

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS

FACULDADE DE NUTRIÇÃO

MESTRADO EM NUTRIÇÃO



***EFEITOS DA PRÓPOLIS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS E
NO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA***

YALLI DA SILVA LEITE LESSA

MACEIÓ – 2022

YALLI DA SILVA LEITE LESSA

***EFEITOS DA PRÓPOLIS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS E
NO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA***

Dissertação apresentada à Faculdade de
Nutrição da Universidade Federal de Alagoas
como requisito à obtenção do título de Mestre
em Nutrição.

Orientador: Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento

Instituto de Ciências Farmacêuticas

Universidade Federal de Alagoas

Co-Orientadora: Profa. Dra. Monica Lopes de Assunção

Faculdade de Nutrição

Universidade Federal de Alagoas

MACEIÓ – 2022

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

L638e Lessa, Yalli da Silva Leite.
Efeitos da própolis na cicatrização de feridas e no diabetes mellitus : uma revisão integrativa da literatura / Yalli da Silva Leite Lessa. – Maceió, 2022.
74 f. : il.

Orientadora: Ticiano Gomes do Nascimento.
Co-orientadora: Monica Lopes de Assunção.
Dissertação (Mestrado em Nutrição) – Universidade Federal de Alagoas.
Faculdade de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Nutrição. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 69-74.

1. Ferimentos e lesões. 2. Própolis. 3. Apiterapia. 4. Diabetes mellitus. I.
Título.

CDU: 613.2:616.379-008.64

**MESTRADO EM NUTRIÇÃO
FACULDADE DE NUTRIÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS**



Campus A. C. Simões
BR 104, km 14, Tabuleiro dos Martins
Maceió-AL 57072-970
Fone/fax: 82 3214-1160

**PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO
“EFEITOS DA PRÓPOLIS NA CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS
E NO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO
INTEGRATIVA DA LITERATURA”**

por

YALLI DA SILVA LEITE LESSA

A Banca Examinadora, reunida aos 21/12/2022, considera a candidata

Documento assinado digitalmente



TICIANO GOMES DO NASCIMENTO
Data: 21/12/2022 11:47:14-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

APROVADA

Documento assinado digitalmente



ISABEL CRISTINA CELERINO DE MORAES PC
Data: 22/12/2022 15:00:56-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Alagoas
(Orientador)

Documento assinado digitalmente



JOSE MARCOS DOS SANTOS OLIVEIRA
Data: 21/12/2022 14:32:48-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof^ª Dr^ª Isabel Cristina Celerino de Moraes Porto
Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

Documento assinado digitalmente



VALTER ALVINO DA SILVA
Data: 21/12/2022 13:55:43-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. José Marcos dos Santos Oliveira
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

Prof. Dr. Valter Alvino da Silva
Instituto de Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Alagoas
(Examinador)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente, à Deus, pois sem Ele eu não teria ingressado no mestrado e chegado até aqui. Obrigada Deus, por estar sempre ao meu lado, principalmente naqueles momentos em que pensei que não suportaria. Gratidão Senhor, por nunca me abandonar e por abençoar tanto a minha vida.

Aos meus pais, Cerise e Luciano, que sempre me apoiaram em tudo e contribuíram para os meus estudos com muito esforço e dedicação. Sem vocês eu não conseguiria! Amo vocês!

À minha irmã, Yanna Lessa, que mesmo distante sempre esteve presente demonstrando apoio e felicidade as minhas conquistas. Obrigada, minha irmã. Te amo!

Ao meu querido esposo, Christian Dantas, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos, me dando força e apoio para seguir em frente nessa jornada difícil e importante da minha vida. Obrigada, meu amor. Te amo!

À minha amiga especial, Thainá Lessa, que foi muito importante nessa jornada desde o início, se dispôs a contribuir com seu conhecimento e palavras de incentivo, muito obrigada.

Ao meu orientador, Dr. Ticiano Gomes, minha coorientadora, Dra. Monica Assunção e aos mestres do Programa de Pós-graduação em Nutrição por todos os ensinamentos.

Aos meus colegas de turma, onde pude dividir as minhas angústias e alegrias dessa jornada. Obrigada, vocês tornaram tudo mais leve.

Agradeço, com muito amor, à todos!

RESUMO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura dividida em dois artigos que tem como objetivo analisar os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos dos efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas e no Diabetes Mellitus. Os dados foram selecionados por meio de busca por um pesquisador, nas seguintes bases de dados científicas: Web of Science, Pubmed Central, Scielo e Google Scholar. Foi realizada com filtros de busca avançada, no idioma inglês, utilizando como termo principal “Propolis”, associado através do operador booleano “AND” aos seguintes termos: a) “healing”; b) “cicatrization”; e “Propolis”, associado ao seguinte termo: “diabetes”. No primeiro artigo foram identificados 146 estudos, constituindo a amostra com 40 estudos. Dos 40 (100%) estudos analisados, 13 (32,5%) eram estudos *in vitro* e 27 (67,5%) estudos pré-clínicos e clínicos. Já no segundo artigo foram identificados 280 estudos, constituindo a amostra com 30 estudos, onde 22 (73,3%) eram estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* e 8 (26,7%) estudos clínicos. Os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos analisados dão destaque as propriedades antimicrobiana e antioxidante da própolis, que pode auxiliar no processo de cicatrização de feridas, inclusive de feridas diabéticas. Além de originar a migração e proliferação de fibroblastos na área do ferimento. Os estudos *in vivo* ainda evidenciam sobre sua propriedade anti-inflamatória e autolítica. Os estudos do segundo artigo reúnem análises *in vitro* e modelos animais *in vivo* que mostram que a administração de própolis demonstrou redução nos níveis de glicose sanguínea e restauração da insulinemia, alta atividade antioxidante, redução dos danos hepáticos e renais, e melhora do perfil lipídico. Os estudos clínicos fornecem evidências dos efeitos da própolis no metabolismo da glicose, principalmente no controle glicêmico, assim como melhora do perfil lipídico e estresse oxidativo, através da ação hipolipidêmica e antioxidante da própolis. Esta dissertação possibilitou conhecer os efeitos terapêuticos da própolis no processo de cicatrização de feridas e no Diabetes Mellitus, demonstrando que este produto apícola é uma alternativa terapêutica de fonte natural que desempenha um papel importante no processo cicatricial e no tratamento do diabetes. Vale ressaltar, que as atividades terapêuticas da própolis dependem não só da sua composição química, como também do tipo de própolis utilizado, dosagem e tempo de estudo. Diante da falta de padronização na dosagem da própolis utilizada e tempo de estudo, sugere-se que mais estudos clínicos são necessários.

