

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 05/04/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"

INSTITUTO DE QUÍMICA - CÂMPUS DE ARARAQUARA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA

Giovana Sant'Ana Pegorin Brasil

**Desenvolvimento, segurança e eficácia da membrana de látex natural
associada ao extrato de própolis vermelha**

ARARAQUARA - SP

2024

GIOVANA SANT'ANA PEGORIN BRASIL

**Desenvolvimento, segurança e eficácia da membrana de látex natural
associada ao extrato de própolis vermelha**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, do Instituto de Química, UNESP, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Rondinelli Donizetti Herculano

Coorientadores: Prof. Dr. André Gonzaga Dos Santos
Prof. Dr. Cristiano Soleo De Funari

ARARAQUARA - SP

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

B823d	<p>Brasil, Giovana Sant'Ana Pegorin Desenvolvimento, segurança e eficácia da membrana de látex natural associada ao extrato de própolis vermelha / Giovana Sant'Ana Pegorin Brasil. – Araraquara : [s.n], 2024 100 f. : il.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Química, Araraquara Orientador: Rondinelli Donizetti Herculano Coorientador: André Gonzaga dos Santos Coorientador: Cristiano Soleo de Funari</p> <p>1. Látex. 2. Materiais biomédicos. 3. Própolis. 4. Cicatrização. 5. Oligochaeta. I. Título.</p>
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Química, Araraquara. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

IMPACTO POTENCIAL DA PESQUISA

Este trabalho corrobora com a utilização de materiais de origem renovável e de baixo custo como o látex natural e a própolis vermelha no desenvolvimento de produtos. O uso de materiais oriundos da biodiversidade impulsiona tanto a produção sustentável quanto a geração de produtos de alto valor agregado. A obtenção desses resultados abre oportunidades para a aplicação do látex natural associado à própolis vermelha no desenvolvimento de produtos para o tratamento de feridas cutâneas, como úlceras crônicas e queimaduras, contribuindo ao bem-estar social e à qualidade de vida dos indivíduos.

POTENTIAL IMPACT OF THIS RESEARCH

This work corroborates the use of renewable and low-cost materials such as natural latex and red propolis in product development. The use of materials from biodiversity boosts both sustainable production and the generation of high-value-added products. Obtaining these results opens up opportunities for the application of natural latex associated with red propolis in the development of products for the treatment of skin wounds, such as chronic ulcers and burns, contributing to the social well-being and quality of life of individuals.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Desenvolvimento, segurança e eficácia da membrana de látex natural associada ao extrato de própolis vermelha

AUTORA: GIOVANA SANT'ANA PEGORIN BRASIL

ORIENTADOR: RONDINELLI DONIZETTI HERCULANO

COORIENTADOR: CRISTIANO SOLEO DE FUNARI

COORIENTADOR: ANDRÉ GONZAGA DOS SANTOS

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em Biotecnologia, pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. RONDINELLI DONIZETTI HERCULANO (Participação Virtual)
Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Campus de Araraquara da Unesp

Prof. Dr. RICARDO JOSÉ DE MENDONÇA (Participação Virtual)
Departamento de Ciências Biológicas / Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM - Uberaba

Prof. Dr. MARCO ANDREY CIPRIANI FRADE (Participação Virtual)
Departamento de Clínica Médica / Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP - Ribeirão Preto

Prof. Dr. HERNANE DA SILVA BARUD (Participação Virtual)
BioPoIMat / Universidade de Araraquara - UNIARA

Prof. Dr. FERNANDO LUCAS PRIMO (Participação Virtual)
Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas do
Campus de Araraquara da Unesp

Rondinelli Donizetti
Herculano:30561926840

Assinado de forma digital por Rondinelli
Donizetti Herculano:30561926840
Dados: 2024.04.09 18:08:00 -03'00'

Araraquara, 05 de abril de 2024

DADOS CURRICULARES

Giovana Sant'Ana Pegorin Brasil

2019 - Atual **Doutorado em Biotecnologia**

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Instituto de Química, Araraquara, São Paulo, Brasil.

Título: Caracterização e avaliação toxicológica por métodos alternativos em membranas de látex natural reforçadas com extrato da própolis vermelha

Orientador: Prof. Dr. Rondinelli Donizetti Herculano

2018 - 2019 **Mestrado em Biotecnologia**

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, São Paulo, Brasil.

Título: Desenvolvimento de metodologia analítica verde e avaliação da citotoxicidade do extrato do resíduo de *Caryocar brasiliense* Camb. e do seu fitocosmético

Orientadora: Profa. Dra. Lucineia dos Santos

2013 - 2017 **Graduação em Engenharia Biotecnológica**

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Faculdade de Ciências e Letras, Assis, São Paulo, Brasil.

Artigos completos publicados em periódicos

GARMS, B. C. et al. Novel polymeric dressing to the treatment of infected chronic wound. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 103, p. 4767-4778, 2019.

PEGORIN, G. S. et al. Development of a phytocosmetic enriched with pequi (*Caryocar brasiliense* Cambess) oil. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 63, p. 1-15, 2020.

SILVA, T. V. et al. Voriconazole-natural latex dressings for treating infected *Candida* spp. skin ulcers. **Future Microbiology**, v. 15, n. 15, p. 1439-1452, 2020.

PEGORIN, G. S. et al. Physico-chemical characterization and tissue healing changes by *Hancornia speciosa* Gomes latex biomembrane. **Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials**, v. 109, n. 7, p. 938-948, 2021.

GEMEINDER, J. L. P. et al. Gentamicin encapsulated within a biopolymer for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* infected skin ulcers. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 32, n. 1, p. 93-111, 2021.

LIMA, A. F. et al. Ibuprofen-loaded biocompatible latex membrane for drug release: characterization and molecular modeling. **Journal of Applied Biomaterials & Functional Materials**, v. 19, p. 1-13, 2021.

GUERRA, N. B. et al. Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. **Materials Science & Engineering C**, v. 126, p. 112126-112144, 2021.

TANAKA, J. L. et al. Natural rubber dressing loaded with silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds infected with *Candida* spp. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 189, p. 597-606, 2021.

ROMEIRA, K. M. et al. Residual starch packaging derived from potato washing slurries to preserve fruits. **Food and Bioprocess Technology**, v. 14, p. 2248-2259, 2021.

MARCELINO, M. Y. Synthesis and characterization of gold nanoparticles and their toxicity in alternative methods to the use of mammals. **Journal of Environmental Chemical Engineering**, v. 9, p. 106779-106790, 2021.

MARCATTO, V. A. et al. 3D printed-poly(lactic acid) scaffolds coated with natural rubber latex for biomedical application. **Journal of Applied Polymer Science**, v. 139, p. 51728-51740, 2022.

CANAAN, J. M. M. Soybean processing wastes and their potential in the generation of high added value products. **Food Chemistry**, v. 373, p. 131476-131484, 2022.

MIRANDA, M. C. R. et al. Silver nanoparticles effect on drug release of metronidazole in natural rubber latex dressing. **Polymer Bulletin**, v. 79, p. 9957-9973, 2022.

BRASIL, G. S. P. et al. Natural latex serum: characterization and biocompatibility assessment using *Galleria mellonella* as an alternative *in vivo* model. **Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition**, v. 33, p. 705-726, 2022.

MIRANDA, M. C. R. et al. *In vitro* and alternative animal models to evaluate the biocompatibility of natural latex-calcium phosphate-based polymer. **Journal of Polymers and the Environment**, v. 30, p. 3368-3378, 2022.

BORGES, F. A. et al. Metronidazole-loaded gold nanoparticles in natural rubber latex as a potential wound dressing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 211, p. 568-579, 2022.

BRASIL, G. S. P. et al. A new sustainable raw material for phytocosmetics: the pulp residue from the *Caryocar brasiliense* oil extraction. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 32, p. 827-833, 2022.

PIMENTEL, C. A. et al. Brazilian green propolis: cytotoxicity and anti-inflammatory potential *in vitro*. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 11, p. 76609-76626, 2022.

BURD, B. S. et al. *Galleria mellonella* larvae as an alternative to low-density polyethylene and polystyrene biodegradation. **Journal of Polymers and the Environment**, p. 1-10, 2022.

PAIVA, M. B. et al. Latex-collagen membrane: an alternative treatment for tibial bone defects. **Journal of Materials Science**, v. 57, p. 22019-22041, 2022.

FRACASSO, J. A. R. et al. Anti-inflammatory effect and toxicological profile of pulp residue from the *Caryocar brasiliense*, a sustainable raw material. **Gels**, v. 9, n. 3, p. 234, 2023.

HERCULANO, R. D. et al. *Aloe vera*-loaded natural rubber latex dressing as a potential complementary treatment for psoriasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 242, p. 124779, 2023.

SILVA, F. K. S. et al. Biocompatible anti-aging face mask prepared with curcumin and natural rubber with antioxidant properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 242, p. 124778, 2023.

ABDALLA, G. et al. Eco-sustainable coatings based on chitosan, pectin, and lemon essential oil nanoemulsion and their effect on strawberry preservation. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 249, p. 126016, 2023.

MORAIS, P. C. R. et al. Comparing the wound healing potential of natural rubber latex serum and F1-protein: an *in vivo* approach. **Biomaterials Advances**, v. 157, p. 213754, 2024.

HERCULANO, R. D. et al. Recent advances and perspectives on natural latex serum and its fractions for biomedical applications. **Biomaterials Advances**, v. 157, p. 213739, 2024.

HERCULANO, R. D. et al. Amphotericin B-loaded natural latex dressing for treating *Candida albicans* wound infections using *Galleria mellonella* model. **Journal of Controlled Release**, v. 365, p.744-758, 2024.

MARQUES, P. A. C. et al. Natural rubber latex-based biomaterials for drug delivery and regenerative medicine: trends and directions. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 267, p. 131666, 2024.

Trabalhos publicados em anais e eventos científicos

BRASIL, G. S. P.; SANTOS, A. G.; FUNARI, C. S.; HERCULANO, R. D. Membrana de látex natural carregada com extrato da própolis vermelha para aplicação em feridas dérmicas. In: **Anais do X Congresso Farmacêutico da UNESP e VI Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia**, 2022, Araraquara. Anais eletrônicos do X Congresso Farmacêutico da UNESP e VI Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia. Campinas, Galoá, 2022. Disponível em: <<https://proceedings.science/cfu-jebb-2022/trabalhos/membrana-de-latex-natural-carregada-com-extrato-da-propolis-vermelha-para-aplica>>. Acesso em: 21 dez. 2022.

Participação em bancas

HERCULANO, R. D.; PEGORIN, G. S.; CARVALHO, F. A. Participação em banca de Thainá Oliveira dos Santos. Desenvolvimento de membranas de látex com extrato de *Aloe vera* como tratamento complementar da psoríase. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, São Paulo.

SANTOS, L.; VIEL, A. M.; PEGORIN, G. S. Participação em banca de Augusto Cesar Jeannine Rocha Junior. A interrelação do estresse oxidativo com a neuroinflamação na progressão da doença de Alzheimer sob a perspectiva de uma velhice energeticamente deprimida. 2021. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Biotecnológica) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Assis, São Paulo.

SANTOS, L.; BERTÃO, M. R.; BRASIL, G. S. P. Participação em banca de Mariana Bittencourt Ibe. Development of an anti-inflammatory phytotherapeutic: a comparison between encapsulated and non-encapsulated extract of *Caryocar brasiliense* Cambess residue. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Biotecnológica) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Assis, São Paulo.

SANTOS, L.; VIEL, A. M.; BRASIL, G. S. P. Participação em banca de Vinicius Festrati. Esclerose Múltipla: Uma revisão bibliográfica sobre novos dados estatísticos, tecnologias de identificação e tratamentos. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Biotecnológica) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Assis, São Paulo.

SANTOS, A. G.; CARVALHO, F. A.; BRASIL, G. S. P. Participação em banca de Janaina Chagas Unger. Solventes Eutéticos Naturais Profundos como alternativa aos solventes orgânicos na extração de terpenos bioativos de *Casearia sylvestris* Swartz. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, São Paulo.

SANTOS, A. G.; BRASIL, G. S. P.; SALGAÇO, M. K.; Participação em banca de Stefany Costa Quezadas. Avaliação do perfil químico e da ação biológica de metabólitos secundários de *Pereskia aculeata* Miller (ora-pro-nóbis). 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, São Paulo.

PRIMO, F. L.; BRASIL, G. S. P.; SASAKI, J. C. S. Participação em banca de Rogério Penna Gonçalves. Desenvolvimento, estudo e caracterização de biopolímero a base de amido de mandioca e albumina com potencial aplicação para revestimento de frutas e alimentos. 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, São Paulo.

Participação em eventos científicos

I Congresso Online Nacional de Ciências Farmacêuticas - CONCIFARMA. 2020. (Congresso).

