDRADE et al., 2010). Na fase de proliferação, que leva de 6 a 21 dias, a lesão se fecha e é quando ocorre a neo-angiogênese, fibroplasia, epitelização e formação do tecido de granulação constituído por fibroblastos, macrófagos, capilares, um frouxo arranjo de colágeno, fibronectina e ácido hialurônico (TAZIMA et al., 2008). A fase de remodelação inicia-se ao redor do 21º dia e pode se estender por até 2 anos, dependendo do tamanho da lesão (SINGER et al., 1999), e é quando ocorre a contração da ferida e a remodelação das fibras de colágeno para aumentar a resistência tecidual (TAZIMA et al., 2008).

O processo de cicatrização pode ocorrer de três formas. Na cicatrização por primeira intenção há a aproximação de bordas por meio de sutura pois a ferida é limpa (KUMAR et al., 2010). Na cicatrização por segunda intenção não

há aproximação das bordas pois se considera que a ferida é contaminada, portanto, é um processo mais lento e que exige tratamento mais trabalhoso (COELHO et al., 1999). Na cicatrização por terceira intenção, a ferida é tratada de forma aberta até que se controle a infecção e, posteriormente, ocorre a aproximação das margens por meio de sutura (TAZIMA et al., 2008). No presente projeto optou-se pela cicatrização por segunda intenção, pois é um processo mais desafiador e que exigiria que as própolis testadas demonstrassem melhor seu efeito cicatrizante. Assim, considera-se que foi uma metodologia adequada.

Cabe mencionar que no protocolo empregado houve administração única de cefalotina e de meloxicam, pois a pesquisa precisa preservar o bem-estar animal e evitar desconforto desnecessário (MESQUITA et al., 2015). A cefalotina é um antibacteriano e o meloxicam é uma anti-inflamatório não esteroideal (RANG et al., 2020) e, portanto, é provável que a administração única e imediatamente após a realização da lesão tenha reduzido as alterações agudas, mas não teria como gerar efeito a longo prazo. Além disso, como esse mesmo tratamento foi utilizado em todos os grupos, o mesmo efeito foi compartilhado por todos os animais, sem favorecimento ou prejuízo a determinado grupo experimental.

Na avaliação macroscópica, não houve edema em nenhum grupo e Moura (2004) relatou que a própolis tem potencial antiedematoso em feridas cutâneas. Também não se estabeleceu infecção nas feridas de nenhum grupo e isso possivelmente se deve à limpeza das feridas com NaCl 0,9% (SANTOS et al., 2016) associado ao potencial antimicrobiano da própolis, confirmado na segunda etapa do presente estudo e em diversas outras pesquisas (MAZZUCO et al., 1996; VELIKOVA et al., 2000; VARGAS et al., 2004; ORSI et al., 2005; SCAZZOCCHIO et al., 2006; LONGHINI et al., 2007; VICA et al., 2021).

Observou-se a formação de crosta em todos os grupos (Tabela 1), todavia não houve diferença estatística entre os grupos. Observou-se que o tratamento com NaCl a 0,9% manteve a crosta por mais tempo quando comparada aos grupos que recebam própolis. Por outro lado, o tratamento com própolis verde promoveu crostas menos pronunciadas e menos duradouras, principalmente quando se utilizou a concentração de 10%.

TABELA 1 – ESCORE DE FORMAÇÃO DE CROSTA APRESENTADA POR RATOS SUBMETIDOS À FERIDA CIRÚRGICA E TRATADOS COM NACL 0,9% (GC), POMADA COMERCIAL (GP), PRÓPOLIS MARROM 5% (GMR5%), PRÓPOLIS MARROM 10% (GMR10%), PRÓPOLIS VERMELHA 5% (GVM5%), PRÓPOLIS VERMELHA 10% (GVM10%), PRÓPOLIS VERDE 5% (GVD5%) OU PRÓPOLIS VERDE 10% (GVD10%):

	Dia						<i>p</i>
	D0	D3	D6	D9	D12	D15	
GC	0 ± 0	2 ± 0	1,5 ± 0,7	1 ± 1,4	0,5 ± 0,7	0 ± 0	0,229
GP	0 ± 0	1,5 ± 0,7	1 ± 0	0,5 ± 0,7	0 ± 0	0 ± 0	0,124
GMR5%	0 ± 0	2 ± 0	1 ± 1,4	0,5 ± 0,7	0 ± 0	0 ± 0	0,202
GMR10%	0 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,061
GVM5%	0 ± 0	2 ± 0	2 ± 0	0,5 ± 0,7	0 ± 0	0 ± 0	0,078
GVM10%	0 ± 0	2 ± 0	1,5 ± 0,7	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,076
GVD5%	0 ± 0	1,5 ± 0,7	1 ± 1,4	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,122
GVD10%	0 ± 0	1,5 ± 0,7	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0 ± 0	0,088
<i>p</i>	1,000	0,056	0,340	0,655	0,103	1,000	-

Em relação à área da ferida (Tabela 2), houve reparação completa em D12 em GMR5%, GMR10%, GVM5%, GVM10%, GVD5% e GVD10% e em D15 em GC e GP. Assim, nos grupos tratados com própolis notou-se redução mais precoce da área da ferida em comparação à ação de NaCl 0,9% ou pomada comercial, corroborando estudos que apontam que a própolis marrom (VIEIRA et al., 2008; BARBOSA et al., 2009; HOZZEIN et al., 2015; JACOB et al., 2015), vermelha (ALMEIDA et al., 2013; CORRÊA et al., 2017) ou verde (TAVARES et al., 2010; NOGUEIRA et al., 2018; FERREIRA et al., 2021) favorecem a cicatrização precoce.

Dentre os grupos tratados com própolis é importante observar que as concentrações de 5% tiveram resolução ligeiramente mais precoce que em comparação à concentração a 10%, possivelmente porque concentrações mais elevadas tem ação citotóxica sobre fibroblastos (SONMEZ et al., 2005; FUNARI & FERRO, 2006). A completa resolução da ferida é importante pois restabelece a função da pele (KUMAR et al., 2010) e os resultados observados permitem ratificar o uso de própolis a 5% pode beneficiar esse processo.