Palavras-chave: Ferimentos e lesões. Própolis. Apiterapia. Diabetes.

ABSTRACT

This is an integrative literature review divided into two articles that aims to analyze in vitro, preclinical and clinical studies of the effects of propolis on the wound healing process and on Diabetes Mellitus. Data were selected through a search by a researcher in the following scientific databases: Web of Science, Pubmed Central, Scielo and Google Scholar. It was carried out with advanced search filters, in the English language, using “Propolis” as the main term, associated through the Boolean operator “AND” to the following terms: a) “healing”; b) “healing”; and “Propolis”, associated with the following term: “diabetes”. In the first article, 146 studies were identified, constituting the sample with 40 studies. Of the 40 (100%) studies analyzed, 13 (32.5%) were in vitro studies and 27 (67.5%) were preclinical and clinical studies. In the second article, 280 studies were identified, constituting the sample with 30 studies, where 22 (73.3%) were in vivo and in vitro preclinical studies and 8 (26.7%) clinical studies. The in vitro, preclinical and clinical studies analyzed highlight the antimicrobial and antioxidant properties of propolis, which can help in the healing process of wounds, including diabetic wounds. In addition to originating the migration and proliferation of fibroblasts in the wound area. In vivo studies also show evidence of its anti-inflammatory and autolytic properties. The studies in the second article bring together in vitro analyzes and in vivo animal models that show that the administration of propolis demonstrated a reduction in blood glucose levels and restoration of insulinemia, high antioxidant activity, reduction of liver and kidney damage, and improvement of the lipid profile. Clinical studies provide evidence of the effects of propolis on glucose metabolism, mainly on glycemic control, as well as improvement of the lipid profile and oxidative stress, through the hypolipidemic and antioxidant action of propolis. This dissertation made it possible to know the therapeutic effects of propolis in the wound healing process and in Diabetes Mellitus, demonstrating that this bee product is a therapeutic alternative from a natural source that plays an important role in the healing process and in the treatment of diabetes. It is noteworthy that the therapeutic activities of propolis depend not only on its chemical composition, but also on the type of propolis used, dosage and time of study. Given the lack of standardization in the dosage of propolis used and study time, it is suggested that more clinical studies are needed.

Keywords: Wounds and injuries. Propolis. Apitherapy. Diabetes.

LISTA DE FIGURAS

Página

1º artigo: Efeitos da Própolis no Processo de Cicatrização de Feridas: uma revisão integrativa da literatura

Figura 1 Alterações macroscópicas em feridas excisionais de pele de camundongos durante o fechamento da ferida nos grupos controle e P100..... 36

Figura 2 Imagem representativa da contração de uma úlcera de pé diabético tratado com própolis a 3%..... 40

2º artigo: Efeitos da Própolis no Diabetes Mellitus: uma revisão integrativa da literatura

Figura 3 Efeito do extrato etanólico de própolis Nigeriana sobre a glicemia..... 56

Figura 4 Alterações na glicemia em ratos controle (CO), diabetes mellitus (DM), veículo diabético (DV) e diabetes mellitus tratado com extrato etanólico de própolis 100 e 200mg/kg (DP100, DP200)..... 57

Figura 5 As mudanças não ajustadas em (a) níveis de malondialdeído (MDA), (b) superóxido dismutase (SOD), (c) glutathione peroxidase (GPx) e (d) poder antioxidante redutor de ferro (FRAP) do tecido renal no grupo controle (CO), grupos diabetes mellitus (DM) e veículo diabético (DV) e ratos tratados para diabetes mellitus com extrato etanólico de própolis 100 e 200 mg/kg (DP100, DP200)..... 57

LISTA DE TABELAS

1º artigo: Efeitos da Própolis no Processo de Cicatrização de Feridas: uma revisão integrativa da literatura

Tabela 1 Efeitos antimicrobianos, antioxidantes e cicatrizantes da própolis no processo de reparação de feridas através de tratamentos terapêuticos alternativos e sua composição química em estudos *in vitro*..... 16

Tabela 2 Efeitos antimicrobianos, antioxidantes, anti-inflamatórios e cicatrizantes da própolis no processo de reparação de feridas em estudos *in vivo* com animais e com seres humanos... 25

2º artigo: Efeitos da Própolis no Diabetes Mellitus: uma revisão integrativa da literatura

Tabela 3 Estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) que investigaram os efeitos da própolis em diabetes mellitus..... 48

Tabela 4 Estudos clínicos que investigaram os efeitos da própolis em diabetes mellitus..... 55

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	11
2 COLETÂNEA DE ARTIGOS	13
1º ARTIGO	13
EFEITOS DA PRÓPOLIS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.....	13
RESUMO	14
1 INTRODUÇÃO	15
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO	15
1.2 PERGUNTA NORTEADORA DO ESTUDO	16
1.3 HIPÓTESE DO ESTUDO	16
1.4 JUSTIFICATIVA	16
1.5 OBJETIVOS	16
1.5.1 Objetivo geral	16
1.5.2 Objetivos específicos	16
2 METODOLOGIA	18
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	19
3.1 CAPÍTULO 1: ESTUDOS <i>IN VITRO</i> DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS NO PROCESSO CICATRICIAL	19
3.2 CAPÍTULO 2: ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS	28
4 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS	42
2º ARTIGO	46
EFEITOS DA PRÓPOLIS NO DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA	46
RESUMO	47
1 INTRODUÇÃO	48
1.1 PROBLEMATIZAÇÃO	48
1.2 PERGUNTA NORTEADORA DO ESTUDO	49
1.3 HIPÓTESE DO ESTUDO	49
1.4 JUSTIFICATIVA	49
1.5 OBJETIVOS	49
1.5.1 Objetivo geral	49
1.5.2 Objetivos específicos	49

2 METODOLOGIA	51
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
3.1 CAPÍTULO 1: ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS (<i>IN VITRO</i> E <i>IN VIVO</i>) DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS NO DIABETES MELLITUS	52
3.2 CAPÍTULO 2: ESTUDOS CLÍNICOS DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS NO DIABETES MELLITUS	59
4 CONCLUSÃO	62
REFERÊNCIAS	63
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	66
4 REFERÊNCIAS	68

Os produtos apícolas são conhecidos e utilizados desde a antiguidade na área de medicina popular, como por exemplo, a própolis que vem sendo utilizada para este fim há muitos séculos, por ser um produto natural com uma vasta gama de propriedades biológicas, como: antioxidante, antimicrobiana, cicatrizante, anti-inflamatório, antiviral, anticarcinogênico, antifúngico e hipoglicemiante. Os estudos mostram seu papel benéfico no processo de cicatrização de feridas, agindo desde a melhora do processo inflamatório até a fase de remodelação, onde ocorre o fechamento da ferida. Assim como, revela que este produto apícola tem sido amplamente estudado como terapêuticas complementares e alternativas em doenças metabólicas como o Diabetes Mellitus (KOCOT et al., 2018; PERŠURIĆ; PAVELIĆ, 2021; RIVERA-YAÑEZ et al., 2021; STOJKO et al., 2020; SYAIFIE et al., 2022).