2º Encontro de Empreendedorismo & Inovação - Desafios em Biotecnologia e Saúde Humana - UNESP - Araraquara, SP. 2019. (Encontro).

X Congresso Farmacêutico da UNESP e VI Jornada de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia - Araraquara, SP. 2022. (Congresso).

Estágios extracurriculares

2022 – Estágio-docência: Disciplina de Fundamentos de Cromatografia. Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP), Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Araraquara, São Paulo, Brasil.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, à minha família (meus pais, marido, avós, tios e primos) e às pessoas especiais, que sempre estiveram e estarão ao meu lado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pelo dom da vida e do conhecimento.

Aos meus pais, pelo amor, carinho, compreensão, apoio e dedicação. Obrigada por tudo que fizeram para que eu conseguisse dar mais um passo na minha carreira.

Aos meus familiares e ao meu noivo, pelo incentivo e motivação.

À Prof^o Dr. Rondinelli Donizetti Herculano, pela orientação, incentivo, confiança, ajuda na execução do trabalho e amizade.

Ao Prof^o Dr. Cristiano Soleo de Funari, pela coorientação do trabalho, conhecimentos transmitidos e amizade.

Ao Prof^o Dr. André Gonzaga dos Santos, por ter me acolhido em seu laboratório e me auxiliado no desenvolvimento deste trabalho, além da amizade.

Aos técnicos de laboratório do Câmpus de Ciências Farmacêuticas da UNESP - Araraquara (Adriana, Ana Lúcia, Mateus e Cai).

Aos amigos que a pós-graduação me proporcionou e que, em diferentes momentos, foram essenciais na minha vida e formação: Josana, Ana Paula, Yanjin, Camila, Cristiane, Mariza, José Lúcio, Natan, Felipe, Rogério e Paulo.

A secretaria de Pós-Graduação da Biotecnologia, em especial Wennia, Robson e Ana Paula, por sempre me ajudarem prontamente.

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

RESUMO

O látex natural oriundo da seringueira tem sido empregado na cicatrização de feridas devido às suas propriedades de biocompatibilidade, biodegradabilidade e estímulo natural à angiogênese. Por outro lado, a própolis vermelha tem seu potencial farmacológico associado às propriedades antioxidante, antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória, além de promover a cicatrização. Algumas estratégias têm sido desenvolvidas a partir de polímeros naturais e fitoquímicos a fim de melhorar a cicatrização de úlceras crônicas e queimaduras, prevenir e tratar possíveis infecções, ser seguro, barato e indolor. Diante disso, este trabalho teve como objetivo o desenvolvimento e caracterização de um curativo à base de látex natural associado ao extrato de própolis vermelha, combinando as propriedades antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante e cicatrizante de ambos os materiais. A modificação das membranas de látex com extrato da própolis vermelha proporcionaram alterações em suas propriedades físico-químicas, como a formação de aglomerados de extrato no interior e na superfície do material e diminuição da elasticidade e da tensão máxima. A análise de FTIR mostrou que não houve formação nem desaparecimento de novas ligações químicas nas membranas, confirmando que o extrato foi satisfatoriamente incorporado sem indícios prévios de instabilidade. Além disso, o extrato da própolis vermelha e os eluatos das membranas NRL-RP mostraram uma excelente atividade antioxidante. A cinética de liberação por HPLC-UV-Vis/PDA revelou um perfil semelhante entre os eluatos e o extrato, atingindo uma porcentagem de permeação de aproximadamente 28% após 120 h. Na avaliação da eficácia frente às cepas *S. epidermidis* e *P. aeruginosa*, o extrato exibiu valores de MIC de 0,65 e 6,25 mg/mL. No entanto, as membranas não apresentaram um resultado esperado, sugerindo que os componentes bioativos do extrato da própolis vermelha não tenham sido permeados. Os experimentos de toxicidade *in vitro* mostraram que o extrato foi atóxico em concentrações abaixo de 12,5 µg/mL (teste de hemólise e citotoxicidade em fibroblastos). Com relação aos eluatos, apenas os eluatos da membrana com menor concentração (NRL-RP12,5) demonstraram ser seguros. Por fim, a taxa de pulsação dos *blackworms* não foi afetada pelo extrato da própolis vermelha nem pelos eluatos das membranas NRL e NRL-RP12,5. Sendo assim, devido às suas características mecânicas, químicas e biológicas, a membrana composta por látex e extrato de própolis vermelha apresenta-se como uma abordagem promissora para aplicação em cicatrização de feridas cutâneas.

Palavras-chave: Látex natural. Biomaterial. Própolis vermelha. Cicatrização. *Lumbriculus variegatus*.

ABSTRACT

Natural latex from the rubber tree has been used in wound healing due to its properties of biocompatibility, biodegradability and natural stimulus to angiogenesis. On the other hand, red propolis has its pharmacological potential associated with antioxidant, antifungal, antibacterial and anti-inflammatory properties, in addition to promoting healing. Some strategies have been developed using natural polymers and phytochemicals in order to improve the healing of chronic ulcers and burns, prevent and treat infections, be safe, inexpensive and painless. Therefore, this work aimed to develop and characterize a dressing based on natural latex associated with red propolis extract, combining antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant and healing properties of both materials. The modification of latex membranes with red propolis extract led to changes in their physicochemical properties, such as the formation of extract agglomerates inside and on the surface of the material and a decrease in elasticity and maximum tension. FTIR analysis showed that there was no formation or disappearance of new chemical bonds in the membranes, confirming that the extract was satisfactorily incorporated without previous signs of instability. Furthermore, red propolis extract and NRL-RP membrane eluates demonstrated excellent antioxidant activity. The sustained release kinetics by HPLC-UV-Vis/PDA revealed a similar profile between the eluates and the extract, reaching a permeation percentage of approximately 28% after 120 h. When evaluating efficacy against *S. epidermidis* and *P. aeruginosa* strains, the extract exhibited MIC values of 0.65 and 6.25 mg/mL. However, the membranes did not show the expected result, suggesting that the bioactive components of the red propolis extract had not been permeated. *In vitro* toxicity experiments demonstrated that the extract was non-toxic at concentrations below 12.5 µg/mL (hemolysis assay and cytotoxicity test on fibroblasts). Regarding eluates, only membrane eluates with the lowest concentration (NRL-RP12.5) were also shown to be safe. Finally, the pulsation rate of the *blackworms* was not affected by the red propolis extract or by the eluates from the NRL and NRL-RP12.5 membranes. Therefore, due to their mechanical, chemical and biological characteristics, the membrane composed of latex and red propolis extract presents a promising approach for application in skin wound healing.

Keywords: Natural latex. Biomaterial. Red propolis. Healing. *Lumbriculus variegatus*.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Úlcera crônica de perna tratada com membrana de látex: A) antes e B) após 30 dias de tratamento	20
Figura 2 - Representação esquemática do látex natural e sua composição	22
Figura 3 - Cera bruta da própolis vermelha de origem de Canavieiras - Bahia	26
Figura 4 - Etapas envolvidas na produção das membranas de látex com extrato da própolis vermelha	31
Figura 5 - Etapas do ensaio de atividade hemolítica com as amostras	41
Figura 6 - Etapas do ensaio de avaliação da taxa de pulsação dos <i>blackworms</i>	43
Figura 7 - Perfil de absorbância em espectrofotômetro UV-Vis do extrato da própolis vermelha	44
Figura 8 - Curva analítica do extrato da própolis vermelha	45
Figura 9 - Obtenção da fração do extrato da própolis vermelha a partir da extração em fase sólida	45
Figura 10 - Cromatogramas representativos da (A) fração do extrato da própolis vermelha, (B) padrão analítico liquiritigenina, (C) padrão analítico vestitol e (D) padrão analítico medicarpina em 280 nm	46
Figura 11 - Espectros UV-Vis obtidos a partir da fração do extrato dos picos correspondentes às substâncias: (A) liquiritigenina, (B) vestitol e (C) medicarpina	48
Figura 12 - Curvas analíticas e análises gráficas de resíduos dos padrões: (A) liquiritigenina, (B) vestitol e (C) medicarpina	51
Figura 13 - Atividade antioxidante do extrato da própolis vermelha pelo método espectrofotométrico	52
Figura 14 - Espectro EPR de intensidade pico a pico da solução de DPPH• e do extrato da própolis vermelha	54
Figura 15 - Espectro EPR de intensidade pico a pico da solução de DPPH• e dos eluatos das membranas NRL, NRL-RP12,5, NRL-RP25 e NRL-RP50	55
Figura 16 - Espectros FTIR: (A) membranas de látex controle (NRL) e com extrato da própolis vermelha (NRL-RP12,5, NRL-RP25 e NRL-RP50) e (B) extrato da própolis vermelha	56
Figura 17 - Imagens SEM da superfície das membranas de látex controle (NRL) e com extrato da própolis vermelha (NRLRP12,5, NRL-RP25 e NRL-RP50) (ampliações de 250x, 1500x e 5000x)	59

Figura 18 - Imagens AFM da topografia das membranas de látex controle (NRL) e com extrato da própolis vermelha (NRL-RP12,5, NRL-RP25 e NRL-RP50).....	62
Figura 19 - Curva tensão-deformação das membranas de látex controle (NRL) e com extrato da própolis vermelha (NRL-RP12,5 NRL-RP25 e NRL-RP50)	63
Figura 20 - Obtenção dos eluatos das membranas de látex controle (NRL) e com extrato da própolis vermelha (NRL-RP25 e NRL-RP50) após 120 h de liberação	65
Figura 21 - Cromatogramas representativos: (A) fração do extrato da própolis vermelha, (B) eluato da membrana com extrato da própolis vermelha (NRL-RP25) e (C) eluato da membrana com extrato da própolis vermelha (NRL-RP50)	67
Figura 22 - Cinética de liberação dos compostos majoritários do eluato da membrana com extrato da própolis vermelha NRL-RP25.....	69
Figura 23 - Cinética de liberação dos compostos majoritários do eluato da membrana com extrato da própolis vermelha NRL-RP50.....	69
Figura 24 - Ensaio de macrodiluição com as membranas de látex controle (NRL) e com extrato da própolis vermelha (NRL-RP12,5, NRL-RP25 e NRL-RP50).....	75
Figura 25 - Microtubos representando o controle negativo (CN) com 0% de hemólise e o controle positivo (CP) com 100% de hemólise	76
Figura 26 - Taxa de viabilidade dos fibroblastos tratados com controle negativo (CN), controle positivo (CP), controle diluente (etanol 0,5%) e extrato nas diferentes concentrações (400 a 1,56 µg/mL) por 24, 48 e 72 h	80
Figura 27 - Taxa de viabilidade dos fibroblastos tratados com controle negativo (CN) e eluatos das membranas NRL, NRL-RP12,5, NRL-RP25 e NRL-RP50 por 24 h em diferentes diluições (20, 40, 60, 80 e 100%)	81
Figura 28 - Vaso sanguíneo dorsal do <i>blackworm</i> observado através de microscopia óptica .	82
Figura 29 - Frequência de pulsação dos <i>blackworms</i> após os períodos de 15, 30 e 60 min de incubação com as amostras: controle (solução salina), extrato (concentração de 12,5 µg/mL) e os eluatos 24 e 120 h das membranas NRL e NRL-RP12,5	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Materiais incorporados com extrato de própolis (verde, vermelha ou marrom) empregados na cicatrização de feridas dérmicas	28
Tabela 2 - Parâmetros da validação do método cromatográfico	50
Tabela 3 - Atividade antioxidante dos eluatos das membranas NRL, NRL-RP12,5, NRL-RP25 e NRL-RP50	53
Tabela 4 - Propriedades mecânicas das membranas de látex	64
Tabela 5 - Quantidade de extrato da própolis vermelha liberado pelas membranas ao longo do tempo.....	70
Tabela 6 - Diâmetro médio dos halos de inibição (mm) das amostras	72
Tabela 7 - Concentração Inibitória Mínima (MIC) do extrato da própolis vermelha.....	74
Tabela 8 - Taxa hemolítica do extrato da própolis vermelha e dos grupos controles.....	77
Tabela 9 - Taxa hemolítica dos eluatos 24 e 120 h das membranas NRL, NRL-RP12,5, NRL-RP25 e NRL-RP50 e dos grupos controles	78

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

OMS - Organização Mundial da Saúde

EUA - Estados Unidos

NRL - *Natural rubber latex* (Membrana de látex)

NRL-RP50 - *Natural rubber latex with red propolis 50 mg* (Membrana de látex com 50 mg de extrato de própolis vermelha)

NRL-RP25 - *Natural rubber latex with red propolis 25 mg* (Membrana de látex com 25 mg de extrato de própolis vermelha)

NRL-RP12,5 - *Natural rubber latex with red propolis 12,3 mg* (Membrana de látex com 12,5 mg de extrato de própolis vermelha)

