

# RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 16/07/2021.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

AVALIAÇÃO DA POMADA À BASE DE MISTURA DE MEL *IN*  
*NATURA* E SOLUÇÃO HIDROALCOÓLICA DE PRÓPOLIS (5%)  
EM EXCIPIENTE LIPOFÍLICO E HIDROFÍLICO NO  
TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS DE RATOS WISTAR

MARINA PAIVA BRANCO

Botucatu – SP  
Julho de 2020

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

AVALIAÇÃO DA POMADA À BASE DE MISTURA DE MEL *IN*  
*NATURA* E SOLUÇÃO HIDROALCOÓLICA DE PRÓPOLIS (5%)  
EM EXCIPIENTE LIPOFÍLICO E HIDROFÍLICO NO  
TRATAMENTO DE FERIDAS CUTÂNEAS DE RATOS WISTAR

MARINA PAIVA BRANCO

Dissertação apresentada junto ao Programa de  
Pós-Graduação em Biotecnologia Animal para  
obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ivan Felismino Charas dos Santos

Botucatu – SP

Julho de 2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO DE AQUISTAMENTO DE DOCUMENTOS. INFORME DE DIVULGAÇÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - C.005 mil BOTUCATJ - UNESP

BIBLIOTECA RESPONSÁVEL: ROSIMEIRE APARECIDA VICENTE - CIB a/ 56SI

Aluna: Marina Paiva

Avaliação da pomada à base de mistura de mel natural e solução hidroalcoólica de própolis (51) em excipiente lipofílico e hidrofílico no tratamento de feridas cutâneas de ratos wistar / Marina Paiva. Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado), - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Ivan Felismina Chagas dos Santos  
Capes: 5050 070

1. Ratos Wistar. 2. Pele - Ferimentos e lesões - Tratamento. 3. Pomadas. 4. Abelha - Produtos. 5. Mel de abelha. 6. Própolis.

Palavras-chave: Abelha; Flavonoides; Pele; Produto natural; trauma.

Nome da autora: Marina Paiva Branco

Título: Avaliação da pomada à base de mistura de mel *in natura* e solução hidroalcoólica de própolis (5%) em excipiente lipofílico e hidrofílico no tratamento de feridas cutâneas de ratos Wistar.

### COMISSÃO EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Ivan Felismino Charas dos Santos  
Orientador  
Departamento de Cirurgia Veterinária e Reprodução Animal  
FMVZ – UNESP – Botucatu

---

Profa. Associada Noeme Sousa Rocha  
Membro  
Departamento de Clínica Veterinária  
FMVZ – UNESP – Botucatu

---

Prof. José Manuel da Mota Cardoso  
Membro  
Departamento de Clínica Veterinária  
Setor de Cirurgia e Reprodução  
Faculdade de Veterinária. Universidade Eduardo Mondlane  
Maputo, Moçambique

Data da defesa: 16 de julho de 2020.

## **AGRADECIMENTOS**

A gratidão é um sentimento muito nobre que nos faz reconhecer benefícios decorrente em nossas vidas, tão nobre que nos mostra a necessidade de ser grato também pelas adversidades. As dificuldades da vida são tão essenciais quanto às realizações, pois a partir delas que podemos aprender, crescer e evoluir.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Agradeço primeiramente ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Animal pela oportunidade oferecida para que eu realizasse meu mestrado e à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Botucatu, em especial à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ) pela ótima estrutura e por todo suporte que oferece aos seus alunos.

Sou grata ao meu orientador, Prof. Dr. Ivan Felismino Charas dos Santos, pelo apoio e dedicação que tem comigo e com todos seus orientados, agradecendo todo o suporte e pela oportunidade que me ofereceu durante essa trajetória. À minha coorientadora Profa. Titular Sheila Canevese Rahal, por ter permitindo meu ingresso na pós-graduação e por ter compartilhado o conhecimento e parcerias que agregassem ao nosso trabalho.

Agradeço à equipe do setor dos Isótopos Estáveis, Instituto de Biociências (IBB), Unesp, Botucatu, em especial ao assistente de suporte acadêmico Evandro Tadeu da Silva, pela ajuda e orientação para realização do piloto, e ao Prof. Dr. Vladimir Eliodoro Costa pela ajuda na interpretação dos resultados.

À Profa. Associada Noeme Sousa Rocha e seus residentes Alexandre Batazza e Felipe César da Silva Brasileiro do setor de Patologia Veterinária, FMVZ, Unesp, Botucatu, que ajudaram na montagem e leitura das lâminas de histopatologia.

À equipe do setor de Diagnóstico por Imagem, FMVZ, Unesp, Botucatu, pela disponibilidade do aparelho de tomografia computadorizada, e em especial aos pós-graduandos Michel de Campos Vettorato e Jéssica Leite Fogaça, pela ajuda com a análise e mensuração das imagens tomográficas.

Agradeço à Profa. Regina Takahira e seus residentes, em especial Juliana Mayumi Tonossu, setor do Laboratório Clínico, pela realização dos exames laboratoriais.

À Unidade de Pesquisa Experimental (Unipex), Faculdade de Medicina, Unesp, Botucatu, e ao Luiz Carlos Edevalter Bardella pela ajuda na realização da tensão cicatricial das feridas.