De acordo com a literatura, a própolis pode reduzir o tempo de cicatrização de feridas devido a sua alta atividade antioxidante, combatendo os radicais livres presentes na área do ferimento; atividade antimicrobiana, impedindo as infecções secundárias que podem surgir devido ao ambiente estar exposto, o que pode prolongar ainda mais o processo de cicatrização; e a capacidade cicatrizante, onde ela promove o reparo das células que são necessárias para o processo de fechamento de feridas (ESKANDARINIA et al., 2020a; KHORASANI; JARRAHI, M.; JARRAHI, A., 2016; PERŠURIĆ; PAVELIĆ, 2021; STOJKO et al., 2020).

Recomenda-se para o tratamento adequado do Diabetes Mellitus uma mudança no estilo de vida, reeducação alimentar e prática regular de exercício físico, e o tratamento medicamentoso com substâncias hipoglicemiantes. Porém, o seu uso a longo prazo pode causar muitos efeitos adversos. Dessa forma, com o intuito de reduzir o uso excessivo dessas substâncias, pode ser interessante ter alternativas terapêuticas naturais eficazes, como exemplo da própolis, capazes de auxiliar no diabetes, controlando os níveis glicêmicos e prevenindo o aparecimento de suas complicações (KARIMIAN et al., 2019; SYAIFIE et al., 2022).

Esta dissertação buscou realizar dois artigos de revisão integrativa da literatura com o objetivo de analisar os estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos em humanos, relacionados aos efeitos terapêuticos da própolis na cicatrização de feridas e no Diabetes Mellitus.

2 COLETÂNEA DE ARTIGOS:

1º ARTIGO

LESSA, YSL; NASCIMENTO, TG; ASSUNÇÃO, ML. EFEITOS DA PRÓPOLIS NO
PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA
LITERATURA.

Revista que será submetido: Revista Rodriguésia. Qualis B1.

RESUMO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que tem como objetivo analisar os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos dos efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas. Os dados foram selecionados por meio de busca por um pesquisador, nas seguintes bases de dados científicos: Web of Science, Pubmed Central e Scielo, no período de outubro a dezembro de 2021. A busca foi realizada com filtros de busca avançada, no idioma inglês, utilizando como termo principal “Propolis”, associado através do operador booleano “AND” aos seguintes termos: a) “healing”; b) “cicatrization”. Foram identificados 146 estudos, constituindo a amostra com 40 estudos que atenderam aos critérios de inclusão dessa pesquisa. Dos 40 (100%) estudos analisados, 13 (32,5%) eram estudos *in vitro* e 27 (67,5%) estudos pré-clínicos e clínicos em animais e humanos. Com isso, foi produzido 02 capítulos, dividido da seguinte forma: 1) estudos *in vitro* dos efeitos da própolis no processo cicatricial; 2) estudos pré-clínicos e clínicos do uso da própolis no processo de cicatrização de feridas. Os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos analisados dão destaque as propriedades antimicrobiana e antioxidante da própolis, que pode auxiliar no processo de cicatrização de feridas, inclusive de feridas diabéticas. Além de originar a migração e proliferação de fibroblastos na área do ferimento, contribuindo para a cura da ferida. Os estudos *in vivo* ainda evidenciam sobre sua propriedade anti-inflamatória e autolítica. Essas atividades terapêuticas podem ser atribuídas ao sinergismo entre flavonoides e uma mistura de compostos fenólicos presentes na própolis. Pode-se concluir que tanto os estudos *in vitro* como *in vivo* relacionados a utilização da própolis como terapia alternativa na cicatrização de feridas de diversas etiologias, incluindo feridas diabéticas de difícil tratamento, demonstrou resultados positivos. Entretanto, as atividades terapêuticas da própolis dependem não só da sua composição química, mas também do tipo de própolis utilizado, forma de extração, dosagem e tempo de estudo. Dessa forma, sugere-se que mais estudos são necessários, principalmente estudos clínicos realizados em humanos, com uma padronização na dosagem da própolis utilizada e tempo de estudo, para aumentar as evidências científicas, e assim auxiliar em terapêuticas alternativas a portadores de feridas, assegurando-lhes melhores resultados e qualidade de vida.

Palavras-chave: Ferimentos e lesões. Própolis. Apiterapia. Cicatrização.

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

A própolis é um produto apiterápico, pois é originária das abelhas *Apis mellifera*, utilizada por elas para a restauração e proteção de colmeias contra microorganismos, e desde a antiguidade é conhecida por suas propriedades terapêuticas, sendo utilizada como agente imunizante, antioxidante, antimicrobiano, anti-inflamatório, antiviral, anticariogênico, anticarcinogênico, antifúngico e cicatrizante. Peršurić e Pavelić (2021) relataram que este produto apícola é rico em mais de 300 compostos bioativos como, vitaminas, chalconas, polifenóis e terpenóides (ALENCAR et al., 2007; EKEUKU; CHIN, 2021; SAWAYA; CUNHA; MARCUCCI, 2011).

Entretanto, a composição química da própolis pode variar de acordo com sua região geográfica e vegetal, depende da flora da região, locais e épocas de coleta, tipo de coletores e das características genéticas das abelhas. Porém, segundo Groot (2013) a própolis não processada é tipicamente composta por 50% de resina e bálsamo vegetal; 5% de ceras, especialmente cera de abelha; 5 a 10% de óleos aromáticos; 5% de pólen; elementos essenciais como, potássio, magnésio, zinco, cálcio, ferro, cobre, manganês e níquel; e vitaminas. Ela está disponível no mercado como suplemento alimentar e biocosméticos, comercializados de diversas formas, como cápsulas, comprimidos, xaropes, sprays, pastilhas, cremes e pomadas. Assim como também pode ser utilizada como aditivo alimentar na função de conservação do alimento e também para conferir sabor (AINI; ADININGRAT, 2020; GROOT, 2013; SILVA et al., 2019).

Há alguns anos, demonstra-se um grande interesse por produtos naturais na medicina popular e a própolis vem sendo utilizada para este fim há muitos séculos. Além de possuir uma vasta gama de propriedades biológicas, ela tem papel benéfico no processo de cicatrização de feridas devido a sua atividade antioxidante; atividade antimicrobiana, impedindo a gênese de biofilme e infecções secundárias; e a capacidade de reparo das células necessárias para o processo de fechamento de feridas (PERŠURIC; PAVELIĆ, 2021; STOJKO et al., 2020).