HPLC-UV-Vis/PDA - *High Performance Liquid Chromatography coupled to photodiode array detector* (Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector de arranjo de fotodiodos)

PTFE - Politetrafluoretileno

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

DPPH - 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl

CE₅₀ - Concentração efetiva 50%

EPR - *Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy* (Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica)

FTIR - *Fourier Transform Infrared Spectroscopy* (Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier)

ATR - *Attenuated Total Reflectance* (Refletância Total Atenuada)

SEM - *Scanning Electron Microscopy* (Microscopia Eletrônica de Varredura)

AFM - *Atomic Force Microscopy* (Microscopia de Força Atômica)

ASTM - *American Society for Testing and Materials*

MHB - *Mueller-Hinton Broth*

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

MIC - *Minimum Inhibitory Concentration* (Concentração Inibitória Mínima)

UV - Ultravioleta

ISO - *International Standard Organization*

HDFn - *Human normal dermal fibroblasts* (Fibroblastos dérmicos normais humanos)

DMEM - *Dulbecco's Modified Eagle Medium*

SFB - Soro fetal bovino

PBS - *Phosphate buffer saline* (Solução tampão fosfato)

DMSO - Dimetilsulfóxido

t_R - Tempo de retenção

MMQ - Métodos dos mínimos quadrados

R - Coeficiente de correlação

R^2 - Coeficiente de determinação

CN - Controle negativo

CP - Controle positivo

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
1.1.	Úlceras cutâneas (crônicas e queimaduras)	20
1.2.	Látex natural	22
1.3.	Própolis vermelha	25
2.	OBJETIVOS	30
2.1.	Geral	30
2.2.	Específicos	30
3.	MATERIAL E METODOLOGIA	30
3.1.	Preparo do extrato da própolis vermelha	30
3.2.	Confecção das membranas	31
3.3.	Obtenção dos eluatos das membranas	32
3.4.	Análise do extrato da própolis vermelha por Espectroscopia no UV-Vis	32
3.5.	Análise do extrato da própolis vermelha por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada ao detector de arranjo de fotodiodos (HPLC-UV-Vis/PDA)	32
3.6.	Validação de método cromatográfico	33
3.6.1.	Seletividade	33
3.6.2.	Linearidade	33
3.6.3.	Precisão e Exatidão	34
3.7.	Atividade antioxidante	34
3.7.1.	Espectrofotômetro UV-Vis	34
3.7.2.	Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR)	35
3.8.	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	36
3.9.	Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)	36
3.10.	Microscopia de Força Atômica (AFM)	36
3.11.	Resistência mecânica	37
3.12.	Cinética de liberação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de arranjo de fotodiodos (HPLC-UV-Vis/PDA)	37

3.13.	Análise microbiológica	37
3.13.1.	Disco de difusão	38
3.13.2.	Microdiluição	39
3.13.3.	Macrodiluição	39
3.14.	Avaliação da toxicidade <i>in vitro</i>	40
3.14.1.	Atividade hemolítica	40
3.14.2.	Citotoxicidade (atividade metabólica).....	41
3.15.	Influência do extrato e das membranas na taxa de pulsação em <i>blackworms</i> (<i>Lumbriculus variegatus</i>)	42
3.16.	Análise estatística	44
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	44
4.1.	Análise do extrato da própolis vermelha por Espectroscopia no UV-Vis	44
4.2.	Análise do extrato por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada ao detector de arranjo de fotodiodos (HPLC-UV-Vis/PDA)	45
4.3.	Validação de método cromatográfico	48
4.4.	Atividade antioxidante	52
4.4.1.	Espectrofotômetro UV-Vis	52
4.4.2.	Espectroscopia de Ressonância Paramagnética Eletrônica (EPR).....	54
4.5.	Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR)	56
4.6.	Microscopia Eletrônica de Varredura (SEM)	58
4.7.	Microscopia de Força Atômica (AFM)	60
4.8.	Resistência mecânica	63
4.9.	Cinética de liberação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada a detector de arranjo de fotodiodos (HPLC-UV-Vis/PDA)	65
4.10.	Análise microbiológica	71
4.10.1.	Disco de difusão	71
4.10.2.	Microdiluição	73
4.10.3.	Macrodiluição	74

4.11.	Avaliação da toxicidade <i>in vitro</i>	76
4.11.1.	Atividade hemolítica	76
4.11.2.	Citotoxicidade (atividade metabólica).....	79
4.12.	Influência do extrato e das membranas na taxa de pulsação em <i>blackworms</i> (<i>Lumbriculus variegatus</i>)	82
5.	CONCLUSÕES	86
6.	PERSPECTIVAS FUTURAS	87
	REFERÊNCIAS	88

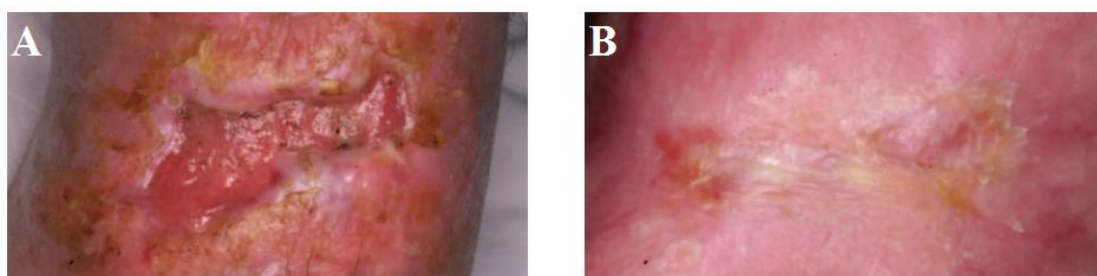
1. INTRODUÇÃO

1.1. Úlceras cutâneas (crônicas e queimaduras)

A ocorrência mundial de feridas cutâneas, como úlceras crônicas e queimaduras, permanece elevada, apesar dos tratamentos disponíveis para reduzir sua incidência. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 11 milhões de pessoas sofrem ferimentos por queimaduras todos os anos e 180.000 dos casos são fatais, sendo que a grande maioria ocorre em países de baixa e média renda (WHO, 2018). Além disso, cerca de 1% da população global entre 18-64 anos padece de úlceras venosas nas pernas (WHITE-CHU; CONNER-KERR, 2014). Nos Estados Unidos (EUA), 10-35% da população sofrem de algum tipo de insuficiência venosa crônica, com 4% dos casos sendo úlceras ativas (SEN et al., 2019). Já no cenário brasileiro, 3% da população são acometidas por úlcera venosa, número que pode aumentar para 10% em pacientes diabéticos (NERI et al., 2020).

Tanto as queimaduras quanto as úlceras constituem importantes problemas de saúde pública. As úlceras (**Figura 1**) são responsáveis por 46% das 162 mil internações hospitalares/ano (SUMPIO, 2012), enquanto que as queimaduras representam 100 mil internações hospitalares/ano (CRUZ; CORDOVIL; BATISTA, 2012), gerando um gasto de R\$ 1.500/dia em uma unidade de tratamento no Brasil (FAVASSA et al., 2017). Nos EUA mais de 410.000 queimaduras ocorreram em 2008, com 40.000 requerendo hospitalização e custos em torno de \$ 211 milhões (WHO, 2018). Com relação às feridas e úlceras, mais de \$ 25 bilhões/ano são gastos no tratamento de pacientes com feridas crônicas (300 milhões casos) e traumáticas (100 milhões casos) nos EUA (NUSSBAUM et al., 2018).

Figura 1 - Úlcera crônica de perna tratada com membrana de látex: A) antes e B) após 30 dias de tratamento



Fonte: Frade et al. (2004).

Muitos fatores podem prejudicar o processo de cicatrização, resultando em feridas que não cicatrizam, como os fatores locais: presença de maceração tecidual, corpos estranhos,

biofilme, hipóxia, isquemia e infecção de feridas, e fatores sistêmicos: doenças crônicas, deficiência vascular, diabetes mellitus, desnutrição, envelhecimento, paciente imunocomprometido, obesidade e falta de higiene (LEONG et al., 2018; MONIKA et al., 2021).

De forma geral, todas as feridas crônicas são suscetíveis à contaminação por microrganismos, seja por bactérias, como *Staphylococcus aureus* (patógeno causador mais dominante - 39,28%), *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Enterococcus* spp. (ESPOSITO; NOVIELLO; LEONE, 2016; SANTOS et al., 2016), ou por fungos do gênero *Candida* spp. (MACEDO; SANTOS, 2006). Feridas crônicas e infectadas não só prejudicam as funções fisiológicas da barreira cutânea, mas também podem causar morbidade e até a morte (CHUCH et al., 2006; SWANSON et al., 2015).

Algumas estratégias, incluindo fator de crescimento, terapia celular e sistemas de liberação de drogas, têm sido usadas para melhorar a cicatrização de feridas que não cicatrizam, pois apresentam potencial para acelerar esse processo (KIM et al., 2019). No entanto, os métodos de tratamento disponíveis (formulações tópicas, preparações semissólidas, curativos, hidrogeis, tratamento cirúrgico, antibióticos e outros) enfrentam muitas limitações, tais como curto tempo de permanência, baixa eficácia, risco de infecção e toxicidade elevadas, além de alto custo (MONIKA et al., 2021).

Vários tipos de curativos ou sistemas transdérmicos são atualmente utilizados para o tratamento de feridas e úlceras de pele, com diferentes indicações, vantagens e desvantagens. As principais características para um curativo ideal são baixo custo, ser seguro, indolor, prevenir infecções, promover cicatrização rápida, proteger de lesões secundárias, manter a umidade do local e facilitar a remoção de exsudato (SILVA et al., 2010; DONG; GUO, 2021).

Diante disso, os polímeros sintéticos e naturais têm sido usados no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada, os quais são projetados para serem mais específicos e adequados para que o fármaco empregado atinja o local da ferida (DAS; BAKER, 2016). O uso de polímeros naturais ou biopolímeros, como látex natural, celulose, quitosana, ácido hialurônico, alginato e pectina, na forma de matriz, dispersão sólida, nanofibras ou hidrogeis, vêm sendo alvo de crescente interesse científico devido à capacidade de promover e acelerar a cicatrização de feridas e regeneração de tecido, preservar suas propriedades biológicas intrínsecas, como características antimicrobianas e biocompatibilidade, além de serem acessíveis a partir de fontes renováveis (CABRERA et al., 2014; GRIFFITH, 2000; KHAN; TANAKA; AHMAD, 2015).

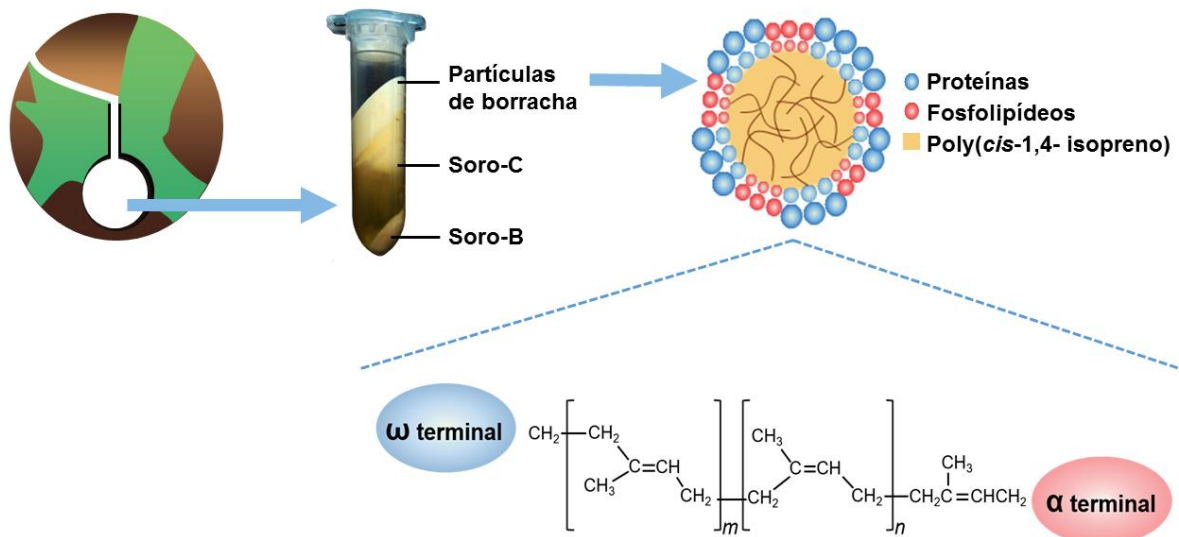
Aliado a isso, o uso de fitoquímicos e substâncias de origem natural no tratamento de úlceras crônicas e feridas também é uma abordagem promissora e muito crescente. Sabe-se que as moléculas naturais possuem componentes antiinflamatórios, antioxidantes, angiogênicos e moduladores da síntese celular que são funções biológicas cruciais necessárias para a cicatrização de feridas. O emprego de produtos naturais e substâncias de origem natural são considerados mais baratos que as terapias convencionais e mais seguros que as moléculas sintéticas (GOMES et al., 2013; MONIKA et al., 2021).