À profa. Associada Claudia Helena Pellizzon e ao Lucas Fernando Sérgio Gushiken, do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional, IBB, Unesp, Botucatu, pela análise do estresse oxidativo e citocinas inflamatórias.

Agradeço ao Pedro Esteves Trindade pela realização da análise estatística.

Sou grata aos meus familiares, em especial, minha mãe Ana Cristina Kamel, que sempre me apoiou em todas as minhas decisões e me deu todo o suporte para concluí-las.

Aos meus amigos, sou extremamente grata pela parceria, companheirismo e apoio, principalmente pela ajuda na parte prática do estudo, em especial Gustavo Manea Ferreira, José Ivaldo de Siqueira Silva Junior, David José de Castro Martins, Bruna Martins da Silva, Thais Hamae Sato, Gabriella Cunha Salewski, Bárbara Wagner Duarte Ferraz De Camargo e Bárbara Di Martino Frezza.

À minha parceira de todos os momentos que me ofereceu todo apoio, e mesmo não precisando participar de nenhuma etapa do estudo, esteve lá me dando suporte, Karen Kobayachi.

Agradeço às pessoas que direta ou indiretamente cruzaram meu caminho e me incentivaram a iniciar um projeto de pesquisa. É muito bom saber que de certa forma é possível contribuir com a sociedade e retribuir o conhecimento que eu obtive dentro da universidade.

Sou extremamente grata pela minha vida e pelas oportunidades ganhadas e perdidas que me trouxeram até onde estou hoje. As experiências por mim vividas foram essenciais para formar a pessoa que sou hoje, e me sinto plenamente realizada.

## SUMÁRIO

|  | Páginas |
|--|---------|
| RESUMO.....                                  | I       |
| ABSTRACT.....                                | II      |
| CAPÍTULO 1 .....                             | 1       |
| 1. Introdução e Justificativa .....          | 2       |
| 2. Revisão de literatura .....               | 4       |
| 2.1. Fases da cicatrização.....              | 5       |
| 2.1.1. Fase inflamatória.....                | 5       |
| 2.1.2. Fase de proliferação.....             | 6       |
| 2.1.3. Fase de remodelação ou maturação..... | 7       |
| 2.2. Mel.....                                | 8       |
| 2.3. Própolis .....                          | 9       |
| 3. Referências.....                          | 12      |
| CAPÍTULO 2 .....                             | 17      |
| Trabalho científico 1 .....                  | 18      |
| ANEXOS .....                                 | 48      |
| Anexo 1 .....                                | 49      |
| SÚMULA CURRICULAR.....                       | 50      |





**BRANCO, M. P. Avaliação da pomada à base de mistura de mel *in natura* e solução hidroalcoólica de própolis (5%) em excipiente lipofílico e hidrofílico no tratamento de feridas cutâneas de ratos Wistar.** Botucatu, 2020. 60p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Animal – Cirurgia de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

**RESUMO:** O estudo teve como objetivo avaliar a ação cicatrizante da pomada à base da associação do mel *in natura* e solução hidroalcoólica de própolis (5%) com excipiente lipofílico e hidrofílico em feridas cirúrgicas cutâneas não contaminadas de ratos Wistar. Foram utilizados 48 ratos Wistar hípidos machos, com 14 semanas de idade e massa corpórea entre 365 e 370 g. Feridas de 3 cm de diâmetro foram realizadas na região dorsal de todos os animais. Os ratos foram divididos aleatoriamente em três grupos de 16 animais, de acordo com o tratamento: Grupo 1 - solução salina (0,9%), Grupo 2 - associação do mel *in natura* e da solução hidroalcoólica de própolis (5%) em excipiente lipofílico; Grupo 3 - associação do mel *in natura* e da solução hidroalcoólica de própolis (5%) em excipiente hidrofílico. O tratamento foi realizado a cada seis horas durante 14 dias. A avaliação clínica e morfométrica foi realizada no sétimo (7POS) e 14º dia de pós-operatório (14POS). Oito ratos de cada grupo foram submetidos às biopsias excisionais das feridas após eutanásia no 7POS e 14POS para realização da avaliação tensiométrica e histológica. Não foram observadas diferenças significativas na avaliação macroscópica. Na avaliação morfométrica e intensidade e característica do infiltrado inflamatório foi verificada variações significativas entre os grupos ao longo dos momentos. Histologicamente, a pomada com a associação de mel e solução hidroalcoólica de própolis a 5% em excipiente lipofílico demonstrou ter maior efeito benéfico na cicatrização. Ambas as pomadas apresentaram efeitos antimicrobianos profiláticos.

**Palavras-chave:** abelha; flavonoides; pele; produtos naturais; trauma.

**BRANCO, M. P. Evaluation of the mixture of honey *in natura* and propolis hydroalcoholic solution (5%) ointment in a lipophilic and hydrophilic excipient in the treatment of skin wounds in Wistar rats.** Botucatu, 2020. 60p. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia Animal – Cirurgia de Pequenos Animais) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia (FMVZ), Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (UNESP).