A pele funciona como protetora do corpo com relação ao ambiente externo, tem como funções principais a proteção, regulação e percepção sensorial. Quando há uma lesão na pele, como resposta primária, através de um mecanismo complexo e fisiológico se inicia a reparação da lesão, que é dividida em três fases: inflamatória, que prepara a ferida para a cicatrização, removendo restos celulares e tecidos desvitalizados; fase proliferativa ou fibroblástica, que se

trata do início da regeneração da epiderme e o processo de contração da ferida; e fase de remodelação, que é a formação de cicatriz. O ambiente exposto, pode predispor a infecções secundárias por bactérias e fungos, podendo prolongar o processo de cicatrização. Dessa forma, pode haver a necessidade da presença de um agente antimicrobiano durante a reparação da lesão. Eskandarinia et al. (2019) destacaram em seu estudo um alto teor de agentes presentes na própolis com significativa atividade antimicrobiana como, os flavonoides, acelerando o processo cicatricial (ABU-SEIDA et al., 2015; BARROSO et al., 2011; BAYRAMI et al., 2020; ESKANDARINIA et al., 2020a; KHORASANI; JARRAHI, M.; JARRAHI, A., 2016; KHORASGANI; KARIMI; NAZEM, 2010; MARTINI; MAHENDRA, 2019; MOURA et al., 2011; PICOLOTTO et al., 2019; SEHN et al., 2009; TEMIZ et al., 2008).

Com isso, foi realizado um estudo de revisão da literatura com a finalidade de analisar os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos dos efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas.

1.2 PERGUNTA NORTEADORA DO ESTUDO

Quais os efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas?

1.3 HIPÓTESE DO ESTUDO

A própolis é uma alternativa terapêutica no processo de cicatrização de feridas.

1.4 JUSTIFICATIVA

Considerando que o processo de cicatrização de feridas é complexo e por vezes pode haver a necessidade de agentes com capacidade cicatrizante eficaz para auxiliar na reparação da lesão e assegurar o fechamento da ferida, de acordo com o crescente interesse por produtos naturais na medicina popular, e diante do exposto na literatura com relação às propriedades biológicas da própolis, pretende-se analisar os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos dos efeitos da própolis no processo cicatricial, através de um estudo de revisão integrativa da literatura.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo geral

Analisar os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos dos efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas, através de um estudo de revisão integrativa da literatura.

1.5.2 Objetivos específicos

- Identificar os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos relacionados aos efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas;
- Analisar os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos identificados;
- Explanar os efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que tem como objetivo analisar os estudos *in vitro*, pré-clínicos e clínicos dos efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas. A elaboração desta revisão utiliza como pergunta norteadora a seguinte questão: Quais os efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas?

Para melhor embasamento científico e construção teórica da pesquisa, os dados foram selecionados por meio de busca por um pesquisador, nas seguintes bases de dados científicos: Web of Science, Pubmed Central e Scielo, no período de outubro a dezembro de 2021. A busca foi realizada com filtros de busca avançada, no idioma inglês, utilizando como termo principal “Propolis”, associado através do operador booleano “AND” aos seguintes termos: a) “healing”; b) “cicatrization”.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: a) estudos *in vitro* sem limitação de tempo e sem distinção do tipo e região da própolis e b) estudos pré-clínicos e clínicos sem limitação de tempo e sem distinção do tipo e região da própolis. Os critérios de exclusão dos dados científicos foram: a) artigos repetidos e b) artigos fora do contexto do estudo. Os resumos de artigos cujo conteúdo possibilitasse sua exclusão por estar fora do contexto do estudo não tiveram o texto completo selecionado para leitura. Já os que ultrapassaram esse processo de seleção foram submetidos à leitura na íntegra e à sistematização dos resultados.

Espera-se como desfecho desta pesquisa, comprovar os efeitos benéficos da própolis no processo de cicatrização de feridas através da celeridade na redução da lesão tecidual, migração e proliferação de fibroblastos na área da ferida, eliminação de espécies reativas de oxigênio, redução do crescimento bacteriano e diminuição da inflamação.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 146 estudos, constituindo a amostra com 40 estudos que atenderam aos critérios de inclusão dessa pesquisa. Dos 40 (100%) estudos analisados, 13 (32,5%) eram estudos *in vitro* e 27 (67,5%) estudos pré-clínicos e clínicos em animais e humanos. Com isso, foi produzido 02 capítulos, dividido da seguinte forma: 1) estudos *in vitro* dos efeitos da própolis no processo cicatricial; 2) estudos pré-clínicos e clínicos dos efeitos da própolis no processo de cicatrização de feridas.

3.1 CAPÍTULO 1: ESTUDOS *IN VITRO* DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS NO PROCESSO CICATRICAL

Dos 13 (32,5%) estudos identificados como *in vitro*, 8 (61,5%) abordam sobre tratamentos terapêuticos alternativos para cicatrização de feridas associando ou não a própolis com outros tipos de fármacos, e 5 (38,5%) abordam sobre composição química e propriedades biológicas da própolis de regiões diversas no processo de cicatrização de feridas.

De acordo com a Tabela 1, os estudos que abordam o tratamento de cicatrização de feridas utilizando própolis associada ou não a outros fármacos, mostram a importância da presença da própolis como tratamento terapêutico alternativo no processo cicatricial devido, principalmente, a sua atividade antimicrobiana e antioxidante. Os artigos confirmam a ação inibitória da própolis sobre bactérias e fungos comuns de infecção de feridas. Embora as atividades biológicas da própolis dependa da sua composição química, os flavonoides são indicados na literatura como os principais compostos responsáveis por essas atividades biológicas. Porém, sua concentração pode variar de acordo com a região geográfica e vegetal da própolis coletada (ESKANDARINIA et al., 2020a; FINGER et al., 2013; HUANBUTTA; SITTIKIYOTHIN; SANGNIM, 2020; KHOSHNEVISAN et al., 2019).

Tabela 1. Efeitos antimicrobianos, antioxidantes e cicatrizantes da própolis no processo de reparação de feridas através de tratamentos terapêuticos alternativos e sua composição química em estudos *in vitro*.