1.2. Látex natural

O látex de borracha natural é oriundo da árvore da espécie *Hevea brasiliensis* (família das Euforbiáceas – Euphorbiaceae), popularmente conhecida como seringueira. Essa planta é nativa das florestas tropicais da América do Sul em países como o Brasil (bacia hidrográfica do rio Amazonas), Venezuela, Equador, Colômbia, Peru e Bolívia (GUERRA et al., 2021).

Este material é composto de um sistema polidisperso contendo cerca de 40-45% em peso de borracha (*cis*-poliisopreno), 4-5% em peso de constituintes não borracha, tais como proteínas, lipídeos, carboidratos e açúcares, e 50% de água (NEVES-JUNIOR et al., 2006; TANAKA et al., 2021) (**Figura 2**).

Figura 2 - Representação esquemática do látex natural e sua composição



Fonte: Adaptado Guerra et al. (2021).

A extração do látex é feita através do processo de sangria que consiste em incisões (cortes) no córtex interno da casca da árvore, o qual fica abaixo do córtex externo, da

esquerda para a direita em um ângulo de 30° em meia circunferência ao redor do tronco e em dias alternados. O seu rendimento depende principalmente da duração do fluxo, o qual é interrompido devido ao fechamento das extremidades dos vasos lactíferos por partículas de borracha microfloculadas (GUERRA et al., 2021).

Logo após a coleta, o látex sofre um processo de coagulação natural ou espontânea onde se observa a formação de uma fase superior coagulada e uma fase inferior aquosa (interação entre cátions e ânions). A adição de agentes químicos age na sua estabilização, sendo a amônia o conservante mais utilizado para preservar o látex recentemente coletado por longos períodos. Concentrações acima de 0,35% em massa atuam como um bactericida muito eficiente, enquanto baixas concentrações (0,005% em massa) podem acelerar o crescimento de bactérias. Além disso, o aumento do pH pela adição de amônia aumenta a densidade de carga elétrica na interface entre as partículas de borracha e o meio aquoso, promovendo assim um aumento na estabilidade coloidal do látex (GUERRA et al., 2021).

Quando o látex é submetido à centrifugação, pode ser observada a separação em três fases distantes, sendo que a fração superior consiste em partículas de borracha (35%) e é geralmente de cor branca. A segunda fração intermediária, denominada soro C (55%), é a fase que contém as substâncias solúveis encontradas no citoplasma das células vegetais, constituída de proteínas relacionadas ao metabolismo celular, sais inorgânicos, ácidos orgânicos, materiais nucleotídeos e carboidratos. Por fim, a fração inferior, denominada de soro B (10%), é composta por substâncias não-borrachas, como lutóides e os chamados complexos de Frey-Wyssling. A principal proteína associada aos lutóides é a heveína, uma proteína hidrossolúvel, aniônica e com alto teor de enxofre que está relacionada a reações alérgicas (GUERRA et al., 2021).

É um material muito empregado nas indústrias de luvas, balões, pneus, peças para equipamentos médicos e odontológicos. Suas características físicas como elasticidade, flexibilidade, resistência mecânica e propriedade de isolamento elétrico torna-o altamente útil.

As proteínas responsáveis pelos processos alérgicos que o látex pode desenvolver são encontradas principalmente na fração do soro B. Além disso, o uso de aditivos químicos, como enxofre, carbamatos, aminas e tiocarbonatos também causam manifestações alérgicas. Para que o látex possa ser utilizado em aplicações biológicas, é fundamental a remoção ou redução destas proteínas alergênicas, bem como a ausência de aditivos. Existem processos enzimáticos que hidrolisam ou segmentam as proteínas em resíduos menores, inativando sua ação, e também tratamentos químicos com surfactantes/detergentes, atenuando o efeito

adverso das proteínas. A centrifugação também pode ser realizada para reduzir as proteínas por arraste no soro aquoso (PAULINO, 2022).

O látex também tem sido empregado em aplicações na cicatrização de úlceras devido às suas propriedades de biocompatibilidade e biodegradabilidade, sendo considerado um biomaterial. O biomaterial é definido como todo tipo de substância ou mistura de substâncias naturais ou artificiais, que consegue atuar nos sistemas biológicos com o objetivo de substituição ou tratamento destes, assumindo o papel de uma estrutura viva ou de um dispositivo biomédico (NII; KATAYAMA, 2021).

Desde seus primeiros usos, o látex foi utilizado na confecção de próteses e enxertos médicos, devido às suas características de biocompatibilidade e estímulo natural à angiogênese (BORGES et al., 2015a; FERREIRA et al., 2009). Aliado a isso, o material apresenta custo reduzido, baixo risco de transmissão de patógenos, atividade antimicrobiana, atóxico/hipersensível, além de promover a formação de matriz extracelular e adesão celular e acelerar o processo de cicatrização e de reconstituição óssea (ROSA et al., 2019; TANAKA et al., 2021).

As principais aplicações do látex são nas áreas de reparo tecidual e regeneração óssea guiada, sendo empregadas membranas produzidas a partir do látex. Os primeiros trabalhos de Sader et al. (2000) estudaram o comportamento da membrana de látex como substituto parcial do pericárdio de cães, notando a indução da regeneração tecidual. Já Frade et al. (2001) verificaram o efeito da membrana de látex em úlceras crônicas cutâneas, com indução da cicatrização e formação de colágeno com reepitelização lenta.

Em 2004, Mrué et al. (2004) investigaram a biocompatibilidade das membranas de látex em diferentes modelos animais, tendo observado que a membrana promoveu um estímulo natural da angiogênese com excelentes resultados no reparo tecidual (adesão celular) sem provocar reações alérgicas e sem rejeição.

Paulo et al. (2005) avaliaram o efeito das membranas na reconstrução de defeitos em parede abdominal de ratos. Os autores notaram formação de tecido conjuntivo fibroso e aderência víscero-parietal.

Além disso, as membranas de látex também foram aplicadas em defeitos de calvária de coelhos e de tibia de ratos visando à regeneração óssea guiada, tendo resultados promissores como qualidade óssea, resistência à fratura, formação de colágeno e ausência de inflamação/rejeição (ERENO et al., 2010; CARLOS et al., 2019; PAIVA et al., 2022).

Outra função desta membrana é atuar como sistema de liberação sustentada de compostos bioativos, como fármacos, antimicrobianos, antifúngicos, peptídeos, proteínas,

moléculas, extratos vegetais e nanopartículas metálicas, favorecendo e potencializando as propriedades naturais do látex (BARROS et al., 2016, 2019; MIRANDA et al., 2017; CARVALHO et al., 2018; MARCELINO et al., 2018; MORISE et al., 2018; ZANCANELA et al., 2019; GUERRA et al., 2021; GEMEINDER et al., 2021; TANAKA et al., 2021; HERCULANO et al., 2023; HERCULANO et al., 2024).

1.3. Própolis vermelha

A própolis é uma mistura complexa de um material resinoso, gomoso e balsâmico, de coloração e consistência variada, e que é produzido por *Apis mellifera* L. a partir de diversas partes de plantas (vegetativas, botões florais e exsudados resinosos), secreções salivares, cera e pólen (SANTOS et al., 2022). Tem sido usada na medicina popular ao longo do tempo devido ao seu potencial farmacológico associado às propriedades antioxidante, antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória (BOISARD et al., 2015), além de promover a cicatrização de feridas (ALMEIDA et al., 2013; CAO et al., 2017; SANTOS et al., 2022).

Contudo, embora exista uma literatura significativa acerca de aspectos químicos e biológicos da própolis, seu uso terapêutico sistemático ainda pode ser considerado incipiente. Isto é atribuído à grande variabilidade na composição química da própolis de diferentes regiões, uma vez que as abelhas extraem matérias-primas a partir de plantas diferentes para a produção de própolis. Desta forma, suas atividades biológicas dependem de suas composições químicas, que variam em função da origem botânica e da região geográfica. Em geral, a própolis é composta por cera, óleos essenciais e aromáticos e compostos como flavonóides, derivados do ácido fenetil éster cinâmico e terpenóides (BANKOVA et al., 2005; CUESTA-RUBIO et al., 2002; SANTOS et al., 2022).

As espécies de própolis encontradas no Brasil apresentam diferenças em sua composição química e farmacológica, sendo justificadas pela biodiversidade brasileira. Os principais tipos incluem verde, vermelha e marrom.

A própolis verde é encontrada na região sudeste do Brasil, onde as abelhas utilizam a *Baccaris dracunculifolia* DC (Asteraceae) como principal fonte botânica (FUNARI et al., 2007; GAO et al., 2014). Este tipo de própolis é caracterizado pela predominância de ácidos fenólicos, como os derivados prenilados do ácido *p*-cumárico, sesqui e diterpenóides (artepilin C é considerado seu marcador químico - ácido hidroxicinâmico), bacarina e kaempferida (PEREIRA et al., 2002; TEIXEIRA et al., 2008; ZANCANELA et al., 2019).

Por outro lado, a própolis vermelha (**Figura 3**) é obtida na região Nordeste do Brasil (Alagoas, Bahia, Paraíba, Sergipe e Pernambuco) (DAUGSCH et al., 2008), constituindo-se

um tipo específico de própolis. Sua fonte botânica foi identificada como sendo o exsudato resinoso de *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub. (Leguminosae) (TELES et al., 2015), planta próxima aos manguezais que produz uma resina vermelha. É caracterizada por conter compostos fenólicos (isoliquiritigenina), pterocarpanos, flavonoides (vestitol, neovestitol, daidzeína), isoflavonoides (formononetina e biochanina A), chalconas, benzofenonas (gutfiferona E, zantoquimol e oblongifolina A) e fenilpropanoides (CABRAL et al., 2009; PICCINELLI et al., 2011; RIGHI et al., 2011; SANTOS et al., 2022).

A própolis marrom é encontrada na região dos estados do Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul. É composta principalmente de diterpenos como clerodano, 18,19-epoxi-2-oxocleroda-3,12(E),14-trieno-6,18,19-triol 18,19-diacetato 6-benzoato; ácido isocupressico; ácido 15-acetoxi isocupressico; ácido (E)-comúnico; ácido (Z)-comúnico; e ácido abiético, que são derivados da araucária, sua principal fonte botânica (TAZAWA et al., 2016; SANTOS et al., 2022).

Figura 3 - Cera bruta da própolis vermelha de origem de Canavieiras - Bahia



Fonte: Autoria própria.

Comparada com os tipos verde e marrom, a própolis vermelha apresenta maior teor de polifenóis, dentre eles ácidos fenólicos, flavonóides, gutiferonas poliisopreniladas, terpenos, taninos e xantonas, os quais são considerados marcadores bioativos da própolis vermelha brasileira e são indicados como os potenciais compostos responsáveis pelos efeitos farmacêuticos e nutracêuticos desta matriz (CORRÊA et al., 2017).

Diversas propriedades biológicas já foram atribuídas à própolis vermelha, como antibacteriana, imunomoduladora, antifúngica, antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória e

seus efeitos na cicatrização de feridas (HOZZEIN et al., 2015; JACOB et al., 2015; CORRÊA et al., 2017).

Almeida et al. (2013) verificou que curativos de colágeno contendo extratos hidroetanólicos da própolis verde e vermelha foram eficientes em melhorar os eventos biológicos associados ao processo de cicatrização de queimaduras sem causar efeitos tóxicos.

Hozzein et al. (2015) avaliaram os efeitos da aplicação tópica de própolis na cicatrização e fechamento de feridas diabéticas em camundongos. Os autores notaram que o uso da própolis (10 mg/dia sob a ferida) melhorou significativamente o fechamento de feridas diabéticas e diminuiu os níveis de interleucina-1 β , interleucina-6, fator de necrose tumoral- α e metaloproteinase de matriz-9 para níveis próximos do normal.

Cao et al. (2017) mostrou que o extrato etanólico da própolis chinesa (variedade escura) foi capaz de reduzir o acúmulo de espécies reativas de oxigênio (radicais livres) e induziu a expressão de genes relacionados com antioxidantes, sugerindo que o uso da própolis como agente cicatrizante de feridas deve-se aos seus efeitos protetores promissores.