**ABSTRACT:** The study aimed to evaluate the wound healing effect of ointment based on the association of honey and 5% propolis hydroalcoholic solution with lipophilic and hydrophilic excipient in uncontaminated cutaneous surgical wounds of Wistar rats. Forty-eight healthy male Wistar rats, 14 weeks old and body weight between 365 and 370 g were used. Wounds with 3 cm diameter were performed on the dorsal region of all animals. The rats were randomly divided into three groups of 16 animals, according with treatment: Group 1 - saline (0.9%), Group 2 - association of honey and 5% propolis hydroalcoholic solution in lipophilic excipient; Group 3 - association of honey and 5% propolis hydroalcoholic solution in hydrophilic excipient. The treatment was carried out every six hours for 14 days. The clinical and morphometric evaluation was performed on the seventh (7POS) and 14th postoperative day (14POS). Eight rats from each group were submitted to excision biopsies of the wounds after euthanasia at 7POS and 14POS to perform the tensiometric and histological evaluation. There were no significant differences in the macroscopic evaluation. In the morphometric evaluation and intensity and characteristic of the inflammatory cells significant variations were observed between the groups over the time-points. Histologically, the ointment with association of honey and 5% hydroalcoholic propolis solution in lipophilic excipient has been shown to have a greater beneficial effect on healing. Both ointments showed prophylactic antimicrobial effects.

**Keywords:** bee; flavonoids; skin; natural products; trauma.

# **CAPÍTULO 1**

## 1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A cicatrização é um processo sistêmico que se relaciona diretamente com o estado geral do organismo, que se inicia por meio de um estímulo (ex. trauma) e posteriormente ocorre o desencadeamento de uma cascata de eventos celulares e moleculares (CAMPOS et al., 2007; OLIVEIRA e DIAS, 2012). Atualmente, vários produtos são estudados com o intuito de acelerar o processo de cicatrização sem interferir na qualidade do tecido cicatricial final (OLIVEIRA e DIAS, 2012).

O mel é um produto natural e orgânico fornecido pelas abelhas a partir do néctar das flores e reconhecido como um produto medicinal natural (ESCOBAR e XAVIER, 2013). Existe uma grande diversidade referente ao seu uso na cicatrização de feridas, com relatos na diminuição de infecções, edemas e dor; efeitos benéficos no processo cicatricial, preservação de enxertos de pele entre outros (SILVA et al., 2006; ESCOBAR e XAVIER, 2013).

A própolis é a mistura das secreções salivares das abelhas com diferentes locais da planta (PINTO et al., 2011). Ela possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatória, analgésica, entre outras (BARBOSA et al., 2009; PINTO et al., 2011). Os flavonoides são substâncias encontradas na própolis e são eles que conferem ação cicatrizante, ação antimicrobiana e moduladora do sistema imune (BARBOSA et al., 2009).

O uso da associação do mel e da própolis em feridas está relacionado com a aceleração da cicatrização devido a diminuição da fase inflamatória e aumento da vascularização e do tecido de granulação no leito da lesão (TAKZAREE et al., 2016). Contudo, pesquisas relacionadas com a ação cicatrizante do mel e da própolis, isoladas ou associadas, em feridas cutâneas são menos frequentes na literatura (RAHAL et al., 2003; SANTOS et al., 2012; TAKZAREE et al., 2016; MACIEL et al., 2020).

Neste contexto, o presente estudo tem como objetivo avaliar a ação cicatrizante da pomada à base da associação do mel *in natura* e solução hidroalcoólica de própolis (5%) com excipiente lipofílico e hidrofílico em feridas cutâneas não contaminadas, utilizando o rato Wistar como modelo experimental de curta duração.

A hipótese é que a associação em ambos os excipientes induza efeitos benéficos morfológicos e morfométricos em relação às feridas tratadas com solução salina (0,9%). O estudo se justificou visto que não existem até o momento relatos da associação do mel *in natura* e solução hidroalcoólica de própolis (5%) utilizando diferentes excipientes (lipofílico e hidrofílico) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. Por outro lado, sendo substâncias de origem natural possuem baixo custo, mínimo descarte de resíduos ambientais favorecendo a sustentabilidade e ausência de efeitos colaterais.

Os resultados do estudo poderão ser utilizados como base para procedimentos terapêuticos de rotina clínico-cirúrgica em cães e gatos. Paralelamente, o estudo torna-se inédito pelo uso da tomografia computadorizada para avaliação objetiva da profundidade das feridas e pelo uso dos isótopos estáveis na determinação de frequência de aplicação das pomadas.

A presente dissertação gerou um trabalho científico intitulado “Associação do mel *in natura* e própolis em excipiente lipofílico e hidrofílico sobre a cicatrização de feridas cutâneas de ratos Wistar”. Paralelamente, após a realização dos exames laboratoriais será publicado um segundo trabalho científico intitulado “Avaliação do estresse oxidativo e citocinas inflamatórias em feridas cutâneas não contaminadas de ratos Wistar tratadas com associação do mel *in natura* e própolis em diferentes excipientes”.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

A pele atua na proteção do corpo contra agressões externas, sendo o primeiro componente do organismo a ser submetido a impactos constantes, tornando sua capacidade de reparo essencial para a manutenção da vida (OLIVEIRA e DIAS, 2012).