Autores	Desenho do estudo	Resultados
Finger et al., 2013.	Materiais: 50g de própolis extraídos com 500 mL de óleo de canola: extrato seco de própolis extraído com óleo. Amostra (ODEP): 6 frações rotuladas como OLSx1 a OLSx6.	As frações e subfrações ↑ atividade fungicida contra as cepas de <i>C. albicans</i> ; Constituintes antifúngicos encontrados: ácido 3,4-

	<p>6 cepas de <i>Candida</i>: uma cepa ATCC40175 de <i>Candida albicans</i> e cinco cepas de <i>Candida albicans</i> (PT1-5).</p> <p>Método: OLSx4 foi escolhido para purificação adicional, foi realizado Fracionamento por (HPLC) para produzir seis subfrações (OLSx4-F1 a OLSx4-F6). Flavonoides no ODEP foram quantificados por (HPLC).</p>	<p>diidroxil-5-prenil-cinâmico; dihidrokaempferida; Ácido 3-prenil-4-hidroxicinâmico; Ácido (E)-3-{4-hidroxi-3-[(E)-4-(2,3-diidrocinaoiloxi)-3-metil-2-butenil]-5-prenil-fenil}-2-propenóico; isosacuranetina e caempferida.</p>
Voss et al., 2018.	<p>Materiais: Celulose (Cel); Poliálcool vinílico (PVA); Vitamina C; Própolis brasileira. Amostras: Cel-PVA, Cel-PVA / VitC, Cel-PVA / Prop e Cel-PVA / VitC / Prop.</p> <p>Método: A atividade antibacteriana foi testada usando o método de pour plate, <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922), <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538).</p>	<p>As amostras contendo VitC e Prop. apresentaram atividade antimicrobiana contra <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922) e <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 6538).</p>
Khoshnevisan et al., 2019.	<p>Materiais: Própolis extraída com etanol 70%; Acetato de celulose (CA), policaprolactona (PCL). Ácido acético (AA) e Acetona (Ace) foram utilizados como solventes.</p> <p>Método: 7 [] diferentes de CA e CA / PCL foram preparadas e as NFs obtidas foram avaliadas. A avaliação antioxidante realizada através do ensaio de eliminação de radicais DPPH. A atividade antibacteriana foi testada por concentração inibitória mínima (MIC) contra (<i>S. aureus</i> ATCC 25923 e <i>S. epidermidis</i> ATCC 12228) e (<i>E. coli</i> ATCC 25922 e <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853).</p>	<p>CA/PCL boa absorção de própolis na superfície;</p> <p>Própolis bruta e própolis-CA/PCL ↑ capacidade de sequestro de DPPH; Placebo CA/PCL ↓ atividade antioxidante;</p> <p>Própolis e própolis-CA/PCL ↑ atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i>, ↓ atividade contra as bactérias gram-negativas; Placebo CA/PCL não inibiram as bactérias testadas.</p>
Eskandarinia et al., 2019.	<p>Materiais: amido de milho (CS); Ácido hialurônico (HA); própolis extraída com etanol 70% (EEP).</p>	<p>CS/HA/EEP ↑ atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i>, <i>S. epidermidis</i> e <i>E. coli</i>;</p>

	<p>Método: o EEP foi avaliado por GC-MS. Experimentos antibacterianos <i>in vitro</i> pelo método de difusão em disco, testou-se <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC25925), <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922) e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853). A biocompatibilidade <i>in vitro</i> foi avaliada com células de fibroblastos murinos L929.</p>	<p>Nenhum curativo inibiu as cepas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>;</p> <p>CS/HA/EEP ↑ teor de flavonoides;</p> <p>Não exibiu citotoxicidade para os fibroblastos murinos.</p>
Baygar, T., 2020.	<p>Materiais: própolis extraída com metanol incorporadas em suturas de seda 4.0.</p> <p>Método: A biossíntese de nanopartículas de prata (bioAgNP) foi realizada pelo método de síntese verde previamente publicado. Atividade antibacteriana foi determinada contra <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 e <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923, usando o método de placa de ágar padrão. Ensaio de raspagem <i>in vitro</i> para avaliar o efeito de cicatrização de feridas das suturas usando fibroblastos 3T3.</p>	<p>bioAgNP-própolis ↑ atividade antibacteriana contra as cepas testadas;</p> <p>Migração e proliferação de fibroblastos na área da ferida.</p>
Eskandarinia et al., 2020a.	<p>Materiais: Poliuretano (PU); HA; EEP.</p> <p>Método: Experimentos antibacterianos foram realizados por difusão em disco, testou-se <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923) e <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922). A biocompatibilidade <i>in vitro</i> foi avaliada com células de fibroblastos murinos L929.</p>	<p>PU-HA/ EEP ↑ atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>;</p> <p>Liberação de flavonoides, ácidos aromáticos e seus ésteres;</p> <p>Não exibiu citotoxicidade para os fibroblastos murinos.</p>
Eskandarinia et al., 2020b.	<p>Materiais: Poliuretano (PU) / EEP; policaprolactona (PCL)/ gelatina tipo A (Gel).</p> <p>Método: A atividade antibacteriana da membrana PU/EEP (camada superior) foi analisada por teste de zona de inibição (ZOI), testou-se</p>	<p>PU/ EEP ↑ atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i>; ↓ atividade antibacteriana contra <i>S. Epidermidis</i>;</p> <p>PU/ EEP não apresentou ZOI contra <i>P. aeruginosas</i> e <i>K. pneumoniae</i>.</p>

	<p><i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923), <i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC25925), <i>Escherichia coli</i> (ATCC25922), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC27853), e <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 27553).</p>	<p>PCL/Gel-PU/ EEP efeito pró-proliferativo nas células de fibroblastos.</p>
<p>Huanbutta; Sittikijyothin; Sangnim, 2020.</p>	<p>Materiais: Gomas de tamarindo modificada; extrato de própolis; PEG400; Glicerina.</p> <p>Método: (MIC) do extrato de própolis foi determinada usando a técnica de diluição em caldo. Foram testados <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i>. (MBC) do extrato de própolis foi explorada plaqueando a mistura turva do teste de (MIC).</p>	<p>FFS com própolis inibiu o crescimento de <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i>.</p>
<p>Tichy; Novak, 2000.</p>	<p>Materiais: O tipo predominante de própolis amarelo-marrom; Pólen; Mel; Favos de mel; Tampas de favo de mel. Etanol 96% foi utilizado como solvente.</p> <p>Método: <i>Streptococcus Viridans</i> foram utilizados como cepas indicadoras para detecção de antimicrobianos nos extratos testados. Avaliou-se quanto à presença de zonas de inibição.</p>	<p>Extratos de própolis ↑ atividade antimicrobiana contra cepas de <i>Streptococcus</i>;</p> <p>Mel, favos de mel, pólen e tampas de favo de mel ↓ atividade antimicrobiana contra cepas de <i>Streptococcus</i>.</p>
<p>Uzel et al., 2005.</p>	<p>Materiais: 4 amostras diferentes de própolis da Anatólia. Etanol 96% foi utilizado como solvente, formando EEP.</p> <p>Método: Análise foi feita por GC-MS. 13 bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e fungos semelhantes a leveduras foram usados para estudos de atividade antimicrobiana. A determinação da (MIC) pelo método de macrodiluição.</p>	<p>As 4 amostras de própolis mostraram um conteúdo semelhante de flavonoides (pinocembrina, pinostrombina, isalpinina, pinobanksina, quercetina, naringenina, galangina e crisina);</p> <p>↑ ação contra bactérias Gram-positivas e fungos; e ↓ contra as Gram-negativas.</p>
<p>Jacob et al., 2015.</p>	<p>Materiais: Própolis da Malásia e própolis vermelha brasileira; Linha celular de fibroblasto humano (CRL-7522).</p>	<p>Própolis da Malásia 250 µg/mL ótima concentração para migração de fibroblastos e 500 µg/mL para proliferação de fibroblastos;</p>