TABELA 2 – ÁREA DA FERIDA (CM<sup>2</sup>) APRESENTADA POR RATOS SUBMETIDOS À FERIDA CIRÚRGICA E TRATADOS COM NACL 0,9% (GC), POMADA COMERCIAL (GP), PRÓPOLIS MARROM 5% (GMR5%), PRÓPOLIS MARROM 10% (GMR10%), PRÓPOLIS VERMELHA 5% (GVM5%), PRÓPOLIS VERMELHA 10% (GVM10%), PRÓPOLIS VERDE 5% (GVD5%) E PRÓPOLIS VERDE 10% (GVD10%):

	Dias						<i>p</i>
	D0	D3	D6	D9	D12	D15	
GC	1,7 ± 0,3 <sup>Aa</sup>	1,0 ± 0,1 <sup>ABa</sup>	0,9 ± 0,4 <sup>ABa</sup>	0,6 ± 0,2 <sup>ABa</sup>	0,1 ± 0,1 <sup>ABa</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	0,012
GP	1,7 ± 0,3 <sup>Aa</sup>	1,4 ± 0,1 <sup>ABa</sup>	0,7 ± 0,1 <sup>Ba</sup>	0,5 ± 0,1 <sup>Ba</sup>	0,1 ± 0,1 <sup>Ba</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	<0,001
GMR5%	1,7 ± 0,3 <sup>Aa</sup>	1,0 ± 0,1 <sup>ABa</sup>	0,5 ± 0,1 <sup>Ba</sup>	0,4 ± 0,0 <sup>Ba</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	<0,001
GMR10%	1,7 ± 0,3 <sup>Aa</sup>	1,4 ± 0,4 <sup>ABa</sup>	0,7 ± 0,1 <sup>Ba</sup>	0,5 ± 0,1 <sup>Ba</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	<0,001
GVM5%	1,7 ± 0,3 <sup>Aa</sup>	1,0 ± 0,1 <sup>ABa</sup>	0,4 ± 0,0 <sup>Bb</sup>	0,3 ± 0,1 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	<0,001
GVM10%	1,7 ± 0,3 <sup>Aa</sup>	1,0 ± 0,1 <sup>ABa</sup>	0,7 ± 0,0 <sup>Ba</sup>	0,4 ± 0,2 <sup>Ba</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	<0,001
GVD5%	1,7 ± 0,3 <sup>Aa</sup>	0,9 ± 0,1	0,3 ± 0,1 <sup>Bb</sup>	0,2 ± 0,1 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	<0,001
GVD10%	1,7 ± 0,3 <sup>Aa</sup>	1,0 ± 0,2	0,5 ± 0,1 <sup>Ba</sup>	0,4 ± 0,1 <sup>Ba</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	0 ± 0 <sup>Ca</sup>	<0,001
<i>p</i>	1,000	0,338	0,126	0,042	0,652	1,000	-

Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas; letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas (ANOVA seguida de Tukey,  $p < 0,05$ )

Na avaliação microscópica, verificou-se que a inflamação se iniciou ainda em D0 e se estendeu até D3 em todos os grupos, exceto em GC que se prolongou até D6 (Tabela 3). Nos grupos tratados com própolis vermelha e verde os escores de inflamação foram mais baixos, corroborando pesquisas que apontam que a presença de flavonoides e ácidos fenólicos na própolis vermelha garantem potente ação anti-inflamatória, o que consequentemente otimiza o reparo tecidual (CORREA et al., 2017); e que a própolis verde beneficia a cicatrização devido ao seu efeito anti-inflamatório que é capaz de modular a produção de citocinas e eicosanoides (TAVARES et al., 2010; NOGUEIRA et al., 2018; FERREIRA et al., 2021).

TABELA 3 – ESCORE DE INFLAMAÇÃO VERIFICADO NA AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA DE FERIDAS DE RATOS E TRATADOS COM NACL 0,9% (GC), POMADA COMERCIAL (GP), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 5% (GMR5%), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 10% (GMR10%), PRÓPOLIS VERMELHA A 5% (GVM5%), PRÓPOLIS VERMELHA A 10% (GVM10%), PRÓPOLIS VERDE 5% (GVD5%) E PRÓPOLIS VERDE 10% (GVD10%):

	Dia						<i>p</i>
	D0	D3	D6	D9	D12	D15	
GC	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,042
GP	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,046
GMR5%	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>Aab</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,040
GMR10%	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aab</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,038
GVM5%	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>ABb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,031
GVM10%	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>ABb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,031
GVD5%	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>ABb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,031
GVD10%	2,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>ABb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,031
<i>p</i>	1,000	0,254	0,736	1,000	1,000	1,000	-

Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas; letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas (Kruskal Wallis,  $p < 0,05$ )

Houve necrose até D9 em GC e até D3 nos demais grupos e os escores foram menores nos grupos tratados com própolis (Tabela 4), corroborando Santos et al. (2007) que relataram que a própolis reduz a necrose em feridas crônicas. Ademais, a própolis vermelha a verde a 5% reduziram significativamente a necrose, provavelmente porque em altas concentrações há ação citotóxica sobre fibroblastos (SONMEZ et al., 2005; FUNARI & FERRO, 2006), o que também justifica a resolução mais precoce da ferida nesses grupos.

TABELA 4 – ESCORE DE NECROSE VERIFICADO NA AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA DE FERIDAS DE RATOS TRATADOS COM NACL 0,9% (GC), POMADA COMERCIAL (GP), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 5% (GMR5%), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 10% (GMR10%), PRÓPOLIS VERMELHA A 5% (GVM5%), PRÓPOLIS VERMELHA A 10% (GVM10%), PRÓPOLIS VERDE 5% (GVD5%) E PRÓPOLIS VERDE 10% (GVD10%):

	Dia						p
	D0	D3	D6	D9	D12	D15	
GC	1,5 ± 0,7 <sup>ABa</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,038
GP	1,5 ± 0,7 <sup>ABa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,040
GMR5%	1,5 ± 0,7 <sup>Ba</sup>	2 ± 0 <sup>Bab</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,042
GMR10%	1,5 ± 0,7 <sup>Ba</sup>	1,5 ± 0 <sup>Aab</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,039
GVM5%	1,5 ± 0,7 <sup>Ba</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,044
GVM10%	1,5 ± 0,7 <sup>Ba</sup>	2 ± 0 <sup>Bab</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,039
GVD5%	1,5 ± 0,7 <sup>Ba</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,040
GVD10%	1,5 ± 0,7 <sup>ABa</sup>	2 ± 0 <sup>Bab</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,042
p	1,000	0,046	0,668	0,756	1,000	1,000	-

Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas; letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas (Kruskal Wallis, p<0,05)

A fibroplasia foi observada até D15 em todos os grupos (Tabela 5), sendo que se iniciou com escores mais baixos, atingiu o pico entre D3 e D12 e depois decresceu. No grupo tratado com própolis vermelha a 10% (GVM10%) verificou-se manutenção da fibroplasia em escores mais elevado por mais tempo, visto que essa própolis interfere favoravelmente na troca de colágeno tipo III pelo tipo I (ALMEIDA et al., 2013). Todavia, em até 15 dias o perfil de fibroplasia foi o mesmo independente dos tratamentos testados.