Corrêa et al. (2017) investigou o efeito de extrato da própolis vermelha na inflamação e cicatrização de feridas em camundongos, utilizando um modelo de reparo tecidual. Foram observados resultados promissores no grupo tratado com administração oral do extrato (100 mg/kg) no processo de cicatrização de feridas através da supressão da resposta inflamatória durante a reparação tecidual, sendo notados fechamento mais rápido da ferida; menos neutrófilos por mm² e macrófagos nas análises teciduais; regulação negativa da expressão da proteína do fator de transcrição nuclear fosforilado- κ B inflamatória; e redução da produção de citocinas inflamatórias, como fator de crescimento transformador- β , fator de necrose tumoral- α e interleucina-6.

Conceição et al. (2022) demonstrou que o tratamento de ferida cutânea em ratos Wistar com extrato da própolis vermelha 1% melhorou a contração da ferida, epitelização, reduziu a formação de crostas e modulou a distribuição dos fatores associados à cicatrização (fases proliferativa e de remodelação tecidual), principalmente colágeno I, colágeno III, metaloproteinase de matriz-9, fator de crescimento transformador- β 3 e fator de crescimento endotelial vascular.

A **Tabela 1** mostra alguns trabalhos publicados empregando-se diferentes tipos de própolis em matrizes poliméricas visando à aplicação para cicatrização de feridas cutâneas.

Tabela 1 - Materiais incorporados com extrato de própolis (verde, vermelha ou marrom) empregados na cicatrização de feridas dérmicas

Matriz polimérica	Tipo de própolis	Modelo animal	Potencial	Resultados	Ref
Pomada de lanolina e vaselina	Verde e vermelha (20%)	Wistar - 15 dias	Alto teor de flavonoides: vermelha (5,9%) e verde (4,5%)	Ferida com inflamação, granulação e epitelização: própolis verde foi mais efetiva no reparo das lesões	Batista et al., 2012
Membrana de celulose bacteriana	Verde (1,2%; 2,4% e 3,6%)	Wistar - 15 dias	<i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i> (halo ~7-10 mm)	Reparo do epitélio, ausência de descontinuidade e presença de fibras colágenas	Barud et al., 2013
Gel de carboximetilcelulose	Verde (5%)	Wistar	-	Feridas com aumento significativo de células inflamatórias	Staak Júnior et al., 2011
Pomada	Verde	Wistar - 14 dias	-	Estimulou a proliferação celular de queratinócitos e maior redução da área da ferida (aumento na síntese de colágeno e contração das margens da ferida)	Sehn et al., 2009
Curativo de colágeno	Verde e vermelha (0,5 e 1%)	Wistar - 30 dias	Teor de flavonoides: vermelha (1,87%) e verde (0,95%)	Melhora nos eventos biológicos associados ao processo de cicatrização (altas taxas de epitelização) e sem causar efeitos tóxicos; Própolis vermelha foi mais eficiente, contribuindo na formação de uma cicatriz colagênica final mais retraída	Almeida et al., 2013
Pasta a base de amido e glicerina	Vermelha (1%)	Wistar - 14 dias	-	Efeitos benéficos na cicatrização de feridas cutâneas, com presença de epitelização e formação de crosta e de fatores associados à cicatrização, como colágeno I e III, metaloproteinase de matriz-9, fator de crescimento transformador e fator de crescimento endotelial vascular	Conceição et al., 2022

Gel de poloxamer 407 termorreversível	Verde (1,2; 2,4 e 3,6%)	Wistar - 3 dias	MBC e MIC - <i>P. aeruginosa</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i> : extrato e gel (3,6%) - bactérias gram + foram mais sensíveis	Gel contendo 3,6% do extrato da própolis verde apresentou os melhores resultados de eficácia contra as bactérias e na regeneração tecidual (tecido epitelial organizado; presença de colágeno, novos vasos e fibroblastos)	Berretta et al., 2012
Membrana de látex	Marrom (10%)	Wistar - 10 dias	-	As lesões tratadas com a membrana preparada a 60 °C apresentaram maior percentual de regressão indicando cicatrização mais rápida da ferida (membrana induziu a cicatrização com produção de colágeno, angiogênese, reepitelização e pequeno número de células inflamatórias, caracterizada pelo descolamento de crosta e formação de epitélio)	Krupp et al., 2019
Membrana de celulose bacteriana contendo uma formulação líquida automicroemulsificante	Verde (13,5%)	Wistar - 14 dias	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. coli</i> e <i>K. pneumoniae</i> (halo ~15-23 mm)	Membrana apresentou intensa ação pró-inflamatória, com melhores resultados na angiogênese, recrutamento de fibroblastos e colagênese (rápida reepitelização e organização tecidual)	Marquele-Oliveira et al., 2019

Ref – referência.

Diante deste cenário, o presente trabalho tem como objetivo o desenvolvimento e caracterização de um curativo à base de látex natural reforçado com extrato da própolis vermelha, combinando o potencial cicatrizante da membrana de látex com as propriedades antimicrobiana, anti-inflamatória e cicatrizante da própolis vermelha.

5. CONCLUSÕES

Neste estudo, foram desenvolvidas membranas poliméricas compostas por látex natural e extrato da própolis vermelha nas concentrações de 50, 25 e 12,5 mg de extrato (NRL-RP50, NRL-RP25 e NRL-RP12,5). A associação de ambos os materiais proporcionaram alterações nas propriedades físico-químicas das membranas tais como: a formação de aglomerados de extrato no interior e na superfície do material e diminuição da elasticidade e da tensão máxima. A partir da análise de FTIR, foi notado que não houve formação nem desaparecimento de novas ligações químicas nas membranas, confirmando que o extrato foi satisfatoriamente incorporado, não apresentando indícios prévios quanto à instabilidade.

Foi comprovada uma excelente atividade antioxidante tanto do extrato da própolis vermelha quanto dos eluatos das membranas NRL-RP pelas técnicas de EPR e espectrofotometria UV-Vis.

A cinética de liberação revelou um perfil semelhante entre as membranas avaliadas, com um início mais rápido seguido de uma liberação linear. Após 120 h, foi notada uma porcentagem de permeação de aproximadamente 28% do extrato da própolis vermelha incorporado na membrana.

Na avaliação da eficácia frente às cepas *S. epidermidis* e *P. aeruginosa*, o extrato exibiu valores de MIC de 0,65 e 6,25 mg/mL. No entanto, as membranas não apresentaram um resultado esperado nos ensaios de halo de inibição por difusão em disco e de macrodiluição, sugerindo que os componentes bioativos do extrato da própolis vermelha não tenham sido permeados em quantidade suficiente para demonstrar um potencial antimicrobiano efetivo.

Os experimentos *in vitro* mostraram que, o extrato pode ser considerado atóxico em concentrações abaixo de 12,5 µg/mL tanto no teste de hemólise quanto na avaliação da citotoxicidade em fibroblastos (HDFn). Os eluatos das membranas também demonstraram ser seguros apenas na membrana com menor concentração (NRL-RP12,5).

A influência do extrato e das membranas NRL e NRL-RP12,5 na taxa de pulsação em *blackworms* revelou que os materiais não induziram um aumento na frequência de pulsação dos organismos.

Devido às suas características mecânicas, químicas e biológicas, a membrana composta por látex e extrato da própolis vermelha apresenta-se como um produto promissor com segurança e eficácia com aplicação na cicatrização de feridas cutâneas.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 166, de 24 de julho de 2017.** Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências. ANVISA, 2017.

ALDANA-MEJÍA, J. A.; CCANA-CCAPATINTA, G. V. SQUARISI, I. S.; NASCIMENTO, S.; TANIMOTO, M. H.; RIBEIRO, V. P.; ARRUDA, C.; NICOLELLA, H.; ESPERANDIM, T.; RIBEIRO, A. B.; FREITAS, K. S.; SILVA, L. H. D.; OZELIN, S. D.; OLIVEIRA, L. T. S.; MELO, A. L. A.; TAVARES, D. C.; BASTOS, J. K. Nonclinical toxicological studies of brazilian red propolis and its primary botanical source *Dalbergia ecastaphyllum*. **Chem. Res. Toxicol.**, v. 34, p. 1024-1033, 2021.

ALDANA-MEJÍA, J. A.; CCANA-CCAPATINTA, G. V.; RIBEIRO, V. P.; ARRUDA, C.; VENEZIANI, R. C. S.; AMBRÓSIO, S. R.; BASTOS, J. K. A validated HPLC-UV method for the analysis of phenolic compounds in Brazilian red propolis and *Dalbergia ecastaphyllum*. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 198, p. 114029-114036, 2021.

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 propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. **J. Ethnopharmacol.**, v. 147, n. 2, p. 419-425, 2013.

BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **J. Ethnopharmacol.**, v. 100, n. 1-2, p. 114-117, 2005.

BARBA, F. J.; ROOHINEJAD, S.; ISHIKAWA, K.; LEONG, S. Y.; BEKHIT, A. E-D. A.; SARAIVA, J. A.; LBOVKA, N. Electron spin resonance as a tool to monitor the influence of novel processing technologies on food properties. **Trends Food Sci. Technol.**, v. 100, p. 77-87, 2020.

BARROS, N. R.; AHADIAN, S.; TEBON, P.; RUDGE, M. V. C.; BARBOSA, A. M. P.; HERCULANO, R. D. Highly absorptive dressing composed of natural latex loaded with alginate for exudate control and healing of diabetic wounds. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 119, p. 111589, 2021.

BARROS, N. R.; HEREDIA-VIEIRA, S. C.; BORGES, F. A.; BENITES, N. M.; REIS, C. E.; MIRANDA, M. C. R.; CARDOSO, C. A. L.; HERCULANO, R. D. Natural rubber latex biodevice as controlled release system for chronic wounds healing. **Biomed. Phys. Eng. Express**, v. 4, n. 3, p. 035026, 2018.

BARROS, N. R.; MIRANDA, M. C. R.; BORGES, F. A.; GEMEINDER, J. L. P.; MENDONÇA, R. J.; CILLI, E. M.; HERCULANO, R. D. Natural rubber latex: development and *in vitro* characterization of a future transdermal patch for enuresis treatment. **Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater.**, v. 66, n. 17, p. 871-876, 2017.

BARROS, N. R.; MIRANDA, M. C. R.; BORGES, F. A.; MENDONÇA, R. J.; CILLI, E. M.; HERCULANO, R. D. Oxytocin sustained release using natural rubber latex membranes. **Int. J. Pept. Res. Ther.**, v. 22, n. 4, p. 435-444, 2016.

BARROS, N. R.; SANTOS, R. S.; MIRANDA, M. C. R.; BOLOGNESI, L. F. C.; BORGES, F. A.; SCHIAVON, J. V.; MARQUES, R. F. C.; HERCULANO, R. D.; NORBERTO, A. M. Q. Natural latex-glycerol dressing to reduce nipple pain and healing the skin in breastfeeding women. **Skin Res. Technol.**, v. 25, n. 4, p. 461-468, 2019.

BERRETTA, A. A.; NASCIMENTO, A. P.; BUENO, P. C. P.; VAZ, M. M. O. L. L.; MARCHETTI, J. M. Propolis standardized extract (EPP-AF[®]), an innovative chemically and biologically reproducible pharmaceutical compound for treating wounds. **Int. J. Biol. Sci.**, v. 8, n. 4, p. 512-521, 2012.

BARUD, H. S.; ARAÚJO JÚNIOR, A. M.; SASKA, S.; MESTIERI, L. B.; CAMPOS, J. A. D. B.; FREITAS, R. M.; FERREIRA, N. U.; NASCIMENTO, A. P.; MIGUEL, F. G.; VAZ, M. M. O. L. L.; BARIZON, E. A.; MARQUELE-OLIVEIRA, F. Antimicrobial Brazilian propolis (EPP-AF) containing biocellulose membranes as promising biomaterial for skin wound healing. **J. Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, v. 2013, p. 703024, 2013.

BATISTA, L. L. V.; CAMPESATTO, E. A.; ASSIS, M. L. B.; BARBOSA, A. P. F.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B. Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos. **Ver. Col. Bras. Cir.**, v. 39, n. 6, p. 515-520, 2012.

BOHRER, K. E. Effects of drugs on pulsation rate of *Lumbriculus variegatus* (blackworms). **Association for Biology Laboratory Education (ABLE)**, v. 27, p. 127-146, 2006.

BORGES, F. A.; ALMEIDA FILHO, E.; MIRANDA, M. C. R.; SANTOS, M. L.; HERCULANO, R. D.; GUASTALDI, A. C. Natural rubber latex coated with calcium phosphate for biomedical application. **J. Biomater. Sci. Polym.**, v. 26, n. 17, p.1256-1268, 2015a.

BORGES, F. A.; SIGUEMATSU, P. R.; HERCULANO, R. D.; SANTOS, C. Novel sustained-release of *Stryphnodendron obovatum* leaves extract using natural rubber latex as carrier. **Rev. Ciênc. Básica Apl.**, v. 36, n. 3, p. 379-384, 2015b.