O sistema imune tem a função de defender o organismo de agressões do meio externo mantendo a homeostase, e divide-se em imunidade inata e adquirida (CRUVINEL et. al., 2010). A imunidade inata possui barreiras físicas, químicas e biológicas, e não necessita de contato prévio com o agente agressor (CRUVINEL et. al., 2010; OLIVEIRA e DIAS, 2012). Ela tem como principais mecanismos a fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios e ativação de proteínas do sistema complemento (CRUVINEL et. al., 2010). Por sua vez, a resposta imune adquirida depende da ativação de linfócitos e de células especializadas, e suas características incluem a especificidade, reconhecimento de diversos receptores, resposta especializada e memória celular (CRUVINEL et. al., 2010).

A cicatrização é um mecanismo dinâmico que engloba eventos moleculares e bioquímicos e divide-se em três fases: inflamatória, proliferativa e de remodelação ou maturação (CAMPOS et al., 2007). A lesão tecidual dá início ao processo cicatricial, portanto é necessário que haja um estímulo inicial que normalmente está associado aos traumas ou lesões (CAMPOS et al., 2007; OLIVEIRA e DIAS, 2012). Imediatamente após a lesão, ocorre alterações nas células endoteliais devido ao rompimento dos vasos sanguíneos, e em seguida inicia-se o processo de hemostasia tecidual pela liberação dos mediadores vasoativos que promovem a vasoconstrição imediata (OLIVEIRA e DIAS, 2012).

## 2.1 Fases da cicatrização

### 2.1.1. Fase inflamatória

Após o trauma, a área lesionada é preenchida por plasma e elementos celulares, principalmente plaquetas, as quais constituem a base para formação do coágulo, e desse modo, criando o ambiente ideal para o início da organização tecidual (MENDONÇA e NETTO, 2009). As plaquetas secretam fatores de crescimento, citocinas e elementos da matriz extracelular para compor o coágulo (CAMPOS et al., 2007; MENDONÇA e NETTO, 2009). Por sua vez, o coágulo protege o organismo contra agentes exógenos que possam adentrar na lesão e evita a perda de sangue e fluídos para o meio extravascular (CAMPOS et al., 2007).

A fase inflamatória é caracterizada por vasodilatação, maior fluxo sanguíneo, aumento da permeabilidade capilar, intensa migração celular e de mediadores inflamatórios na lesão (CAMPOS et al., 2007; OLIVEIRA e DIAS, 2012). Os componentes celulares que migram para o local incluem os leucócitos polimorfonucleares e os macrófagos derivados de monócitos (MENDONÇA e NETTO, 2009).

Os leucócitos polimorfonucleares atuam na fagocitose de bactérias, corpos estranhos e de fragmentos celulares, permanecendo pouco tempo no local, em média entre três a cinco dias (MENDONÇA e NETTO, 2009). Além da fagocitose, os neutrófilos são fonte de mediadores bioquímicos e fatores de crescimento que preparam a ferida para a fase proliferativa (CAMPOS et al., 2007; OLIVEIRA e DIAS, 2012).

Os monócitos mantem-se na lesão em resposta aos agentes quimiotáticos, e transformam-se em macrófagos 24 a 48 horas após o trauma (CAMPOS et al., 2007; OLIVEIRA e DIAS, 2012). Entre o terceiro e quinto dia, os macrófagos liberam a colagenase; removem o tecido necrótico, agentes infecciosos e fragmentos que possam impedir a cicatrização; e induzem a liberação de fatores de crescimento que coordenam a formação do tecido de granulação (MENDONÇA e NETTO, 2009).



### 2.1.2 Fase de proliferação

A fase proliferativa inicia-se em média no quarto dia após o trauma, podendo durar até 15 dias (CAMPOS et al., 2007). Esta fase é responsável pela oclusão da ferida, sendo caracterizada por quatro etapas fundamentais: epitelização, angiogênese, formação de tecido de granulação e deposição de colágeno (CAMPOS et al., 2007; OLIVEIRA e DIAS, 2012).

A epitelização tem início horas após a lesão, e ocorre migração das células epiteliais da margem e do centro da lesão (CAMPOS et al., 2007). As camadas da epiderme são restauradas em três dias na presença de uma membrana basal intacta, porém se estiver lesionada, as células epiteliais das bordas da ferida se proliferam na tentativa de restabelecer a barreira protetora afetando, desse modo, o tempo de cicatrização (CAMPOS et al., 2007).

A angiogênese ocorre em resposta à lesão tecidual na matriz extracelular, sendo estimulada pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), secretada principalmente pelos macrófagos (MENDONÇA e NETTO, 2009). Numa primeira fase, ocorre o aumento da permeabilidade vascular devido à migração e mitose das células endoteliais (CAMPOS et al., 2007; MENDONÇA e NETTO, 2009). Os componentes da matriz extracelular são organizados para que ocorra a migração de células endoteliais e formação de novos capilares, contudo dependem da presença das citocinas (CAMPOS et al., 2007). Por outro lado, a angiogênese pode ser estimulada pela baixa tensão de oxigênio, elevados níveis de ácido lático e aminas bioativas (CAMPOS et al., 2007; MENDONÇA e NETTO, 2009). Além disso, atua como reservatório e modulador da liberação de fatores de crescimento, como o fator de crescimento de fibroblastos 2 (FGF2), produzido pelos macrófagos, e o fator de crescimento transformador beta (TGF- $\beta$ ) (OLIVEIRA e DIAS, 2012).