TABELA 5 – ESCORE DE FIBROPLASIA VERIFICADO NA AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA DE FERIDAS DE RATOS TRATADOS COM NACL 0,9% (GC), POMADA COMERCIAL (GP), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 5% (GMR5%), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 10% (GMR10%), PRÓPOLIS VERMELHA A 5% (GVM5%), PRÓPOLIS VERMELHA A 10% (GVM10%), PRÓPOLIS VERDE 5% (GVD5%) E PRÓPOLIS VERDE 10% (GVD10%):

	Dia						p
	D0	D3	D6	D9	D12	D15	
GC	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,048
GP	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0,042
GMR5%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0,044
GMR10%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>Aab</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0,036
GVM5%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,044
GVM10%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,033
GVD5%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,048
GVD10%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>ABab</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0,047
p	1,000	0,037	0,029	0,032	0,044	0,045	-

Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas; letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas (Kruskal Wallis, p<0,05)

A reepitelização foi mais precoce nos grupos tratados com própolis marrom a 10%, vermelha a 5% ou verde a 5%, sendo que a partir de D6 todos os grupos tiveram escore semelhante, exceto o grupo que recebeu NaCl 0,9%



que teve taxa de reepitelização mais lenta. A partir de D12 não se observou mais diferenças entre nenhum dos grupos (Tabela 6). Esses achados indicam as três própolis influenciam nos dias iniciais pós-lesão de forma a favorecer a reepitelização, garantindo a reparação tecidual precoce (BARBOSA et al., 2009; ALMEIDA et al., 2013; NOGUEIRA et al., 2018; ROJCZYK et al., 2020).

O tecido de granulação atingiu escores mais elevados em D3 e D6 e foi finalizado em D9 no GMR5%, GVM5% e GVD5%; em D12 no GC, GP, GVM10% e GVD10%; e no D15 em GMR10% e GVD10% (Tabela 7). Para a reparação cicatricial precoce é preferível que o tecido de granulação atinja níveis altos rapidamente e que depois seja finalizado para não atrapalhar a aproximação das bordas da lesão (KUMAR et al., 2010). Nesse contexto, pode-se perceber que os grupos tratados com própolis marrom, vermelha ou verde a 5% demonstraram esse perfil, portanto, favoreceram a cicatrização corroborando outras pesquisas (TAVARES et al., 2010; ALMEIDA et al., 2013; ORYAN et al., 2018; EBADI & FAZELI, 2021).

TABELA 6 – ESCORE DE REEPIELIZAÇÃO VERIFICADO NA AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA DE FERIDAS DE RATOS TRATADOS COM NAACL 0,9% (GC), POMADA COMERCIAL (GP), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 5% (GMR5%), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 10% (GMR10%), PRÓPOLIS VERMELHA A 5% (GVM5%), PRÓPOLIS VERMELHA A 10% (GVM10%), PRÓPOLIS VERDE 5% (GVD5%) E PRÓPOLIS VERDE 10% (GVD10%):

	Dia						<i>p</i>
	D0	D3	D6	D9	D12	D15	
GC	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,036
GP	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,030
GMR5%	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,030
GMR10%	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,027
GVM5%	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,027
GVM10%	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,030
GVD5%	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,028
GVD10%	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0,030
<i>p</i>	1,000	0,254	0,031	0,042	1,000	1,000	-

Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas; letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas (Kruskal Wallis,  $p < 0,05$ )

TABELA 7 – ESCORE DE TECIDO DE GRANULAÇÃO VERIFICADO NA AVALIAÇÃO MICROSCÓPICA DE FERIDAS DE RATOS TRATADOS COM NAACL 0,9% (GC), POMADA COMERCIAL (GP), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 5% (GMR5%), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL A 10% (GMR10%), PRÓPOLIS VERMELHA A 5% (GVM5%), PRÓPOLIS VERMELHA A 10% (GVM10%), PRÓPOLIS VERDE 5% (GVD5%) E PRÓPOLIS VERDE 10% (GVD10%):

	Dia						<i>p</i>
	D0	D3	D6	D9	D12	D15	
GC	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,045
GP	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>Bb</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,042
GMR5%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	3 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,044

GMR10%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>Bb</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	0,5 ± 0 <sup>Aa</sup>	1 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,042
GVM5%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>Bb</sup>	2 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,039
GVM10%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2,5 ± 0,7 <sup>Bb</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,044
GVD5%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	2 ± 0 <sup>Bb</sup>	2 ± 0 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,041
GVD10%	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	1,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0,5 ± 0,7 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0,256
<i>p</i>	1,000	0,043	0,038	0,724	0,886	1,000	-

Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas; letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas (Kruskal Wallis,  $p < 0,05$ )

Houve crescente aumento de porcentagem de colágeno tipo I no decorrer dos dias pós-lesão (Tabela 8), pois na fase proliferativa ocorre a deposição de colágeno do tipo III e na fase de remodelação ocorre a substituição por colágeno do tipo I (TAZIMA et al., 2008; KUMAR et al., 2010). Olczyk et al. (2013) relataram que a própolis otimiza a substituição de colágeno III por colágeno I. Ao analisar os tratamentos com própolis, observou-se que a vermelha promoveu percentuais mais altos de substituição por colágeno do tipo I, corroborando Almeida et al. (2013). Além disso, nos grupos tratados com própolis marrom, vermelha ou verde a 5% foram obtidos percentuais mais elevados de colágeno do tipo I que nos tratamentos com tais própolis a 10%, comprovando que altas concentrações podem retardar a maturação cicatricial.