BORGES, F. A.; BARROS, N. R.; GARMS, B. C.; MIRANDA, M. C. R.; GEMEINDER, J. L. P.; RIBEIRO-PAES, J. T.; SILVA, R. F.; TOLEDO, K. A.; HERCULANO, R. D. Application of natural rubber latex as scaffold for osteoblast to guided bone regeneration. **J. Appl. Polym. Sci.**, v. 134, n. 39, p. 45321, 2017.

BORGES, F. A.; BOLOGNESI, L. F. C.; TRECCO, A.; DRAGO, B. C.; ARRUDA, L. B.; LISBOA FILHO, P. N.; PIERRI, E. G.; GRAEFF, C. F. O.; SANTOS, A. G.; MIRANDA, M. C. R.; HERCULANO, R. D. Natural rubber latex: study of a novel carrier for *Casearia sylvestris* Swartz delivery. **ISRN Polymer Sci.**, v. 2014, n. 241297, p. 1-5, 2014.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Lebensmittel-Wissenschaft Technologie**, v. 28, p. 25-30, 1995.

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. **Quím. Nova**, v. 32, p. 1523-1527, 2009.

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. **Quím. Nova**, v. 32, p. 1523-1527, 2009.

CABRERA, F. C.; AGOSTINI, D. L. S.; SANTOS, R. J.; GUIMARÃES, F. E. G.; GUERRERO, A. R.; AROCA, R. F.; JOB, A. E. Organic acids and protein compounds causing the photoluminescence properties of natural rubber membranes and the quenching phenomena from Au nanoparticle incorporation. **Luminescence**, v. 29, p. 1047-1052, 2014.

CAMPOS, J. F.; SANTOS, U. P.; ROCHA, P. S.; DAMIÃO, M. J.; BALESTIERI, J. B. P.; CARDOSO, C. A. L.; PAREDES-GAMERO, E. J.; ESTEVINHO, L. M.; SOUZA, K. P.; SANTOS, E. L. Antimicrobial, antioxidant, anti-inflammatory, and cytotoxic activities of propolis from the stingless bee *Tetragonisca fiebrigi* (jataí). **J. Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, v. 2015, p. 296186, 2015.

CAO, X. P.; CHEN, Y. F.; ZHANG, J. L.; YOU, M. M.; WANG, K.; HU, F. L. Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. **Phytomedicine**, v. 34, p. 76-84, 2017.

CARLOS, B. L.; YAMANAKA, J. S.; YANAGIHARA, G. R.; MACEDO, A. P.; WATANABE, P. C. A.; ISSA, J. P. M.; HERCULANO, R. D.; SHIMANO, A. C. Effects of latex membrane on guided regeneration of long bones. **J. Biomater. Sci. Polym. Ed.**, v. 30, n. 14, p. 1291-1307, 2019.

CARVALHO, F. A.; UCHINA, H. S.; BORGES, F. A.; OYAFUSO, M. H.; HERCULANO, R. D.; GREMIÃO, M. P. D.; SANTOS, A. G. Natural membranes of *Hevea brasiliensis* latex as delivery system for *Casearia sylvestris* leaf components. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 28, p. 102-110, 2018.

CCANA-CCAPATINTA, G. V.; MEJÍA, J. A. A.; TANIMOTO, M. H.; GROppo, M.; CARVALHO, J. C. A. S. D.; BASTOS, J. K. *Dalbergia ecastaphyllum* (L.) Taub. and *Symphonia globulifera* L.f.: the botanical sources of isoflavonoids and benzophenones in Brazilian red propolis. **Molecules**, v. 25, n. 9, p. 2060-2067, 2020.

CHUCH, D.; ELSAYED, S.; REID, O.; WINSTON, B.; LINDSAY, R. Burn wound infections. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 19, n. 2, p. 403-434, 2006.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically**. 10th ed. Wayne, 2015. CLSI M07-A10.

CONCEIÇÃO, M.; GUSHIKEN, L. F. S.; ALDANA-MEJÍA, J. A.; TANIMOTO, M. H.; FERREIRA, M. V. S.; ALVES, A. C. M.; MIYASHITA, M. N.; BASTOS, J. K.; BESERRA, F. P.; PELLIZZON, C. H. Histological, immunohistochemical and antioxidant analysis of skin wound healing influenced by the topical application of Brazilian red propolis. **Antioxidants**, v. 11, p. 2188, 2022.

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 NFkB. *Biomed. Pharmacother.*, v. 86, p. 162–171, 2017.

CRUZ, B. F.; CORDOVIL, P. B. L.; BATISTA, K. N. M. Perfil epidemiológico de pacientes que sofreram queimaduras no Brasil: revisão de literatura. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 11, n. 4, p. 246-50, 2012.

CUESTA-RUBIO, O.; FRONTANA-URIBE, B. A.; RAMÍREZ-APAN, T.; CÁRDENAS, J. Polyisoprenylated benzophenones in Cuban propolis. **Biol. Act. of Nemorosone**, v. 57, p. 372-378, 2002.

DAS NEVES, M. V. M.; SILVA, T. M. S.; LIMA, E. O.; CUNHA, E. V. L.; OLIVEIRA, E. J. Isoflavone formononetin from red propolis acts as a fungicide against *Candida* sp. **Braz. J. Microbiol.**, v. 47, p. 159-166, 2016.

DAS, S.; BAKER, A. B. Biomaterials and nanotherapeutics for enhancing skin wound healing. **Front. Bioeng. Biotechnol.**, v. 4, n. 82, p. 1-20, 2016.

DAUGSCH, A.; MORAES, C. S.; FORT, P.; PARK, Y. K. Brazilian red propolis - chemical composition and botanical origin. **Evid.-Based Complementary Altern. Med.**, v. 5, n. 4, p. 435-41, 2008.

DONG, R.; GUO, B. Smart wound dressings for wound healing. **Nano Today**, v. 41, p. 101290, 2021.

ERENO, C.; GUIMARAES, S. A. C.; PASETTO, S.; HERCULANO, R. D.; SILVA, C. P.; GRAEFF, C. F. O.; TAVANO, O.; BAFFA, O.; KINOSHITA, A. Latex use as an occlusive membrane for guided bone regeneration. **J. Biomed. Mater. Res. Part A.**, v. 95A, n. 3, p. 932-939, 2010.

ESPOSITO, S.; NOVIELLO, S.; LEONE, S. Epidemiology and microbiology of skin and soft tissue infections. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 29, n. 2, p. 109-115, 2016.

FAVASSA, M. T.; VIETTA, G. G.; NAZÁRIO, N. O. Tendência temporal de internação por queimadura no Sul do Brasil. **Rev. Bras. Queimaduras**, v. 16, n. 3, p. 163-8, 2017.

FERREIRA, M.; MENDONÇA, R. J.; COUTINHO-NETTO, J.; MULATO, M. Angiogenic properties of natural rubber latex biomembranes and the serum fraction of *Hevea brasiliensis*. **Braz. J. Phys.**, v. 39, n. 3, p. 564-569, 2009.

FLORIANO, J. F.; BARROS, N. R.; CINMAN, J. L. F.; SILVA, R. G.; LOFFREDO, A. V.; BORGES, F. A.; NORBERTO, A. M. Q.; CHAGAS, A. L. D.; GARMS, B. C.; GRAEFF, C. F. O.; HERCULANO, R. D. Ketoprofen loaded in natural rubber latex transdermal patch for tendinitis treatment. **J. Polym. Environ.**, v. 26, n. 6, p. 2281-2289, 2018.

FLORIANO, J. F.; NETO, F. C.; MOTA, L. S. L. S.; FURTADO, E. L.; FERREIRA, R. S.; BARRAVIERA, B.; GONÇALVES, P. J.; ALMDEIDA, L. M.; BORGES, F. A.; HERCULANO, R. D.; GRAEFF, C. F. O. Comparative study of bone tissue accelerated regeneration by latex membranes from *Hevea brasiliensis* and *Hancornia speciosa*. **Biomed. Phys. Eng. Express**, v. 2, n. 4, p. 045007, 2016.

FRADE, M. A. C.; VALVERDE, R. V.; DE ASSIS, R. V. C.; COUTINHO-NETTO, J.; FOSS, N. T. Chronic phlebopathic cutaneous ulcer: a therapeutic proposal. **Int. J. Dermatol.**, v. 40, n. 3, p. 238-40, 2001.

FRADE, M. A. C.; CURSI, I. B.; ANDRADE, F. F.; COUTINHO-NETTO, J.; BARBETTA, F. M.; FOSS, N. T. Management of diabetic skin wounds with a natural latex membrane. **Med. Cutan. Iber. Lat. Am.**, v. 32, n. 4, p. 157-162, 2004.

FROZZA, C. O. S.; GARCIA, C. S. C.; GAMBATO, G.; SOUZA, M. D. O.; SALVADOR, M.; PADILHA, F. F.; SEIXAS, F. K.; COLLARES, T.; BORSUK, S.; DELLAGOSTIN, O. A.; HENRIQUES, J. A. P.; ROESCH-ELY, M. Chemical characterization, antioxidant and cytotoxic activities of Brazilian red propolis. **Food Chem. Toxicol.**, v. 52, p. 137-142, 2013.

FUKAHORI, Y.; SAKULKAEW, K.; BUSFIELD, J. J. C. A new physical aspect for elastic-viscous transition and velocity jump in fracture of rubbers. **Polymer**, v. 125, p. 30-39, 2017.

FUNARI, C. S.; FERRO, V.O.; MATHOR, M. B. Analysis of propolis from *Baccharis dracunculifolia* DC. (Compositae) and its effects on mouse fibroblasts. **J. Ethnopharmacol.**, v. 111, p. 206-212, 2007.

GAO, W.; WU, J.; WEI, J. PU, L.; GUO, C.; YANG, J.; YANG, M.; LUO, H. Brazilian green propolis improves immune function in aged mice. **J. Clin. Biochem. Nutr.**, v. 55, n. 1, p. 7-10, 2014.

GARMS, B. C.; BORGES, F. A.; BARROS, N. R.; MARCELINO, M. Y.; LEITE, M. N.; DEL ARCO, M. C.; SALVADOR, S. L. S.; PEGORIN, G. S.; OLIVEIRA, K. S. M.; FRADE, M. A. C.; HERCULANO, R. D. Novel polymeric dressing to the treatment of infected chronic wound. **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, v. 103, n. 12, p. 4767-4778, 2019.

GEMEINDER, J. L. P.; BARROS, N. R.; PEGORIN, G. S.; SINGULANI, J. L.; BORGES, F. A.; DEL ARCO, M. C. G.; GIANNINI, M. J. S. M.; ALMEIDA, A. M. F.; SALVADOR, S. L. S.; HERCULANO, R. D. Gentamicin encapsulated within a biopolymer for the treatment of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* infected skin ulcers. **J. Biomater. Sci. Polym. Ed.**, v. 32, n. 1, p. 93-111, 2021.

GOMES, A. A. A.; JESUS, F. C.; ALMEIDA, D. A.; GIMENES, H. T.; ZEFERINO, M. G. M. Tratamentos das úlceras venosas e assistência de enfermagem: revisão bibliográfica. **Revista de Iniciação Científica da Libertas**, v. 3, n. 2, p. 62-71, 2013.

GRIFFITH, L. G. Polymeric biomaterials. **Acta Materialia**, v. 48, n. 1, p. 263-277, 2000.

GUERRA, N. B.; PEGORIN, G. S.; BORATTO, M. H.; BARROS, N. R.; GRAEFF, C. F. O.; HERCULANO, R. D. Biomedical applications of natural rubber latex from the rubber tree *Hevea brasiliensis*. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 126, p. 112126, 2021.

HERCULANO, R. D.; GUIMARÃES, S. A. C.; BELMONTE, G. C.; DUARTE, M. A. H.; JÚNIOR, S. N. O.; KINOSHITA, A.; GRAEFF, C. F. O. Metronidazole release using natural rubber latex as matrix. **Mater. Res.**, v. 13, n. 1, p. 57-61, 2010.

HERCULANO, R. D.; REIS, C. E.; SOUZA, S. M. B.; BRASIL, G. S. P.; SCONTRI, M.; KAWAKITA, S.; CARVALHO, B. G.; BEBBER, C. C.; SU, Y.; ABREU, A. P. S.; MECWAN, M.; MANDAL, K.; ALMEIDA, A. M. F.; GIANNINI, M. J. S. M.; GUERRA, N. B.; MUSSAGY, C. U.; BOSCULO, M. R. M.; GEMEINDER, J. L. P.; ALMEIDA, B. F. M.; FLORIANO, J. F.; FARHADI, N.; MONIRIZA, M.; KHORSANDI, D.; NGUYEN, H. T.; GOMEZ, A.; TIRPÁKOVÁ, Z.; PEIRSMAN, A.; SASAKI, J. C. S.; HE, S.; FORSTER, S.; BURD, B. S.; DOKMECI, M. R.; TERRA-GARCIA, M.; JUNQUEIRA, J. C.; MENDONÇA R. J.; CARDOSO, M. R.; SANTOS, L. S.; SILVA, G. R.; BARROS, N. R.; JUCAUD, V.; LI, B. Amphotericin B-loaded natural latex dressing for treating *Candida albicans* wound infections using *Galleria mellonella* model. **J. Control. Release**, v. 365, p.744-758, 2024.