	Método: Foram realizados os testes com os 2 tipos de própolis nas concentrações de 1, 10, 100, 250, 500, 1000 µg/mL e os controles. As imagens foram tiradas em 3 campos por um microscópio após o ferimento, após 12 h, 24 h e, em seguida, em intervalos de 6 h até o fechamento completo da ferida. Foi calculada a migração das células.	Própolis vermelha brasileira 10 µg/mL leve ↑ migração celular e 100 µg/mL para proliferação celular; Própolis vermelha brasileira possui ↑ [] de isoflavonoides.
Cao et al., 2017.	Materiais: α-tocoferol (Vit E), Própolis extraída com etanol 95%. Método: composição química foi analisada por HPLC; Atividade de eliminação de radicais livres (RLs): DPPH e ABTS; Níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS) em células L929.	EEP níveis ↑ pinocembrina, 3-O-acetilpinobanksina e crisina; EEP ↑ capacidade de eliminação de RLs; Promove expressão de genes relacionados a antioxidantes; EEP ↓ acúmulo excessivo de ROS.
Martinotti et al., 2019.	Materiais: própolis bruta extraída com etanol; células HaCaT. Método: feridas tipo arranhão foram feitas em monocamadas confluentes de queratinócitos. A largura do espaço da ferida foi registrada no momento do ferimento e ao final dos tratamentos e analisadas.	EEP 0,001% estimulou o fechamento da ferida; ↑ de células migratórias; Induz produção de H ₂ O ₂ e ↑ da expressão de AQP3, acelerando o processo cicatricial.

Abreviações: DPPH, 2,2-difenil-1-picrilhidrazil; NFs, nanofibras; MEV, microscopia eletrônica de varredura; ↓, baixo, diminuir ou menor; ↑, mais, aumentar ou maior; EEP, extrato etanólico de própolis; GC-MS, cromatografia gasosa-espectrometria de massa; MIC, concentração inibitória mínima; RP-HPLC, cromatografia líquida de alta performance de fase reversa; [], concentração; MBC, concentração bactericida mínima; FFS, sistema de formação de filme; H₂O₂, peróxido de hidrogênio; AQP3, aquaporina-3.

A atividade antioxidante e antibacteriana da própolis foram vistas no estudo de Khoshnevisan et al. (2019), onde eles avaliaram essas propriedades terapêuticas em mantas de nanofibras de acetato de celulose/ policaprolactona impregnadas com própolis, identificando uma alta ação antioxidante da própolis e da manta de própolis- CA/PCL através do sequestro do radical livre DPPH na área do ferimento, diminuição da inflamação e redução do tempo de cicatrização de feridas, assim como a potencial ação antibacteriana da própolis e da manta de própolis-CA/PCL contra bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*) e contra bactérias gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*)

só que com menor efeito. Já as mantas de nanofibras CA/PCL demonstraram baixa ação antioxidante e não inibiram as bactérias testadas.

Suturas de seda recobertas com própolis e nanopartículas biogênicas de prata também demonstraram alta atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, decorrente do sinergismo entre própolis e nanopartículas de prata, podendo ser uma sugestão protetiva do sítio cirúrgico prevenindo a colonização bacteriana. Além disso, o ensaio de raspagem *in vitro* revelou que a presença dessas suturas originou a migração e proliferação de fibroblastos na área do ferimento, contribuindo para o processo de cura da ferida (BAYGAR, 2020).

Em um estudo onde foi avaliado um curativo de filme à base de amido de milho incorporado de própolis e ácido hialurônico, mostrou-se a importância da inclusão da própolis como agente bactericida no curativo, visto que o amido de milho e o ácido hialurônico têm sua relevância na cicatrização de feridas, mas não possuem atividade antibacteriana como a própolis para agir na prevenção de infecções de lesões. Os curativos incorporados com própolis inibiram as cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Escherichia coli* devido sua ação bactericida, que pode ser atribuída ao sinergismo entre compostos fenólicos e flavonoides, principalmente, pinocembrina e pinobanksina. Já as cepas de *Pseudomonas aeruginosa* não foram inibidas pelos curativos testados, possivelmente por ser uma bactéria multirresistente a antimicrobianos (ESKANDARINIA et al., 2019).

Da mesma forma, Eskandarinia et al. (2020a) avaliaram mais um tipo de curativo, só que dessa vez de nanofibras de ácido hialurônico de poliuretano enriquecido com própolis. Os autores frisam a necessidade de um agente antimicrobiano em curativos com o principal objetivo de reduzir o risco de colonização de bactérias e consequentemente infecção na região da lesão. Como o ácido hialurônico e poliuretano não apresentam atividade antimicrobiana, a própolis foi inserida para tal atuação, apresentando liberação no local da ferida de forma prolongada contribuindo para atividade antimicrobiana durante todo o processo cicatricial. Os curativos de PU-HA/ EEP exibiram zona de inibição para cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, através da liberação prolongada de flavonoides e ácidos aromáticos e seus ésteres no sítio da ferida. Além disso, esses curativos incorporados com própolis também demonstraram proliferação celular na superfície da ferida, exibindo alta biocompatibilidade com fibroblastos murinos.

Em outro estudo onde foi avaliado um curativo de duas camadas composto por poliuretano/ extrato etanólico de própolis como camada superior e policaprolactona/ gelatina como subcamada, mostrou-se a potencial atividade antibacteriana, devido a camada superior do curativo, contra bactérias gram-positivas e gram-negativas como, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Escherichia coli*, porém não apresentou inibição para *Pseudomonas aeruginosas* e *Klebsiella pneumoniae*. O estudo revela ainda que o curativo bicamada PU/ EEP-PCL/ Gel possui efeitos pró-proliferativos nas células de fibroblastos (ESKANDARINIA et al., 2020b).