TABELA 8 - PERCENTUAL DE COLÁGENO TIPO I EM FERIDAS DE RATOS TRATADOS COM NAACL 0,9% (GC), POMADA COMERCIAL (GP), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL 5% (GMR5%), PRÓPOLIS MARROM TRADICIONAL 10% (GMR10%), PRÓPOLIS VERMELHA 5% (GVM5%), PRÓPOLIS VERMELHA 10% (GVM10%), PRÓPOLIS VERDE 5% (GVD5%) E PRÓPOLIS VERDE 10% (GVD10%):

	Dia			<i>p</i>
	D3	D9	D15	
GC	16,8±2,2 <sup>ABa</sup>	37,5±3,1 <sup>A<sup>b</sup></sup>	68,5±1,5 <sup>Ac</sup>	0,022
GP	17,0±2,4 <sup>ABa</sup>	56,2±3,2 <sup>ABb</sup>	74,8±2,3 <sup>Ac</sup>	0,041
GMR5%	14,5±1,3 <sup>ABa</sup>	69,5±1,9 <sup>Bb</sup>	84,8±3,1 <sup>BCc</sup>	0,026
GMR10%	8,8±1,5 <sup>Aa</sup>	60,5±2,2 <sup>ABb</sup>	75,8±2,7 <sup>ABc</sup>	0,030
GVM5%	21,3±1,2 <sup>Ba</sup>	74,53±2,9 <sup>Bb</sup>	93,8±2,6 <sup>BCc</sup>	0,044
GVM10%	21,9±2,5 <sup>Ba</sup>	62,8±3,4 <sup>ABb</sup>	79,5±0,9 <sup>Bc</sup>	0,042
GVD5%	15,3±1,9 <sup>ABa</sup>	70,8±1,9 <sup>Bb</sup>	90,3±2,1 <sup>Cc</sup>	0,036
GVD10%	8,5±1,4 <sup>Aa</sup>	39,5±2,8 <sup>Ab</sup>	78,5±1,1 <sup>ABc</sup>	0,041
<i>p</i>	0,084	0,042	0,035	-

Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas; letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas (ANOVA seguida de Tukey,  $p < 0,05$ )

Portanto, com base nas evidências desse estudo, nota-se que a própolis marrom, vermelha ou verde a 5% ou 10% são mais eficientes que NaCl a 0,9% ou pomada cicatrizante comercial na reparação cutânea. Além disso, as própolis

vermelha ou verde demonstram ligeira vantagem na cicatrização, principalmente quando utilizadas à 5%, devido à menor ação citotóxica. Frente aos dados observados na análise microscópica, é possível sugerir que a ação cicatrizante das própolis vermelha ou verde se deve à redução da inflamação promovida por tais própolis.

#### 4.2 ETAPA 2 - AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIMICROBIANO DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE *IN VITRO*

A difusão em ágar gel já foi empregada como metodologia para avaliar o potencial antimicrobiano da própolis *in vitro* previamente (SHEBATA et al., 2020; VICA et al., 2021). No presente estudo, nenhuma placa apresentou erro de leitura ou contaminação e, portanto, considera-se que a metodologia adaptada de PINTO et al. (2001) foi adequada para avaliação da ação antibacteriana de própolis.

Apesar de pesquisas anteriores já terem verificado o efeito antimicrobiano das própolis marrom, vermelha e verde em separado, o presente estudo se propôs a comparar o efeito antibacteriano dessas própolis e observou-se que esses três tipos de própolis foram efetivas contra bactérias Gram positivas conforme a concentração testada, porém não foram capazes de combater o crescimento de bactérias Gram negativas (Tabela 9). Além disso, embora a própolis marrom, vermelha e verde atuem contra bactérias Gram positivas, a própolis verde é mais efetiva pois permite a formação de halo de inibição mesmo em concentrações mais baixas.

A própolis marrom foi efetiva a partir da concentração de 10% contra *S. aureus*, porém contra a *S. epidermidis* foi eficiente a partir de 25%. Essa informação corrobora pesquisas que já observaram o efeito antimicrobiano *in vitro* da própolis tradicional (ORSI et al., 2007; PICOLI et al., 2016; VICA et al., 2021).

A própolis vermelha foi efetiva a partir da concentração de 25% contra *S. aureus*, mas foi preciso utilizar a concentração de 75% para se observar efeito antimicrobiano contra *S. epidermidis*. Estudos *in vitro* já haviam referido a ação antimicrobiana da própolis vermelha, inclusive contra fungos e bactérias anaeróbicas (CABRAL et al., 2009; MARTINS et al., 2019; COSTA et al., 2021).

A própolis verde foi efetiva a partir de concentração de 10% contra *S. aureus* e *S. epidermidis* e a ação antibacteriana dessa própolis *in vitro* já havia sido observada com sucesso (VEIGA et al., 2017; AZEVEDO et al., *in press*).

TABELA 9 – HALO DE INIBIÇÃO (MM) PRODUZIDO POR NaCl 0,9% OU DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DA PRÓPOLIS MARROM, VERMELHA OU VERDE SOBRE CEPAS COMERCIAIS DE BACTÉRIAS GRAM POSITIVAS OU NEGATIVAS, UTILIZANDO-SE METODOLOGIA DA DIFUSÃO EM ÁGAR GEL:

Própolis	Concentração (%)	Bactérias Gram positivas				Bactérias Gram negativas		
		I	II	III	IV	V	VI	VII
Própolis marrom	100	10,8 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	8,3 ± 0,5 <sup>Bc</sup>	10,8 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	10,8 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	75	9,8 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	7,8 ± 0,5 <sup>Bbc</sup>	9,8 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	9,3 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	50	8,3 ± 0,5 <sup>B<sup>B</sup>Cb</sup>	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	9,5 ± 0,6 <sup>Cc</sup>	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	25	7,8 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	9,3 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	10	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	8,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	5	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	1	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	0,5	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	0,1	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
Própolis vermelha	100	8,3 ± 0,5 <sup>Bc</sup>	10,8 ± 0,5 <sup>Cd</sup>	9,5 ± 0,6 <sup>Cc</sup>	8,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	75	7,8 ± 0,5 <sup>Bbc</sup>	9,3 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	9,3 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	50	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	9,3 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	8,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	25	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	8,3 ± 0,5 <sup>Cb</sup>	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	10	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	5	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	1	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	0,5	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	0,1	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
Própolis verde	100	8,5 ± 0,6 <sup>Bc</sup>	11,3 ± 0,5 <sup>Cd</sup>	10,8 ± 0,5 <sup>Cd</sup>	9,5 ± 0,7 <sup>BCc</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	75	8,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	10,8 ± 0,5 <sup>Cd</sup>	10,8 ± 0,5 <sup>Cd</sup>	9,3 ± 0,5 <sup>BCb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	50	7,8 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	9,8 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	9,3 ± 0,5 <sup>Cc</sup>	8,3 ± 0,5 <sup>BCb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	25	7,5 ± 0,6 <sup>Bb</sup>	9,3 ± 0,5 <sup>Cbc</sup>	8,5 ± 0,6 <sup>Bbc</sup>	7,8 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	10	7,5 ± 0,6 <sup>Bb</sup>	8,5 ± 0,6 <sup>Cb</sup>	8,3 ± 0,5 <sup>B<sup>B</sup>Cb</sup>	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	5	7,3 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	7,8 ± 0,5 <sup>Bb</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	1	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	0,5	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
	0,1	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>
NaCl 0,9	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	0 ± 0 <sup>Aa</sup>	