A formação de novos vasos sanguíneos é o estímulo para iniciar a formação do tecido de granulação, que é caracterizado pela presença de fibroblastos e de células endoteliais (CAMPOS et al., 2007; MENDONÇA e NETTO, 2009). Dentre os componentes presentes na membrana basal endotelial e no tecido de granulação estão a fibronectina e o colágeno (MENDONÇA e NETTO, 2009). O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) atua na proliferação e na ativação dos fibroblastos (OLIVEIRA e DIAS, 2012), e o TGF- $\beta$  estimula os fibroblastos a produzirem colágeno tipo I e sua

transformação em miofibroblastos, que promovem a contração da ferida (MENDONÇA e NETTO, 2009).

### *2.1.3. Fase de remodelação ou maturação*

A fase de remodelação ou maturação é caracterizada pela deposição de colágeno que inicialmente é formada por colágeno fino, e mais tarde é substituído por colágeno mais espesso (CAMPOS et al., 2007). Esta fase tem duração de meses, e nela ocorre o aumento da força de tensão e a diminuição do tamanho da cicatriz (OLIVEIRA e DIAS, 2012). A força tênsil não é totalmente restituída, podendo atingir em média 80% da força tensil inicial após três meses da lesão (CAMPOS et al., 2007). Paralelamente, 12 meses após é identificado um colágeno menos organizado em relação à pele integra (CAMPOS et al., 2007).

Durante o processo de remodelação ocorre a apoptose e remoção das células endoteliais e dos fibroblastos determinando a maturação cicatricial (CAMPOS et al., 2007; MENDONÇA e NETTO, 2009). Contudo, se houver grande quantidade de células na lesão formar-se-á os queloides (MENDONÇA e NETTO, 2009). Paralelamente, a diminuição celular estimula o aumento da produção de colágeno do tipo I, e desse modo aumenta a agregação das fibras de colágeno (OLIVEIRA e DIAS, 2012).

As fibras colágenas tornam-se cada vez mais espessas devido às forças mecânicas que o tecido sofre durante a cicatrização, sendo que após a maturação do colágeno a lesão se torna mais resistente formando o tecido cicatricial final (CAMPOS et al., 2007; OLIVEIRA e DIAS, 2012).

O mel e a própolis tem sido cada vez mais pesquisadas devido as suas propriedades cicatrizantes e efeitos colaterais mínimos (PONTE, 2003; ROCHA e REIS, 2005). O objetivo final é formar uma cicatriz esteticamente viável e em menor tempo, de forma a evitar-se complicações como as contaminações e infecções (ROCHA e REIS, 2005; MÖRSCHBÄCHER et al., 2011).

## 2.2. Mel

O mel é uma substância produzida pelas abelhas melíferas e constituído por vários açúcares e com alto valor nutricional (ESCOBAR e XAVIER, 2013). De entre as suas propriedades cicatrizantes se destacam o aumento da produção de subprodutos oriundos do óxido nítrico, estimulando a vasodilatação, crescimento tecidual e epitelização; redução da inflamação e da formação de exsudato; debridamento natural; estimulação da angiogênese e aumento da síntese de tecido de granulação (BURLANDO e CORNARA, 2013; ESCOBAR e XAVIER, 2013; ARISTIZABAL et al., 2016). Outras propriedades incluem: diminuição dos níveis de prostaglandina, redução da formação de quelóide (MARTINOTTI e RANZATO, 2008; BURLANDO e CORNARA, 2013; ESCOBAR e XAVIER, 2013).

A presença do peróxido de hidrogênio e alta concentração de açúcar no mel gera uma alta osmolaridade e pH baixo no leito da ferida, impedindo o desenvolvimento de microrganismos (ARISTIZABAL et al., 2016; TAKZAREE et al., 2016). Por outro lado, o peróxido de hidrogênio, com seu efeito semelhante à insulina e fator oxidante, estimula a proliferação celular e a angiogênese, e induz um efeito antioxidante fisiológico (KHAN et al., 2014; COOKE et al., 2015).

Oryan et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática que analisou as propriedades biológicas e atividade terapêutica do mel na cicatrização. Segundo os autores, os mecanismos de ação do mel no processo cicatricial foram associados com a presença do peróxido de hidrogênio, fatores não peróxidos, óxido nítrico e fenóis.

Em estudo realizado por Santos et al. (2012), o mel foi comparado com o açúcar mascavo na cicatrização de feridas cutâneas induzidas em cobaias durante 21 dias. Não foram observadas diferenças significativas microscópicas entre os tratamentos no sétimo, 14<sup>o</sup> e 21<sup>o</sup> dia após a indução das feridas, porém foi observado que as feridas tratadas com mel cicatrizaram mais rápido em relação às tratadas com o açúcar mascavo.