Analisando-se um sistema de formação de filme carregado com própolis, pôde-se observar a potencial atividade antimicrobiana do extrato de própolis utilizado no estudo, visto que o mesmo exibiu zona de inibição para *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* na concentração bactericida mínima de 250 µg/ml. Isso demonstra sua alta atividade antibacteriana e que quanto maior sua concentração, maior será a sua capacidade bactericida. Voss et al. (2018) analisaram a atividade antimicrobiana em filmes à base de polissacarídeos carregados com vitamina C e própolis em baixas concentrações, e revelou redução bacteriana significativa para as cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* em feridas diabéticas, concluindo que este biocomposto pode ser um importante aliado na reparação de feridas diabéticas (HUANBUTTA; SITTIKIYOTHIN; SANGNIM, 2020).

Os artigos identificados confirmam a atividade antibacteriana da própolis contra as bactérias gram-positivas e gram-negativas. Entretanto, a suscetibilidade à própolis entre esses dois grupos de bactérias não são iguais, de modo que as bactérias gram-positivas são suscetíveis a baixas concentrações de própolis, já as bactérias gram-negativas necessitam de grandes concentrações de própolis para serem inibidas. Dessa forma, pode-se afirmar que a própolis tem grande ação inibitória sob as bactérias gram-positivas em comparação com as bactérias gram-negativas (ESKANDARINIA et al., 2020a; ESKANDARINIA et al., 2020b; ESKANDARINIA et al., 2019; KHOSHNEVISAN et al., 2019; UZEL et al., 2005).

Assim como as bactérias, os fungos e leveduras também são patógenos comuns de infecção de feridas, e a atividade antifúngica também está entre as propriedades biológicas da própolis. Isso pode ser comprovado em um estudo de Finger et al. (2013) que avaliou a atividade antifúngica de frações e subfrações de um extrato seco de própolis extraído com óleo (ODEP) contra seis cepas de *Candida albicans*, onde observa-se uma alta capacidade inibitória no crescimento de *C. albicans*. Através de cromatografia líquida de alta performance (HPLC) foi

possível quantificar os flavonoides presentes no ODEP, resultando um total de 8% p/p o que o considera um extrato de alta qualidade e presume-se que a atividade fungicida encontrada seja atribuída a presença desses flavonoides, mais especificamente, diidrokaempferida (flavonol), caempferida (flavonol) e isosacuranetina (flavanona), em sinergismo com derivados prenilados de ácidos fenólicos presentes na própolis. Resultado semelhante também pôde ser encontrado no estudo de Uzel et al. (2005) onde as amostras de própolis testadas apresentaram atividade antifúngica contra três cepas de *Candida albicans* e tiveram como principais compostos os flavonoides e os ésteres de ácido cafeico, sendo que este último em concentrações menores. Porém, neste estudo, não foi possível identificar se a ação bactericida e fungicida se deu por conta dos flavonoides, do ácido cafeico ou do seu sinergismo.

Ao se analisar a presença de antimicrobianos em produtos apícolas, foi visto que a própolis como um produto apiterapêutico devido a gama de propriedades terapêuticas que possui, apresenta em sua composição química flavonoides, em especial, pinocembrina, galangina e pinobanksina; e uma mistura de compostos fenólicos, especialmente éster benzílico do ácido p-cumárico e ésteres cafeicos, onde cada um determina seu papel biológico, entretanto acredita-se em um possível sinergismo entre esses compostos, visto que a própolis em sua totalidade é mais ativa do que seus compostos individualmente (TICHY; NOVAK, 2000).

É sabido que a própolis possui propriedade antioxidante dentre tantas outras propriedades biológicas. Cao et al. (2017) avaliaram mecanismos subjacentes ao potencial reparador de feridas da própolis baseado em sua atividade antioxidante, através da capacidade do extrato etanólico de própolis de eliminar radicais livres e do teste de poder de redução férrica em comparação com α -Tocoferol. Concluindo que, o extrato etanólico de própolis possui alta capacidade de eliminação de radicais livres, porém não supera os efeitos do α -Tocoferol. Entretanto, apresenta capacidade de redução férrica superior ao α -Tocoferol. Na fase inicial da inflamação são liberadas espécies reativas de oxigênio (ROS) em excesso com o objetivo de combater a colonização de bactérias, porém esse excesso desencadeia estresse oxidativo e inibe a migração e proliferação de células, prejudicando o processo cicatricial. O EEP foi capaz de proteger o tecido lesado do estresse oxidativo através do estímulo a expressão de genes relacionados aos antioxidantes. Essa propriedade antioxidante pode ser atribuída principalmente aos flavonoides presentes na própolis em níveis mais elevados, como: pinocembrina, 3-O-acetilpinobanksina e crisina.

Já Martinotti et al. (2019) destacam em seu estudo que a própolis possui atividade antioxidante, porém pode exercer atividade pró-oxidante em algumas circunstâncias, visto que os flavonoides como, galangina, crisina e pinocembrina que compõem a própolis funcionam como portadores transitórios de elétrons de reações de oxidação-redução que gera superóxido e em seguida peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Entretanto, a produção de (H_2O_2) induzida pela própolis foi em baixas concentrações, fazendo com que a própolis demonstre baixo efeito pró-oxidante e moderado efeito antioxidante. Os autores mostram uma possível forma de ação cicatrizante de feridas através da indução da própolis na expressão de aquaporina-3 (AQP3), uma proteína transportadora de água e glicerol que desempenha um papel essencial na migração e proliferação celular. Eles confirmam que o (H_2O_2) produzido extracelularmente, possui uma função importante de mediador das propriedades cicatrizantes da própolis, pois ele pode atravessar a membrana plasmática com a ajuda da aquaporina-3 (AQP3), modulando as respostas intracelulares.

O grupo de Jacob et al. (2015) avaliou os efeitos da própolis vermelha da Malásia e do Brasil na migração e proliferação de células de fibroblastos, revelando que esses dois tipos de própolis apresentam resultado positivo, porém diferentes, na cicatrização de feridas dependendo da concentração utilizada. Sendo assim, a própolis da Malásia, apresentou alta taxa de migração celular e proliferação fibroblástica utilizando concentração de 250 e 500 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, demonstrando inibição conforme essas concentrações são aumentadas. Por outro lado, a própolis vermelha brasileira, apresentou aumento, mas de forma lenta na migração e proliferação de fibroblastos em concentração de 10 e 100 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente, demonstrando também inibição conforme essas concentrações são aumentadas. A literatura mostra que a própolis vermelha brasileira possui alta concentração de isoflavonoides, que são potenciais anticâncer que agem na supressão do crescimento e proliferação celular, o que pode explicar o resultado encontrado. Isso se dá devido as diferentes composições químicas das própolis a depender de cada região, como já foi aqui mencionado.