Áreas hachuradas indicam ausência da formação de halo de inibição de crescimento  
 Letras maiúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre colunas; letras minúsculas sobrescritas diferentes indicam diferença entre linhas (ANOVA seguida de Tukey, p<0,05)  
 Sendo: I - *Staphylococcus aureus* ATCC® 19095™; II - *Staphylococcus aureus* ATCC® 25923™; III - *Staphylococcus aureus* ATCC® 29213™, IV - *Staphylococcus epidermidis* ATCC® 12228™, V - *Escherichia coli* ATCC® 8739™; VI - *Escherichia coli* ATCC® 25922™ (VI); VII - *Pseudomonas aeruginosa* ATCC™ 27853™ (VII)

A propriedade antibacteriana das própolis decorre da presença de flavonoides (GRANGE & DAVEY, 1990) e esse efeito pode ser bactericida ou bacteriostático conforme a concentração empregada (FUENTES & HERNÁNDEZM 1990). A ação bacteriostática decorre da capacidade da própolis em provocar defeitos na estrutura da parede celular bacteriana,

gerando bacteriólise e desorganização citoplasmática (LOPEZ et al., 2015; VASCONCELOS, 2019).

O fato das própolis marrom, vermelha e verde não inibirem o crescimento de bactérias Gram negativas corrobora diversos outros estudos (PINTO et al., 2001; GONSALES et al., 2006; RIGHI et al., 2011; BUCIO-VILLALOBOS & MARTÍNEZ-JAIME, 2017; ARYAEI & PAKZAD, 2018). Segundo Kedzia & Holderna-Kedzia (2013), a estrutura da membrana externa das bactérias Gram negativas impede a ação eficaz da própolis.

Diante dos achados desse estudo, é possível verificar que a própolis marrom, vermelha ou verde atuam contra bactérias Gram positivas, sendo que a própolis verde é a mais efetiva pois inibe o crescimento bacteriano mesmo em concentrações mais baixas. Além disso, com base na literatura, pode-se sugerir que (i) a ação da própolis contra bactérias Gram positivas pode ser bacteriostática ou bactericida conforme a concentração empregada e que (ii) a membrana externa das bactérias Gram negativas impede a ação da própolis.

## **5. CONCLUSÃO**

A própolis marrom, vermelha ou verde têm efeito cicatrizante, sendo que as própolis vermelha e verde são mais efetivas no processo de reparação tecidual, principalmente quando utilizadas na concentração de 5%. Provavelmente o benefício à cicatrização decorra da redução da inflamação promovida por tais própolis.

Em relação ao efeito antimicrobiano, a própolis marrom, vermelha ou verde possuem ação contra bactérias Gram positivas, todavia a própolis verde é mais efetiva pois atua mesmo em baixas concentrações. A própolis marrom, vermelha ou verde não possuem efeito antimicrobiano contra bactérias Gram negativas.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, E.B.; CARDOSO, J.C.; LIMA, A.K.; OLIVEIRA, N.L.; PONTES FILHO, N.T.; LIMA, S.O.; SOUZA, I.C.L.; ALBUQUERQUE JÚNIOR, R.L.C. The incorporation of Brazilian própolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. **Journal of Ethnopharmacology**, v.147, p.419-425, 2013.
- ANDRADE, A.G.; LIMA, C.F.; ALBUQUERQUE, A.K.B. Efeitos do laser terapêutico no processo de cicatrização das queimaduras: uma revisão bibliográfica. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.9, n.1, p.21-30, 2010.
- ARYAEI, R.; PAKZAD, P. Evaluation of the antibacterial activity of Iranian própolis in the strains of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. **Amazonia Investigam** v.7, n.14, p.5-10, 2018.
- AZEVEDO, I.B.S.; SAMPAIO, R.F.; MONTES, J.C.; CONTRERAS, R.L.L. Tratamento de escaras de decúbito com própolis. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.39, n. 2/3, p.33-37, 1986.
- AZEVEDO, M.N.; MARQUES, N.T.; FONSECA, M.F.L.; SCHUCH, L.F.; ARRUDA, J.A.A.; SANTOS, V.R.; MESQUITA, R.A.; MORENO A. Disinfectant effects of Brazilian green propolis alcohol solutions on the *Staphylococcus aureus* biofilm of maxillofacial prosthesis polymers. **The Journal of Prosthetic Dentistry**, *in press*.
- BACHIEGA, T.F.; ORSATTI, C.L.; PAGLIARONE, A.C.; SFORCIN, J.M. The effects of propolis and its isolated compounds on cytokine production by murine macrophages. **Phytotherapy Research**, v. 26, p.1308–1313, 2012.
- BARBOSA, M.H.; ZUFFI, F.B.; MARUXO, H.B.; JORGE, L.L.R. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v.22, n.3, p.318-322, 2009.
- BERNARDO, C.L.E.; SOUZA, I.A.F.; COLAVITTI, C.; GARCIA, C. Própolis: cicatrizante e antibiótico natural. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.43, n. 1/4, p.110-116, 1990.
- BITTENCOURT, M.L.F.; RIBEIRO, P.R.; FRANCO, R.L.P.; HILHORST, H.W.M.; CASTRO, R.D.; FERNANDEZ, L.G. Metabolite profile antioxidante and antibacterial activities of Brazilian própolis: use of corelation and multivariate analyses to identify potential bioactive compound. **Food Research International**, v.76, p.449-457, 2015.
- BUCIO-VILLALOBOS, C.M.; MARTÍNEZ-JAIME, O.A. Actividad antibacteriana de un extracto acuoso de propóleo del municipio de Irapuato, Guanajuato, México. **Agonomía Mesomericana**, v.28, n.1, p.223-227, 2017.
- 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. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.6, p.483-487, 2007.

BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. **Food and Chemical Toxicology**, v.36, n.4, p.347-363, 1998. doi: 10.1016/S0278-6915(97)00145-2.

CABRAL., I.S.R.; OLDONI, T.L.C.; PRADO, A.; BEZERRA, R.M.N.; ALENCAR, S.M.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P.L. Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. **Química Nova**, v.32, p.1523-1527, 2009.