A aplicação clínica do mel foi relatada em cães com ferida lacerativa e com queimaduras. Santos et al. (2011), utilizaram o mel *in natura* em ferida lácero contusa na região metatársica medial esquerda de aproximadamente 14

cm de extensão, em cão adulto. O mel foi aplicado a cada 48 horas e após nove aplicações foi observado a cicatrização da ferida. Por sua vez, Aristizabal et al. (2016) utilizaram o mel orgânico no tratamento de queimadura de terceiro grau em cão adulto após o debridamento do tecido necrosado e antibioticoterapia. O tratamento foi realizado sob a forma pura do mel a cada 12 horas, e após 15 dias foi observado uma evolução significativa do processo de cicatrização.

### **2.3. Própolis**

A própolis é uma substância resinosa produzida nas glândulas salivares das abelhas da espécie *Apis mellifera* por meio do exsudato de diferentes partes das plantas (ex. brotos de árvores, ramos, flores e folhas) e pólen (FUNARI e FERRO, 2006; PEREIRA FILHO et al., 2012; PAIXÃO et al., 2014). No final do século XIX, a própolis já era considerada uma alternativa eficaz no tratamento de ferimentos cutâneos (PEREIRA FILHO et al., 2012). A sua capacidade em acelerar a cicatrização de feridas, inclusive em modelos animais que mimetizam as feridas diabéticas, já foram comprovadas na literatura (McLENNAN et al., 2008; GARRAUD et al., 2017; PASUPULETI et al., 2017; ORYAN et al., 2018).

Sua composição química é diversa e complexa, e está associada com a fitogeografia da região onde a própolis é adquirida (BURIOL et al., 2009; CABRAL et al., 2009), desse modo é considerada uma mistura heterogênea quando comparada às outras fontes naturais (BEZERRA et al., 2013).

Mais de 300 constituintes químicos foram identificados em amostras de própolis que incluíram: ácidos fenólicos, flavonoides, ésteres, diterpenos, sesquiterpenos, lignanas, aldeídos aromáticos, alcoóis, aminoácidos, ácidos graxos, terpenos, vitaminas e minerais. Contudo, a ação antibacteriana, antiviral, antioxidante, vasodilatadora, cicatrizante, imunomoduladora, anti- inflamatória e analgésica são atribuídas aos flavonoides, ácidos fenólicos e compostos aromáticos (PEREIRA FILHO et al., 2012; PAIXÃO et al., 2014; PEREIRA e BÁRTOLO, 2016; GARRAUD et al., 2017; ORYAN et al., 2018).

As propriedades cicatrizantes da própolis incluem a diminuição de células inflamatórias polimorfonucleares e da área fibrovascular; a redução de radicais livres associadas à presença de flavonoides; e o aumento da quantidade de colágenos tipo I e II (PEREIRA e BÁRTOLO, 2016; PASUPULETI et al., 2017; ORYAN et al., 2018). Outras propriedades estão associadas à regeneração e granulação dos tecidos (MOURA et al., 2011; PINTO et al., 2011).

Rocha e Reis (2005) realizaram um estudo experimental comparando a ação de glicosaminoglicanos e da própolis em forma de pomada na cicatrização de feridas cirúrgicas em ratos albinos. Efeitos deletérios da pomada de própolis incluiu o atraso dos processos de cicatrização pela menor quantidade de vasos sanguíneos e colágeno, e foram observados aos quatro, sete e 10 dias de tratamento. Posteriormente, a eficácia de diferentes concentrações do extrato etanoico da própolis na cicatrização de feridas foi pesquisada por diferentes autores. Iyyam Pillai et al. (2010) demonstraram que o extrato etanoico da própolis indiana (16,5%) induziu significativamente maior contração das feridas excisionais de pele de ratos Wistar após 14 dias de tratamento e efeito antimicrobiano. O efeito cicatrizante foi associado ao seu potencial angiogênico e mitogênico, e o efeito antimicrobiano aos flavonoides, ácidos fenólicos, terpenos, ácidos benzoicos, aminoácidos e vitaminas presentes na própolis indiana.

Rocha et al. (2012) compararam os efeitos cicatrizantes e anti-inflamatórios entre o extrato etanoico da própolis (30%) e a dexametasona (0,1%) em feridas induzidas cirurgicamente na mucosa oral de hamsters. Ao sétimo dia de tratamento foi verificado que as áreas das feridas tratadas com a própolis foram significativamente menores com relação aos restantes grupos. Histologicamente, o extrato etanoico diminuiu significativamente a inflamação e induziu a epitelização e formação de tecido de granulação. Por sua vez, Batista et al. (2015) observaram que a solução hidroalcoólica de própolis (5%) foi mais efetiva na oclusão de feridas cutâneas não contaminadas de camundongo quando comparadas com a solução hidroalcoólica de própolis a 10%.

Na metanálise realizada por Oryan et al. (2018), por meio de buscas na base de dados do PubMed, ScienceDirect e Cochrane Library, entre janeiro de 2000 a outubro de 2017, concluiu-se que a própolis reduziu a formação de biofilme bacteriano, resultando em uma rápida cicatrização. Os mesmos autores observaram que a escassez de informação no que diz respeito a dose, efeitos colaterais e efetividade clínica da própolis em feridas faz com que a sua eficácia seja variável.