HERCULANO, R. D.; SANTOS, T. O.; BARROS, N. R.; BRASIL, G. S. P.; SCONTRI, M.; CARVALHO, B. G.; MECWAN, M.; FARHADI, N.; KAWAKITA, S.; PEREGO, C. H.; CARVALHO, F. A.; SANTOS, A. G.; GUERRA, N. B.; FLORIANO, J. F.; MUSSAGY, C. U.; TIRPÁKOVÁ, Z.; KHORSANDI, D.; PEIRSMAN, A.; NGUYEN, H. T.; GOMEZ, A.; MANDAL, K.; MENDONÇA R. J.; LI, B.; DOKMECI, M. R.; JUCAUD, V. *Aloe vera*-loaded natural rubber latex dressing as a potential complementary treatment for psoriasis. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 242, p. 124779, 2023.

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. **Cell. Physiol. Biochem.**, v. 37, p. 940-954, 2015.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO-10993-4: biological evaluation of medical devices. **part 4: selection of testes for interactions with blood**. Geneva: ISO, 2017.

INTERNATIONAL ORGANIZATION FOR STANDARDIZATION. ISO-10993-5: biological evaluation of medical devices. **part 5: tests for in vitro cytotoxicity**. Geneva: ISO, 2017.

JACOB, A.; PAROLIA, A.; PAU, A.; AMALRAJ, F. D. The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. **BMC Complement. Altern. Med.**, v. 15, p. 294, 2015.

KHAN, F.; TANAKA, M.; AHMAD, S. R. Fabrication of polymeric biomaterials: a strategy for tissue engineering and medical devices. **J. Mater. Chem. B**, v. 3, n. 42, p. 8224-8249, 2015.

KIM, H. S.; SUN, X.; LEE, J. H.; KIM, H. W.; FU, X.; LEONG, K. W. Advanced drug delivery systems and artificial skin grafts for skin wound healing. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, v. 146, p. 209-239, 2019.

KRUPP, T.; SANTOS, B. D.; GAMA, L. A.; SILVA, J. R.; ARRAIS-SILVA, W. W.; SOUZA, N. C.; AMÉRICO, M. F.; SOUTO, P. C. S. Natural rubber-propolis membrane improves wound healing in second-degree burning model. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 131, p. 980-988, 2019.

LEONG, H. N.; KURUP, A.; TAN, M. Y.; KWA, A. L. H.; LIAU, K. H.; WILCOX, M. H. Management of complicated skin and soft tissue infections with a special focus on the role of newer antibiotics. **Infect. Drug Resist.**, v. 11, p. 1959-1974, 2018.

LIMA, A. F.; PEGORIN, G. S.; MIRANDA, M. C. R.; CACHANESKI-LOPES, J. P.; SILVA, W. M.; BORGES, F. A.; GUERRA, N. B.; HERCULANO, R. D.; BATAGINETO, A. Ibuprofen-loaded biocompatible latex membrane for drug release: characterization and molecular modeling. **J. Appl. Biomater. Funct. Mater.**, v. 19, p. 1-13, 2021.

LOPEZ, B. G. C.; LOURENÇO, C. C.; ALVES, D. A.; MACHADO, D.; LANCELLOTTI, M.; SAWAYA, A. C. H. F. Antimicrobial and cytotoxic activity of red propolis: an alert for its safe use. **J. Appl. Microbiol.**, v. 119, p. 677-687, 2015.

MACEDO, J. L. S.; SANTOS, J. B. Complicações infecciosas em pacientes queimados. **Rev. Soc. Bras. Cir. Plást.**, v. 21, n. 2, p. 108-111, 2006.

MARCELINO, M. Y.; BORGES, F. A.; COSTA, A. F. M.; SINGULANI, J. L.; RIBEIRO, N. V.; COSTA-ORLANDI, C. B.; GARMS, B. C.; MENDES-GIANNINI, M. J. S.; HERCULANO, R. D.; FUSCO-ALMEIDA, A. M. Antifungal activity of fluconazole-loaded natural rubber latex against *Candida albicans*. **Future Microbiol.**, v. 13, n. 3, p. 359-367, 2018.

MARCUCCI, M. C.; OLIVEIRA, L. F. A. M.; GONÇALVES, C. P.; CARVALHO, C. UV-Vis spectroscopy and DPPH radical reaction for the detection of flavonoids and determination of the antioxidant potential of propolis extracts. **Rev. Eletrôn. Ciênc. Exatas**, v. 1, n. 1, p. 1-9, 2020.

MARQUELE-OLIVEIRA, F.; BARUD, H. S.; TORRES, E. C.; MACHADO, R. T. A.; CAETANO, G. F.; LEITE, M. N.; FRADE, M. A. C.; RIBEIRO, S. J. L.; BERRETTA, A. A. Development, characterization and pre-clinical trials of an innovative wound healing dressing based on propolis (EPP-AF[®])-containing self-microemulsifying formulation incorporated in biocellulose membranes. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 136, p. 570-578, 2019.

MIRANDA, M. C. R. **Desenvolvimento e estudo toxicológico em métodos alternativos dos compósitos à base de látex natural e fosfatos de cálcio para reparação óssea**. 112 f. 2018. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2018.

MIRANDA, M. C. R.; PREZOTTI, F. G.; BORGES, F. A.; BARROS, N. R.; CURY, B. S. F.; HERCULANO, R. D.; CILLI, E. M. Porosity effects of natural latex (*Hevea brasiliensis*) on release of compounds for biomedical applications. **J. Biomater. Sci. Polym. Ed.**, v. 28, n. 18, p. 2117-2130, 2017.

MONIKA, P.; CHANDRAPRABHA, M. N.; RANGARAJAN, A.; WAIKER, P. V.; MURTHY, K. N. C. Challenges in healing wound: role of complementary and alternative medicine. **Front. Nutr.**, v. 8, p. 791899, 2022.

MORISE, B. T.; CHAGAS, A. L.; BARROS, N. R.; MIRANDA, M. C. R.; BORGES, F. A.; GEMEINDER, J. L. P.; SILVA, R. G.; PAULINO, C. G.; HERCULANO, R. D.;

NORBERTO, A. M. Q. Scopolamine loaded in natural rubber latex as a future transdermal patch for sialorrhoea treatment. **Int. J. Polym. Mater. Po.**, v. 68, n. 13, p. 788-795, 2018.

MOT, A. C.; SILAGHI-DUMITRESCU, R.; SÂRBU, C. Rapid and effective evaluation of the antioxidant capacity of propolis extracts using DPPH bleaching kinetic profiles, FT-IR and UV-Vis spectroscopic data. **J. Food Compos. Anal.**, v. 24, n. 4-5, p. 516-522, 2011.

MRUÉ, F.; COUTINHO-NETTO, J.; CENEVIVA, R.; LACHAT, J. J.; THOMAZINI, J. A.; TAMBELINI, H. Evaluation of the biocompatibility of a new biomembrane. **Mater. Res.**, v. 7, n. 2, p. 277-283, 2004.

MURBACH, H. D.; OGAWA, G. J.; BORGES, F. A.; MIRANDA, M. C. R.; LOPES, R.; BARROS, N. R.; MAZALLI, A. V. G.; SILVA, R. G.; CINMAN, J. L. F.; DRAGO, B. C.; HERCULANO, R. D. Ciprofloxacin Release Using Natural Rubber Latex Membranes as Carrier. **Int. J. Biomater.**, v. 2014, 2014.

NASCIMENTO, T. G.; ALMEIDA, C. P.; CONCEIÇÃO, M. M.; SILVA, A. S.; ALMEIDA, L. M.; FREITAS, J. M. D.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B.; RIBEIRO, A. S.; SILVA, J. F.; SILVA, C. J.; BASÍLIO-JÚNIOR, I. D.; FREITAS, J. D. Caseinates loaded with Brazilian red propolis extract: preparation, protein-flavonoids interaction, antioxidant and antibacterial activities. **J. Therm. Anal. Calorim.**, p. 1-15, 2021.

NASCIMENTO, T. G.; REDONDO, G. D. P.; ABREU, C. T. A.; SILVA, V. C.; LIRA, G. M.; GRILLO, L. A. M.; CONCEIÇÃO, M. M.; FREITAS, J. D.; SOUZA, J. S.; ARAÚJO JÚNIOR, J. X.; BASÍLIO-JUNIOR, I. D. Modified release microcapsules loaded with red propolis extract obtained by spray-dryer technique. **J. Therm. Anal. Calorim.**, v. 138, n. 5, p. 3559-3569, 2019.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. **M2-A8**: performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. NCCLS, 2003.

NERI, C. F. S.; FELIS, K. C.; SANDIM, L. S. Úlceras venosas: A abordagem do enfermeiro na consulta de enfermagem. **Braz. J. Dev.**, v. 6, n. 5, p. 30682-30694, 2020.

NEVES-JUNIOR, W. F. P.; FERREIRA, M.; ALVES, M. C. O.; GRAEFF, C. F. O.; MULATO, M. COUTINHO-NETTO, J.; BERNARDES, M. S. Influence of fabrication process on the final properties of natural-rubber latex tubes for vascular prosthesis. **Braz. J. Phys.**, v. 36, n. 2b, p. 586-591, 2006.

NII, T.; KATAYAMA, Y. Biomaterial-assisted regenerative medicine. **Int. J. Mol. Sci.** v. 22, p. 8657, 2021.

NUSSBAUM, S. R.; CARTER, M. J.; FIFE, C. E.; DAVANZO, J.; HAUGHT, R.; NUSGART, M.; CARTWRIGHT, D. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds. **Value in Health**, v. 21, n. 1, p. 27-32, 2018.

OLIVEIRA, R. N.; MANCINI, M. C.; OLIVEIRA, F. C. S.; PASSOS, T. M.; QUILTY, B.; THIRÉ, R. M. S. M.; MCGUINNESS, G. B. FTIR analysis and quantification of phenols and

flavonoids of five commercially available plants extracts used in wound healing. **Matéria**, v. 21, n. 3, p. 767-779, 2016.

ONUMA, Y.; SATAKE, M.; UKENA, T.; ROUX, J.; CHANTEAU, S.; RASOLOFONIRINA, N.; RATSIMALOTO, M.; NAOKI, H.; YASUMOTO, T. Identification of putative palytoxin as the cause of clupeotoxism. **Toxicon**, v. 37, n. 1, p. 55-65, 1999.

PAIVA, M. B.; BRASIL, G. S. P.; CHAGAS, A. L. D.; MACEDO, A. P.; RAMOS, J.; ISSA, J. P. M.; GANGRADE, A.; FLORIANO, J. F.; CAETANO, G. F.; LI, B.; FARHADI, N.; MANDAL, K.; DOKMECI, M. R.; JUCAUD, V.; HERCULANO, R. D.; SHIMANO, A. C. Latex-collagen membrane: an alternative treatment for tibial bone defects. **J. Mater. Sci.**, v. 57, p. 22019-22041, 2022.

PAULINO, C. G. **Análise da expressão dos fatores de crescimento FGF, VEGF e TGF associados ao reparo dérmico estimulado pelo látex natural (*Hevea brasiliensis*) e seu efeito na taxa de pulsação em *Lumbriculus variegatus***. 2022. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2022.

PAULO, N. M.; LIMA, F. G.; SIQUEIRA JÚNIOR, J. T.; FLEURY, L. F. F.; SANT'ANA, F. J. F.; BORGES, A. C.; TELLES, T. C. Membrana de látex da seringueira (*Hevea brasiliensis*), com e sem polilissina a 0, 1% e tela de marlex na reconstrução de defeitos iatrogênicos da parede abdominal de ratos. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, n. 4, p. 305-310, 2005.

PAZIN, W. M.; MÔNACO, L. M.; SOARES, A. E. E.; MIGUEL, F. G.; BERRETTA, A. A.; ITO, A. S. Antioxidant activities of three stingless bee propolis and green propolis types. **J. Apic. Res**, v. 56, p. 40-49, 2017.

PEGORIN BRASIL, G. S.; BARROS, P. P.; MIRANDA, M. C. R.; BARROS, N. R.; JUNQUEIRA, J. C.; GOMEZ, A.; HERCULANO, R. D.; MENDONÇA, R. J. Natural latex serum: characterization and biocompatibility assessment using *Galleria mellonella* as an alternative *in vivo* model. **J. Biomater. Sci. Polym. Ed.**, v. 33, p. 705-726, 2022.