CARVALHO, R. S; BALTAZAR, F; AGUIAR, C. A. Propolis: a complex natural product with a plethora of biological activities that can be explored for drug development. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2015, e-206439, 2015. doi: 10.1155/2015/206439.

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

COELHO, C.O.M.; REZENDE, C.M.F.; TENÓRIO, A.P.M. Contração de feridas após cobertura com substitutos temporários de pele. **Ciência Rural**, v.29, n.2, p.297-303, 1999.

CORRÊA, F.R.S.; SCHANUEL, F.S.; MOURA-NUNES, N.; MONTE-ALTO-COSTA, A.; DALEPRANE, J.B. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.86, p.162-171, 2017.

COSTA, C.L.; AZEVEDO, C.P.; GÓMEZ, C.Q.; BRITO, A.C.; REGUEIRA-NETO, M.S.; GUEDES, G.M.M.; ROCHA, M.F.G.; SIDRIM, J.J.C.; CORDEIRO, R.A.; CARVALHO, C.B.M.; COLLARES, D.S.; CASTELO-BRANCO, M. Inhibitory effect of Brazilian red propolis on planktonic and biofilm forms of *Clostridioides difficile*. **Anaerobe**, v.69, e-102322, 2021.

DAMYANLIEV, R.; HEKIMOV, K.; SAVOVA, E.; AGOPIAN, R. The treatment of suppurative surgical wounds with propolis. **Folia Medica**, v. 24, n. 2, p. 24-27, 1982.

DAUGSCH, A. **A própolis vermelha do nordeste do Brasil e suas características químicas e biológicas**. 144 f. Tese (Doutorado em Ciência de Alimentos), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007.

EBADI, P.; FAZELI, M. Evaluation of the potential in vitro effects of propolis and honey on wound healing in human dermal fibroblast cells. **South African Journal of Botany**, v.137, p.414-422, 2021.

EYAREFE, D.O.; KUFORJI, D.; JARIKRE, T.A.; EMIKPE, B.O. Enhanced electroscalpel incisional wound healing potential of honey in wistar rats. **International Journal of Veterinary Science and Medicine**, v.5, n.2, p.128-134, 2017.

FERREIRA, J.C.; REIS, M.B.; COELHO, G.D.P.; GASTALDELLO, G.H.; PETI, A.P.F.; RODRIGUES, D.M.; BASTOS, J.K.; CAMPO, V.L.; SORGI, C.A.;



FACCIOLI, L.H.; GARDINASSI, L.G.; TEFÉ-SILVA, C.; ZOCCAL, K.F. Baccharin and p-coumaric acid from green propolis mitigate inflammation by modulating the production of cytokines and eicosanoids, **Journal of Ethnopharmacology**, v.278, e-114255, 2021.

FREIRES, M.A.L.; MELO, W.F.; LACERDA, L.E.; ROLIM, F.D.; MARACAJÁ, P.B.; NÓBREGA, G.; FERREIRA, A.E.; MELO, E.R. Os tipos de própolis e sua utilização em lesões cutâneas. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental**, v.13, n.4, p.25-29, 2019.

FRIÓN-HERRERA, Y.; DÍAZ-GARCÍA, A.; RUIZ-FUENTES, J.; RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, H.; SFORCIN, J.M. Brazilian green propolis induced apoptosis in human lung cancer A549 cells through mitochondrial mediated pathway. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.67, p.1448–1456, 2015.

FUENTES, O.; HERNÁNDEZ, R. Antimicrobial action of alcoholic extracts of propolis. **Revista Cubana de Farmacia**, v.24, n.1, p.34-44, 1990.

FUNARI, C.S.; FERRO, V.O. Análise de própolis. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.26, n.1, p.171-178, 2006.

GALVÃO, J.; ABREU, J.A.; CRUZ, T.; MACHADO, G.A.S.; NIRALDO, P.; DAUGSCH, A.; MORAES, C.S.; FORT, P.; PARK, Y.K. (2007) Biological therapy using propolis as nutritional supplement in cancer treatment. **International Journal of Cancer Research**, v.3, p.43-53, 2007.

GAO, W.; WU, J.; WEI, J. et al. Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, v.55, p.7–10, 2014.

GONSALES, G.Z.O.; FERNANDES JUNIOR, A.; RODRIGUES, P.; FUNARI, S.R.C. Antibacterial activity of própolis collected in diferente regions of Brazil. **Journal of Venom of Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v.12, n.2, p.276-284, 2006.

GRANGE, J.M.; DAVEY, R.W. Antibacterial properties of propolis (bee glue). **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 83, n. 3, p. 159-160, 1990.

HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonoids. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, n. 2-3, p. 67-202, 2002. doi: 10.1016/S0163-7258(02)00298-X.

HOZZEIN, W.N.; BADR, G.; GHAMDI, A.A.A.; SAYED, A.; AL-WAILI, N.S.; GARRAUD, O. Topical application of propolis enhances cutaneous wound healing by promoting TGF-beta/Smad-mediated collagen production in a streptozotocin induced type I diabetic mouse model. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v.37, p.940–954, 2015.

JACOB, A.; PAROLIA, A.; PAU, A.; DAVAMANI, A.F. 2015. The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in

the wound healing process. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.15, p.1-10, 2015. doi: 10.1186/s12906-015-0814-1

JAIN, S.A.; MARCHIORO, G.M.; COSTA, A.C.; ARAÚJO, E.D. Extraction and amplification of DNA from Brazilian Red propolis. **Scientia Plena**, v.10, n.3, p.1-5, 2014.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J.; ABRAHAMSOHN, P. Tecido Epitelial. In: \_\_\_\_\_ **Histologia Básica: Texto e Atlas**. 13ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2018. p.61-85

KEDZIA, B.; HOLDERNA-KEDZIA, E. The antibiotic activity of native and European propolis. **Postepy Fitoterapii**, v.2, p.97-107, 2013.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. Inflamação e Reparo. In: \_\_\_\_\_ **Robbins & Contran: Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 9ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. p.70 – 112.

LEMOS, T.L.G.; AGUIAR, G.R.; DORNELAS, C.A.; SILVA, A.M.; ALMEIDA, M.C.S.; FERREIRA, D.A.; MONTE, F.J.Q.; BRAZ-FILHO, R.; OLIVEIRA, I.R.; NAACIMENTO, P.G.G. Estudo químico e avaliação biológica da propolis vermelha de Alagoas. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 1, 2018.