Estudo comparando o efeito cicatrizante do mel e da própolis foi realizado por Rahal et al. (2003) em ratos Wistar. Os autores identificaram pela avaliação histológica que nas feridas cutâneas tratadas com a pomada de própolis ocorreu uma diminuição significativa das células inflamatórias e uma reepitelização mais rápida quando comparada com as feridas tratadas com o mel. Por sua vez, Takzaree et al. (2016) verificaram a ação sinérgica do mel e de solução hidroalcoólica de própolis (10%) na cicatrização de feridas cutâneas em ratos. Maciel et al. (2020) observaram em seu estudo que a mistura de mel e solução hidroalcoólica de própolis (5%) foi mais efetiva na diminuição da área e aumento da contração de feridas de pele de ratos Wistar comparando com a laserterapia de baixa intensidade isolada ou associada ao mel, solução hidroalcoólica de própolis (5%) ou a mistura de ambos.

### 3 REFERÊNCIAS

ARISTIZABAL, A. S.; HAYASHI, A. M.; MATERA, J. M. Uso do mel orgânico tópico no tratamento de queimadura de terceiro grau em cão: relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP. São Paulo: Conselho Regional de Medicina Veterinária**, v. 14, n. 1, p. 12-17, 2016.

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.

BATISTA E. K. F.; BATISTA, M. C. S.; SOBRINHO, J. A. N.; TRINDADE, H. I.; SILVA, L. L. B.; MULLER, J. B. B. S. Influência da própolis sobre os perfis leucocitário e proteico de camundongos e tempo de fechamento de feridas excisionais limpas e infectadas por *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 3, p. 413-419, 2015.

BEZERRA, K. K. S.; BEZERRA, A. M. F.; SOUSA, L. C. F. S.; SOUSA, J. S.; SILVA, R. A.; BORGES, M. G. B. Atividade antimicrobiana da própolis em lesões cutâneas. **Agropecuária Científica no Semi-Árido**, v.9, n.1, p.17-23, 2013.

BURIOL, L.; SCHMIDT, E. M.; ROSA, M. R., TORRES, Y.; PESSOA, C., COSTA-LOTUFO, L. V.; FINGER, D.; SANTOS, J. M. T. S.; PERUCIO, S.; SANTA, H. D.; MORAES, M. O.; FERREIRA, P. M. P. Composição química e atividade biológica de extrato oleoso de própolis: uma alternativa ao extrato etanólico. **Química Nova**, v. 32, n. 2, p. 296-302, 2009.

BURLANDO, B.; CORNARA, L.. Honey in dermatology and skin care: a review. **Journal of Cosmetic Dermatology**. v.12, n. 4, p. 306, 2013.

CABRAL, I. S. R.; OLDONI, T. L. C.; PRADO, A.; BEZERRA, R. M. N.; ALENCAR, S. M. Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. **Química Nova**, vol. 32, n. 6, p. 1523-1527, 2009.

CAMPOS, A. C. L.; BRANCO, A. B.; GROTH, A. K. Cicatrização De Feridas. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva. Artigo de revisão**, v. 20, n. 1, p. 51-8, 2007.

COOKE, J.; DRYDEN, M.; PATTON, T.; BRENNAN, J.; BARRETT, J. The antimicrobial activity of prototype modified honey that generate reactive oxygen species (ROS) hydrogen peroxide. **BMC Research Notes**, v. 8, n. 1, p.20, 2015.

CRUVINEL, W. M.; MESQUITA JÚNIOR, D.; ARAÚJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRA, L. E. C. Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010.

ESCOBAR, A. L. S.; XAVIER, F. B. Propriedades fitoterápicas do mel de abelhas. **Revista Uningá**, n.37, p. 159-172, 2013.

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

GARRAUD, O.; HOZZEIN, W. N.; BADR, G. Wound healing: time to look for intelligent, 'natural' immunological approaches?. **BMC Immunology**, v. 18, p. 39-65, 2017.

IYYAM PILLAI, S.; PALSAMY, P.; SUBRAMANIAN, S.; KANDASWAMY, M. Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. **Pharmacology Biology**, v. 48, n. 11, p. 1198-206, 2010.



KHAN, F.; HILL, J.; KAEHLER, S.; ALLSOPP, M.; VAN VUUREN, S. Antimicrobial properties and isotope investigations of South African honey. **Journal of Applied Microbiology**, v. 117, n. 2, p.366-79, 2014.

MACIEL, D. M.A. D.; RAHAL, S. C.; SANTOS, I. F. C.; ALVES, C. E. F.; SAMPAIO, A. B.A.; NAGAI, L.R.; CAMARGO, B. W. D. F.; SALEWSKI, G. C. Healing of Skin Wounds in Rats: Influence of Low-Level Laser Therapy, Alone or Combined with Natural Products. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 48, p. e1729. 2020.

MARTINOTTI, S.; RANZATO, E. Honey, Wound Repair and Regenerative Medicine. **Journal of Functional Biomaterials**, v. 9, n. 2, p. 34, 2008.