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

PICCINELLI, A. L.; LOTTI, C.; CAMPONE, L.; CUESTA-RUBIO, O.; CAMPO FERNANDEZ, M.; RASTRELLI, L. Cuban and Brazilian red propolis: botanical origin and comparative analysis by high-performance liquid chromatography–photodiode array detection/electrospray ionization tandem mass spectrometry. **J. Agric. Food Chem.**, v. 59, n. 12, p. 6484-6491, 2011.

PONTES, M. L. C. **Própolis vermelha oriunda de *Dalbergia ecastophyllum* L. Taub. (Paraíba, Brasil): avaliação da toxicidade *in vitro* e *in vivo* e da atividade sobre as bactérias de importância odontológica**. 2018. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, 2018.

REGUEIRA NETO, M. S.; TINTINO, S. R.; SILVA, A. R. P.; COSTA, M. S.; BOLIGON, A. A.; MATIAS, E. F. F.; BALBINO, V. Q.; MENEZES, I. R. A.; COUTINHO, H. D. M.

Seasonal variation of Brazilian red propolis: antibacterial activity, synergistic effect and phytochemical screening. **Food Chem. Toxicol.**, v. 107, p. 572-580, 2017.

REGUEIRA-NETO, M. S.; TINTINO, S. R.; ROLÓN, M.; CORONAL, C.; VEGA, M. C.; BALBINO, V. Q.; COUTINHO, H. D. M. Antitrypanosomal, antileishmanial and cytotoxic activities of Brazilian red propolis and plant resin of *Dalbergia ecastaphyllum* (L) Taub. **Food Chem. Toxicol.**, v. 119, p. 215-221, 2018.

REIS, J. H. O.; BARRETO, G. A.; CERQUEIRA, J. C.; ANJOS, J. P.; ANDRADE, L. N.; PADILHA, F. F.; DRUZIAN, J. I.; MACHADO, B. A. S. Evaluation of the antioxidant profile and cytotoxic activity of red propolis extracts from different regions of northeastern Brazil obtained by conventional and ultrasound-assisted extraction. **PLoS one**, v. 14, n. 7, p. e0219063, 2019.

RIGHI, A. A.; ALVES, T. R.; NEGRI, G.; MARQUES, L. M.; BREYER, H.; SALATINO, A. Brazilian red propolis: unreported substances, antioxidant and antimicrobial activities. **J. Sci. Food Agric.**, v. 91, n. 13, p. 2363-70, 2011.

ROSA, S. S. R. F.; ROSA, M. F. F.; FONSECA, M. A. M.; LUZ, G. V. S.; AVILA, C. F. D.; DOMÍNGUEZ, A. G. D.; DANTAS, A. G. D.; RICHTER, V. B. Evidence in practice of tissue healing with latex biomembrane: integrative review. **J. Diabetes Res.**, v. 2019, p. 1-17, 2019.

RYAN, A. B.; ELWESS, N. L. A new approach in examining the influence of drugs on pulsation rates in blackworms (*Lumbriculus variegatus*). **Bioscience**, v. 43, n. 2, p. 38-43, 2017.

SADER, S. L.; NETTO, J. C.; NETO, J. B.; MAZZETO, S. A.; ALVES JR, P.; VANNI, J. C.; SADER, A. A. Substituição parcial do pericárdio de cães por membrana de látex natural. **Braz. J. Cardiovasc. Surg.**, v. 15, p. 338-344, 2000.

SANTOS, C. M.; MESQUISTA, L. M. S.; BRAGA, A. R. C.; ROSSO, V. V. Red propolis as a source of antimicrobial phytochemicals: extraction using high-performance alternative solvents. **Front. Microbiol.**, v. 12, p. 1166-1178, 2021.

SANTOS, F. F.; MORAIS-URANO, R. P.; CUNHA, W. R.; ALMEIDA, S. G.; CAVALLARI, P. S. S. R.; MANUQUIAN, H. A.; PEREIRA, H. A.; FURTADO, R.; SANTOS, M. F. C.; SILVA, M. L. A. A review on the anti-inflammatory activities of Brazilian green, brown and red propolis. **J. Food Biochem.**, v. 46, p. e14350, 2022.

SANTOS, L.; HOCHHEIM, S.; BOEDER, A. M.; KROGER, A.; TOMAZZOLI, M. M.; NETO, R. D. P.; MARASCHIN, M.; GUEDES, A.; CÓRDOBA, C. M. M. Chemical characterization, antioxidant, cytotoxic and antibacterial activity of propolis extracts and isolated compounds from the Brazilian stingless bees *Melipona quadrifasciata* and *Tetragonisca angustula*. **J. Apic. Res.**, v. 56, 2017.

SANTOS, W. B.; ARAUJO, M. G. S.; SILVA, J. C.; BERNARDO, T. H. L.; BASTOS, M. L. A.; VERÍSSIMO, R. C. S. S. Microbiota infectante de feridas cirúrgicas: análise da produção científica nacional e internacional. **Rev. SOBECC**, v. 21, n. 1, p. 46-51, 2016.

SEELEY, A.; BELLAMY, C.; DAVIES, N. A.; WALLACE, M. J. *Lumbriculus variegatus*: A novel organism for *in vivo* pharmacology education. **Pharmacol. Res. Perspect.**, v. 9, p. e00853, 2021.

SEHN, E.; HERNANDES, L.; FRANCO, S. L.; GONÇALVES, C. C. M.; BAESSO, M. L. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. **Anal. Chim. Acta**, v. 635, n. 1, p. 115-120, 2009.

SEN, C. K. Human wounds and its burden: an updated compendium of estimates. **Adv. Wound Care**, v. 8, n. 2, p. 39-48, 2019.

SHARMA, O. P.; BHAT, T. K. DPPH antioxidant assay revisited. **Food Chem.**, v. 113, p. 1202-1205, 2009.

SILVA, A. J. **Preparação e caracterização de biomembranas de látex de *Hevea brasiliensis* e própolis de *Scaptotrigona polysticta* para aplicações médicas.** Dissertação (Mestrado em Ciência de Materiais) - Universidade Federal de Mato Grosso, Barra dos Garças, 2014.

SILVA, F. K. S.; COSTA-ORLANDI, C. B.; FERNANDES, M. A.; BRASIL, G. S. P.; MUSSAGY, C. U.; SCONTRI, M.; SASAKI, J. C. S.; ABREU, A. P. S.; GUERRA, N. B.; FLORIANO, J. F.; MENDONÇA, R. J.; CAETANO, G. F.; FARHADI, N.; GÓMEZ, A.; HUANG, S.; FARIAS, A. M.; PRIMO, F. L.; LI, B.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; DOKMECI, M. R.; JACAUD, V.; MENDES-GIANNINI, M. J. S.; CARDOSO, M. R.; HERCULANO, R. D. Biocompatible anti-aging face mask prepared with curcumin and natural rubber with antioxidant properties. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 242, p. 124778, 2023.

SILVA, F. R. G.; MATIAS, T. M. S.; SOUZA, L. I. O.; MATOS-ROCHA, T. J.; FONSECA, S. A.; MOUSINHO, K. C.; SANTOS, A. F. Phytochemical screening and *in vitro* antibacterial, antifungal, antioxidant and antitumor activities of the red propolis Alagoas. **Braz. J. Biol.**, v. 79, n. 3, p. 452-459, 2019.

SILVA, J. A.; APOLINÁRIO, A. C.; SOUZA, M. S. R.; DAMASCENO, B. P. G. L.; MADEIROS, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 31, n. 3, p. 125-131, 2010.

SILVA, T. V.; BARROS, N. R.; COSTA-ORLANDI, C. B.; TANAKA, J. L.; MORO, L. G.; PEGORIN, G. S.; OLIVEIRA, K. S. M.; MENDES-GIANINNI, M. J. S.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; HERCULANO, R. D. Voriconazole-natural latex dressings for treating infected *Candida* spp. skin ulcers. **Future Microbiol.**, v. 15, n. 15, p. 1439-1452, 2020.

SILVA, V. C.; SILVA, A. M. G. S.; BASÍLIO, J. A. D.; XAVIER, J. A.; NASCIMENTO, T. G.; NAAL, R. M. Z. G.; DEL LAMA, M. P.; LEONELO, L. A. D.; MERGULHÃO, N. L. O. N.; MARANHÃO, F. C. A.; SILVA, D. M. W.; OWEN, R.; DUARTE, I. F. B.; BULHÕES, L. C. G.; BASÍLIO JR, I. D.; GOULART, M. O. F. New insights for red propolis of Alagoas - chemical constituents, topical membrane formulations and their physicochemical and biological properties. **Molecules**, v. 25, n. 24, p. 5811-5834, 2020.

STAAK JÚNIOR, M. C.; COLCHON, P. H.; PORTES, A. G.; MEZADRI, T. J.; TAMES, D. R.; ANDRADE, S. F. Histological evaluation on Brazilian green propolis effect in tissue repair of Wistar rats cutaneous wounds. **Lat. Am. J. Pharm.**, v. 30, n. 2, p. 383-, 2011.

SUMPIO, B. E. Contemporary evaluation and management of the diabetic foot. **Scientifica**, p. 17, 2012.

SWANSON, T.; KEAST, D.; COOPER, R.; BLACK, J.; ANGEL, D.; SCHULTZ, G.; CARVILLE, K.; FLETCHER, J. Ten top tips: identification of wound infection in a chronic wound. **Wounds Int.**, v. 6, n. 2, p. 22-27, 2015.

TANAKA, J. L.; COSTA-ORLANDI, C. B.; BURD, B. S.; PEGORIN, G. S.; SILVA, T. V.; GUERRA, N. B.; MENDES-GIANNINI, M. J. S.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; HERCULANO, R. D.; BARROS, N. R. Natural rubber dressing loaded with silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds infected with *Candida* spp. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 189, p. 597-606, 2021.

TAZAWA, S.; ARAI, Y.; HOTTA, S.; MITSUI, T.; NOZAKI, H. ICHIARA, K. **Nat. Prod. Commun.**, v. 11, p. 201-205, 2016.

TEIXEIRA, E. W.; MESSAGE, D.; NEGRI, G.; SALATINO, A.; STRINGHETA, P. C. Seasonal variation, chemical composition and antioxidant activity of Brazilian propolis samples. **Evid. Based Complement. Alternat. Med.**, v. 7, n. 3, p. 307-315, 2008.

TELES, F.; SILVA, T. M.; CRUZ JÚNIOR, F. P.; HONORATO, V. H.; COSTA, H. O.; BARBOSA, A. P. F.; OLIVEIRA, S. G.; PORFÍRIO, Z.; LIBÓRIO, A. B.; BORGES, R. L.; FANELLI, C. Brazilian red propolis attenuates hypertension and renal damage in 5/6 renal ablation model. **PloS one**, 2015.

WANG, Y.; WANG, H-S. Bisphenol A affects the pulse rate of *Lumbriculus variegatus* via an estrogenic mechanism. **Comp. Biochem. Physiol. C**, v. 248, p. 109105, 2021.

WHITE-CHU, E. F.; CONNER-KERR, T. A. Overview of guidelines for the prevention and treatment of venous leg ulcers: a US perspective. **J. Multidiscip. Healthc.**, v. 7, p. 111-117, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Burns. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/burns>. Acesso em: 20 jul. 2021.

WOŹNIAK, M.; MRÓWCZYŃSKA, L.; WAŚKIEWICZ, A.; ROGOZIŃSKI, T.; RATAJCZAK, I. Phenolic profile and antioxidant activity of propolis extracts from Poland. **Nat. Prod. Commun.**, v. 14, p. 1934578X19849777, 2019.

ZANCANELA, D. C.; FUNARI, C. S.; HERCULANO, R. D.; MELLO, V. M.; RODRIGUES, C. M.; BORGES, F. A.; BARROS, N. R.; MARCOS, C. M.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; GUASTALDI, A. C. Natural rubber latex membranes incorporated with three different types of propolis: Physical-chemistry and antimicrobial behaviours. **Mater. Sci. Eng. C**, v. 97, p. 576-582, 2019.

ZANCANELA, D. C.; HERCULANO, R. D.; FUNARI, C. S.; MARCOS, C. M.; FUSCO-ALMEIDA, A. M.; GUASTALDI, A. C. Physical, chemical and antimicrobial implications of

the association of propolis with a natural rubber latex membrane. **Mat. Lett.**, v. 209, p. 39-42, 2017.

ZHAO, X.; SUN, X.; YILDIRIMER, L.; LANG, Q.; LIN, Z. Y. W.; ZHENG, R.; ZHANG, Y.; CUI, W.; ANNABI, N.; KHADEMHOSEINI, A. Cell infiltrative hydrogel fibrous scaffolds for accelerated wound healing. **Acta Biomater.**, v. 49, p. 66-77, 2017.