LONGHINI, R.; RAKSA, S.M.; OLIVEIRA, A.C.P.; SVIDZINSKI, T.I.E.; FRANCO, S.L. Obtenção de extratos de propolis sob diferentes condições e avaliação de sua atividade antifúngica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 3, p. 388-95, 2007.

LOPEZ, B.G.; LOURENÇO, C.C.; ALVES, D.A.; MACHADO, D.; LANCELLOTTI, M.; SAWAYA, A.C. Antimicrobial and cytotoxic activity of red propolis: an alert for its safe use. **Journal of Applied Microbiology**, v. 119, n. 3, p. 677-687, 2015.

MANDELBAUM, S.M.; DI SANTIS, E.P.; MANDELBAUM, M.H.S. Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares – Parte I. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v.78, n.4, p.393-410, 2003

MARCUCCI, M.C. Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity. **Apidologie**, v.26, n.2, p.83–99, 1995. doi: 10.1051/apido:19950202.

MARTINS, M.L.; MONTEIRO, A.S.N.; GUIMARÃES, J.E.C.; GUIMARÃES, M.B.C.T.; SILVA, R.F.; CABRAL, L.M.; FARAH, A.; DE PAULA, J.; ROMANOS, M.T.V.; MAIA, L.C.; CAVALCANTI, Y.W.; FONSECA-GONÇALVES, A. Cytotoxic and antibacterial effect of a red propolis mouthwash, with or without fluoride, on the growth of a cariogenic biofilm. **Archives of Oral Biology**, v.107, e-104512, 2019.

MAZZUCO, H.; DE ME SILVA, R.D.; BERCHIERI, A.; DE MATSUSHIGE, K.; KUSUMOTO, I.T.; YAMAMOTO, Y.; KADOTA, S.; NAMBA, T. Quality evaluation of propolis. 1. A comparative study on radical scavenging effects of propolis and vespaee nidus. **Journal of Traditional Medicines**, v.12, p.1-3, 1996.

MESQUITA, K.A.; PESSOA, G.Y.; SILVA, G.C.; COUTINHO, J.M.L. O bem-estar animal associado a pesquisas científicas. **Revista Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v.12, n.3, p.49-49, 2015.

MISSIMA, F.; PAGLIARONE, A.C.; ORSATTI, C.L.; ARAÚJO JÚNIOR, J.P.; SFORCIN, J.M. The effect of propolis on Th1/Th2 cytokine expression and production by melanoma-bearing mice submitted to stress. **Phytotherapy Research**, v.24, p.1501–1507, 2010.

MOURA, S.A.L. **Desenvolvimento de modelo experimental para estudo do processo de cicatrização por segunda intenção de feridas cutâneas em coelhos, utilizando extratos da própolis verde de Minas Gerais - Brasil**. 76 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária), Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, 2004.

NASCIMENTO, E.A.; CHANG, R.; MORAIS, S.A.L.; PILÓ-VELOSO, D.; REIS, D.C. Um marcador químico de fácil detecção para a própolis de Alecrim-do-Campo (*Baccharis dracunculifolia*). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.3, p.379- 386, 2008.

NOGUEIRA, S. A.; SANTOS, D.C.; INÁCIO, M.C.P.; REZENDE, R.M.; CARVALHO, A.F.S.; CASTRO, G.A.C.; FREIRAS, A.S. Utilização de própolis verde na cicatrização de lesões cutâneas em ratos. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 16, n. 3, 2018.

OLCZYK, P.; WISOWSKI, G.; KOMOSINSKA-VASSEV, K.; STOJKO, J.; KLIMEK, K.; OLCZYK, M. KOZMA, E.M. Propolis modifies collagen types I and III accumulation in the matrix of burn tissue. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2013, e-423809, 2013. doi: 10.1155/2013/423809

ORSI, R.O.; SFORCIN, J.M.; FUNARI, S.R.C.; FERNADES JÚNIOR, A.; RODRIGUES, P.; BANKOVA, V. Effects of própolis from Brazil and Bulgaria on Salmonella serovars. L. **Journal of Venom of Animals and Toxins including Tropical Diseases**, v.13, n.4, p.748-757, 2007.

ORSI, R.O.; SFORCIN, J.M.; RALL, V.L.M.; FUNARI, S.R.C.; BARBOSA, L.; FERNANDES, A.J. Susceptibility profile of Salmonella against the antibacterial activity of própolis produced in two regions of Brazil. **Journal of Venomous Animals and Toxins**, v.11, p.109-116, 2005.

ORYAN, A.; ALEMZADEH, E.; MOSHIRI, A. Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.98, p.469-483, 2018.

PARK Y.K.; IKEGAKI, M.; ABREU, J.A.S.; ALCICI, N.M.F. Estudo da preparação dos extratos de própolis e suas aplicações. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.18, n.3, p.313-318, 1998.

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

- PERUCHI, C.M.S.; SILVA, E.B.; ANDRADE, R.A.; FRANCO, S.L.; RAMATHO, L.T.O. Efecto del propleos en la cicatrizacin de lesiones subcutâneas inducidas en el dorso de ratones: estudio histolgico. **Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Chile**, v.19, n.2, p.23-34, 2001
- PICOLI, T.; PETER, C.M.; HOFFMANN, J.F.; LATOSINSKI, G.S.; ZANI, J.L.; VARGAS, G.D.; HUBNER, S.; FISCHER, G. Caracterização química e ação antibacteriana de extrato de própolis marrom da região sul do Brasil. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 38, n. 4, p. 365 - 371, 2016.
- PINTO, M.S.; FARIA, J.E.; MESSAGE, D.; CASSINI, S.T.A.; PEREIRA, C.S.; GIOSO, M.M. Efeito de extratos de própolis verde sobre bactérias patogênicas isoladas do leite de vacas com mastite. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 38, n.6, p.278-283, 2001. doi: 10.1590/S1413-95962001000600006.
- RANG, H.P.; DALE, J.M.; RITTER, J.M. MOORE, P.K. **Farmacologia**. 9ª ed. São Paulo: Elsevier, 2020.
- RIGHI, A.A.; ALVES, T.R.; NEGRI, G.; MARQUES, L.M.; BREYER, H.; SALATINO, A. Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v.91, n. 13, p. 2363 - 23770, 2011.
- ROJCZYK, E.; KLAMA-BARYLA, A.; LABUS, W.; WILEMSKAKUCHARZEWSKA, K.; KUCHARZEWSKI, M. Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by Polish studies. **Journal of Ethnopharmacology**, v.262, e-113159, 2020.
- SANTOS, E.; QUEIRÓS, P.; CARDOSO, D.; CUNHA, M.; APÓSTOLO, J. A eficácia das soluções de limpeza para o tratamento de feridas: uma revisão sistemática. **Revista de Enfermagem Referência**, v.4, n.8, p.133-144, 2016.
- SANTOS, M. J.; VIANNA, L. A. C.; GAMBA, M. A. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 20, n. 2, p. 199- 204, 2007.
- SCAZZOCCHIO, F.; D'AURIA, F.D.; ALESSANDRINI, D.; PANTANELLA, F. Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. **Microbiological Research**, v.161, p.327-333, 2006. doi: 10.1016/j.micres.2005.12.003.
- VANPUTTE, C.L.; REGAN, J.L.; RUSSO, A.F. Sistema Tegumentar. In: \_\_\_\_\_ **Anatomia e Fisiologia de Seeley**. 10ª ed. Porto Alegre: AMGH, 2016. p. 139-162
- SFORCIN, J.M. Biological properties and therapeutic applications of propolis. **Phytotherapy Research**, v.30, p.894-905, 2016. doi: 0.1002/ptr.5605.
- SFORCIN, J.M.; FERNANDES JÚNIOR, A.; LOPES, C.A.M.; FUNARI, S.R.C.; BANKOVA, V. Seasonal effect of brazilian propolis on *Candida albicans* and