McLENNAN, S. V.; BONNER, J.; MILNE, S.; LO, L.; CHARLTON, A.; KURUP, S.; JIA, J.; YUE, D. K.; TWIGG, S. M. The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. **Wound Repair Regeneration**, v.16, n. 5, p. 706-173, 2008.

MENDONÇA, R. J.; NETTO, J. C. Aspectos celulares da cicatrização/Cellular aspects of wound healing. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 3, p. 257-62, 2009.

MÖRSCHBÄCHER, P.D.; LAMBERTS, M.; TUANE, N. A. G.; EMERSON, A. C. Uso de membrana biológica de hemicelulose (VELODERM) e pomada de calêndula (*Calendula officinalis*) como adjuvante na cicatrização músculo-cutânea em um cão. **Veterinária e Zootecnia**, v. 18, n. 3, p. 366-370, 2011.

MOURA, S. A. L.; FERREIRA, M. A. N. D.; ANDRADE, S. P.; REIS, M. L. C.; NOVIELLO, M. L.; CARA, D. C. Brazilian green propolis inhibits inflammatory angiogenesis in a murine sponge model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 11, p. 1-7, 2011.

OLIVEIRA, I. V. P. M.; DIAS, R. V. C. Cicatrização De Feridas: Fases e fatores de influência. **Acta Veterinária Brasília**, v. 6, n. 4, p. 267-271, 2012.

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

PAIXÃO, D. R.; FLAUSINO, P. A.; REIS, N. G.; LIMA, G. C.; BERNARDES, M. T. C. P.; SANTOS, L.; GARCIA, J. A. D. Efeitos da própolis na proliferação de fibroblastos em lesões cutâneas de ratos. **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, p. 413-417, 2014.

PASUPULETI V. R.; SAMMUGAM L.; RAMESH N.; GAN S. H. Honey, propolis, and royal jelly: a comprehensive review of their biological actions and health benefits. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, ID: 1259510, p. 1-21, 2017.

PEREIRA FILHO, J. S.; BICALHO, L.; SILVA, D. A. Uso de própolis associada a outros componentes no tratamento de feridas oncológicas após excisão. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 3, n. 2, 2012.

PEREIRA, R. F.; BÁRTOLO, P. J. Traditional therapies for skin wound healing. **Advances in Wound Care**, v. 5, n. 5, p. 208-229, 2016.

PINTO, L. M. A.; PRADO, N. R. T.; CARVALHO, L. Propriedades, usos e aplicações da própolis. **Revista Eletrônica De Farmácia**, v. 8, n. 3, p. 76-100, 2011.

PONTE, F. L. R. Toxicidade pré-clínica de fitoterápicos à base de mel de abelha, própolis e extrato de *Mikania Glomerata*. *Eucalyptus Globus* ou a associação *Zingiber Officinale* e *Allinum Sativum* em Roedores. **Dissertação (Mestrado)**. Universidade Federal de Pernambuco-CCB. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, 2003.

RAHAL, S. C., BRACARENSE, A. P. F. R. L.; TANAKA, C. Y.; GRILLO, T. P.; LEITE, C. A. L. Utilização de própolis ou mel no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos. **Archives of Veterinary Science**, v. 8, n. 1, p. 61-67, 2003.

ROCHA, C. B. J.; REIS, N. S. Estudo comparativo do efeito de glicosaminoglicanas ácidas sulfatada (Hirudóid) e não-Sulfatada (ácido hialurônico) e da própolis sobre a cicatrização da pele de ratos albinos. **Revista Científica da Universidade de Franca**, v. 5, n. 1/6, p. 101-109, 2005.

ROCHA, R. L.; MIRANDA, J. L.; LIMA, N. L.; PEREIRA, F. O.; MARINHO, S. A.; VERLI, F. D. Effect of tropical própolis and dexamethasone on the healing of oral surgical wounds. **Wound Healing Southern Africa**, v. 25, n. 1, p. 25- 30, 2012.

SANTOS, I. F. C.; CARDOSO, J. M. M.; OLIVEIRA, K.C.; MARUJO, R.B. Uso do mel no tratamento de ferida lacero contusa em um cão adulto - Relato de caso. **Medvep Dermato - Revista de Educação Continuada em Dermatologia e Alergologia Veterinária**, v. 1, n. 1, p.73-76, 2011.

SANTOS, I. F.C.; GROSSO, S. L. S.; BAMBO, O. B.; NHAMBIRRE, A. P.; CARDOSO, J. M. C.; SCHMIDT, E. M. S.; MARUJO, R. B. Mel e açúcar mascavo na cicatrização de feridas. **Ciência Rural**, v.42, n.12, p.2219-2224, 2012.

SILVA, R. A.; MAIA, G. A.; SOUSA, P. H. M.; COSTA, J. M. C. Composição e propriedades terapêuticas do mel de abelha. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 17, n. 1, p. 113-120, 2006.

TAKZAREE, N.; HADJIAKHONDI, A.; HASSANZADEH, G.; ROUINI, M. R.; MANAYI, A. Synergistic Effect of Honey and Propolis on Cutaneous Wound Healing in Rats. **Acta Medical Iranica**, v. 54, n. 4, p. 233-239, 2016.