*Candida tropicalis*. **Journal of Venom of Animals and Toxins**, v.7, n.1, p.139-144, 2001.

SHEBATA, M.G.; AHMAD, F.T.; BADR, A.N.; MASRY, S.H.; EL-SOHAIMY, S.A. Chemical analysis, antioxidante, cytotoxic and antimicrobial properties of própolis from diferente geographic regiond. **Annals of Agricultural Sciences**, v.65, n.2, p.209-2017, 2020.

SILVA, A.C.C.; RICARTE, F.S.; MACHADO, A.V.; COSTA, R.O. Sensibilidade de agentes bacterianos patogênicos frente à ação antibacteriana da própolis. **Revista Brasileira de Agrotecnologia**, v.5. n.1, p.7-13, 2015.

SILVA, B.B.; ROSALEN, P.; CURY, J.A.; IKEGAKI, M.; SOUZA, V.C.; ESTEVES, A.; ALENCAR, S.M. Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.5, n.3, p.313-316, 2008. doi: 10.1093/ecam/nem059

SINGER, A.D.; CLARK, R.A.F. Cutaneous wound healing. **New England Journal of Medicine**, v.341, p.738-746, 1999.

SONMEZ, S.; KIRILMAZ, L.; YUCESOY, M.; YUCEL, B.; YILMAZ, B. The effect of bee propolin on pathogens and human gingival fibroblasts. **Journal of Ethnopharmacology**, v.102, p.371-376, 2005.

SOUZA, A. J. F. **Avaliação dos Efeitos antimicrobianos de rutina e quercetina in vitro**. 62 f. Dissertação (Mestrado em Biologia), Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2009.

TAVARES, L. C.; LEMOS, T.; ARRIAGA, A. M. C.; SANTIAGO, G. M. P.; BRAZFILHO, R. Estudo químico de uma amostra de própolis verde de Passa Quatro, Minas Gerais, Brasil. **Química Nova**, v. 33, n. 10, p. 2051-2054, 2010.

TAZIMA, M.F.G.S.; VICENTE, Y.A.M.V.A.; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Medicina**, v.41, n.3, p.259-264, 2008.

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** v.2013, p.1-13, 2013. doi: 10.1155/2013/697390.

TORRES, R.N.S.; LOPES, J.A.D.; MOITA NETO, J.M.; CITÓ, A.M.G.L. Constituintes voláteis de própolis piauiense. **Química Nova**, v. 31, n. 3, p. 479-485, 2008.

VARGAS, A.C.; LOGUERCIO, A.P.; WITT, N.M.; COSTA, M.M.; SILVA, M.S.; VIANA, L.R. Atividade antimicrobiana in vitro de extrato alcoólico de própolis. **Ciência Rural**, v. 34, p. 159-163, 2004.

VASCONCELOS, H.G.; RODRIGUES, F.O.S.; BUSATTI, H.G.N.O. Avaliação da eficácia antibacteriana do extrato de própolis verde em bactérias causadoras de

infecções nas vias aéreas. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v.3, e-1840, 2019. Doi: 10.25248/reac.e1840.2019

VEIGA, R.S.; MENDONÇA, S.; MENDES, P.B.; PAULINO, N.; MIMICA, M.J.; LAGAREIRO NETTO, A.A.; LIRA, I.S.; LÓPEZ, B.G.; NEGRÃO, V.; MARCUCCI, M.C. Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. **Journal of Applied Microbiology**, v.122, n.4, p.911-920, 2017.

VELIKOVA, M.; BANKOVA, V.; SORKUN, K.; HOUCINE, S.; TSVETKOVA, I.; KUJUMGIEV, A. Propolis from the Mediterranean region: chemical composition and antimicrobial activity. **Zuitschrift für Naturforschung**, v.55, p.790–793, 2000.

VICA, M.L.; GLEVITZKY, TIT, D.M.; BEHL, T.; HEGHEDUS-MINDRU, R.C.; ZAHA, D.C.; URSU, F.; POPA, M.; GLEVITZKY, I.; BUNGAU, S. The antimicrobial activity of honey and própolis extracts from the central region of Romania. **Food Bioscience**, v.41, e-101014, 2021.

VIEIRA A.P.; SANTOS, N.R.; BORGES J.H.S.; VICENZI, M.P.A.; SCHMITZ, W.O. Ação dos flavonoides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. **Semina - Ciências Biológicas e da Saúde**, v.29, n.1, p.65-74, 2008.

WANG, K.; PING, S.; HUANG, S.; HU, I.; XUAN, H.; ZHANG, C.; HU, F. Molecular mechanisms underlying the in vitro anti-inflammatory effects of a flavonoid rich ethanol extract from Chinese propolis (poplar type). **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.2013, e-127672, 2013.

WILLIAMS, R.J.; SPENCER, J.P.; RICE -EVANS, C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules? **Free Radical Biology and Medicine**, v.36, n.7, p. 838- 849, 2004. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2004.01.001.

YUAN, M.; YUAN, X.J.; PINEDA, M.; LIANG, Z.Y.; HE, J.; SUN, S.W.; PAN, T.L.; LI, K.P. A comparative study between Chinese própolis and Brazilian green propolis: metabolite profile and bioactivity. **Food & Function**, v.11, n.3, p.2368- 2379, 2020.