Os estudos *in vitro* analisados dão destaque as propriedades antimicrobiana e antioxidante da própolis, que pode auxiliar no processo de cicatrização de feridas, inclusive de feridas diabéticas. Além de originar a migração e proliferação de fibroblastos na área do ferimento, contribuindo para cura da ferida. Essas atividades terapêuticas podem ser atribuídas ao sinergismo entre flavonoides e uma mistura de compostos fenólicos presentes na própolis, visto que esse produto apiterápico é mais ativo em sua totalidade do que seus compostos de forma isolada.

3.2 CAPÍTULO 2: ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS NO PROCESSO DE CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS

Foram identificados 27 (67,5%) estudos pré-clínicos e clínicos, onde 20 (74%) se trata de estudos realizados em animais e 7 (26%) são estudos realizados em seres humanos. A tabela 2 resume esses achados.

Tabela 2. Efeitos antimicrobianos, antioxidantes, anti-inflamatórios e cicatrizantes da própolis no processo de reparação de feridas em estudos *in vivo* com animais e com seres humanos.

Autores	Desenho do estudo	Resultados
Filho; Carvalho, 1990.	<p>Materiais: solução hidroalcoólica a 10%; solução hidroalcoólica de própolis a 10%. (Própolis coletada <i>in natura</i> em uma região de flores mistas).</p> <p>Método: 45 ratos albinos machos, um fragmento de pele de 5 mm foi removido e os incisivos superiores direitos foram extraídos. Foram alocados em 3 grupos (n=15) experimentais: i) Controle - não receberam nenhum tratamento. ii) receberam aplicação tópica de uma solução hidroalcoólica a 10% nas cavidades dentárias imediatamente após a exodontia e diariamente em feridas na pele. iii) receberam aplicação tópica de solução hidroalcoólica de própolis a 10% em alvéolos dentais imediatamente após a exodontia e diariamente nas feridas cutâneas.</p>	<p>Solução hidroalcoólica de própolis a 10% acelerou a reepitelização de feridas cutâneas;</p> <p>Não demonstrou cicatrização de feridas após exodontia.</p>
Rahal et al., 2003.	<p>Materiais: Própolis pomada e mel.</p> <p>Método: 60 ratos, Wistar, fêmeas, divididos em 3 grupos (n=20): grupo I – própolis, grupo II – mel e grupo III – solução fisiológica 0,9% (controle). Foram feitas feridas cutâneas limpas na região torácica lateral esquerda. Com 3, 7, 14 e 21 dias, as feridas foram mensuradas e 5 ratos de cada grupo submetidos à eutanásia, para proceder exame histológico.</p>	<p>Própolis e mel apresentaram melhor cicatrização pela ↓ da resposta inflamatória;</p> <p>Própolis rápida reepitelização.</p>
Rocha; Reis, 2005.	<p>Materiais: pomada de Hirudóid®; pomada de ácido hialurônico (HA); pomada de própolis.</p> <p>Método: 45 ratos albinos Wistar, machos, distribuído em 3 grupos (n=15 cada): I:</p>	<p>Pomada de Hirudóid® acelerou o processo cicatricial;</p> <p>Pomada de HA teve efeito inferior ao Hirudóid®;</p>

	<p>pomada de Hirudóid® 3mg, II: pomada de HA 3mg e III: pomada de própolis 3mg. A ferida cirúrgica foi feita até atingir o plano da musculatura subcutânea. 5 ratos de cada grupo submetidos à eutanásia, para proceder exame histológico.</p>	<p>A dose de própolis empregada neste estudo não foi adequada.</p>
<p>McLennan et al., 2008.</p>	<p>Materiais: Própolis da Austrália.</p> <p>Método: 24 ratos induzidos ao diabetes usando STZ. Foram feitas 6 feridas de espessura total. Própolis (20 mL) foi aplicada topicamente em 3 feridas em cada animal e solução salina tamponada com fosfato (PBS: 20 mL) foi aplicada nas 3 feridas restantes. As feridas foram medidas e fotografadas.</p>	<p>Própolis ↑ taxa de cicatrização e reepitelização de feridas diabéticas;</p> <p>↓ infiltração de neutrófilos e normalizou o influxo de macrófagos.</p>
<p>Vieira et al., 2008.</p>	<p>Materiais: soro fisiológico a 0,9%; Chá verde (<i>Camellia sinensis</i>) a 20%; própolis a 20% da empresa DEG – Importação de Produtos Químicos LTDA.</p> <p>Método: 20 ratos Wistar machos foram lesionados e divididos em 2 grupos: G1, tratados com soro fisiológico a 0,9% e com creme base incorporado com Chá verde a 20%; G2, tratados com creme base e com creme base incorporado própolis a 20%. As feridas foram tratadas diariamente, até a cicatrização completa da lesão.</p>	<p>Chá verde e própolis apresentaram melhor evolução durante o tratamento;</p> <p>Ausência de sangramento, ausência de infecções secundárias e ausência de tecido necrótico.</p>
<p>Albuquerque-Júnior et al., 2009.</p>	<p>Materiais: colágeno; extratos hidroalcoólico de própolis vermelha.</p> <p>Método: 45 ratos Wistar machos, foram feitas feridas nas costas e distribuídos aleatoriamente em 3 grupos (n = 15), sendo: G1, feridas despidas; G2, filmes à base de colágeno; e G3 filmes à base de colágeno contendo própolis vermelha. Foi avaliado o PI e processo de epitelização; deposição de colágeno.</p>	<p>Filmes à base de colágeno com própolis vermelha ↓ inflamatória no início do processo de cicatrização;</p> <p>Arranjo de colágeno mais regular e denso;</p> <p>Pode favorecer proliferação fibroblástica e deposição de colágeno.</p>
<p>Batista et al., 2012.</p>	<p>Materiais: extrato etanólico de própolis verde e vermelha a 20%; pomada base lanolina e vaselina (3:7)</p> <p>Método: 20 ratos machos Wistar foram distribuídos aleatoriamente em 4 grupos: solução salina a 0,9% (S), pomada base (B), pomada própolis verde (G) e pomada própolis vermelha (R). Em cada animal foram realizadas 4 lesões excisivas na</p>	<p>Própolis vermelha possui ↑ teor de flavonoides totais em relação a própolis verde;</p> <p>Não houve diferença significativa no processo cicatricial entre os tipos de própolis;</p>

	região mediana do dorso. Os curativos foram realizados diariamente durante 15 dias.	Não foi possível correlacionar o teor de flavonoides totais com a ação cicatrizante da própolis.
Barroso et al., 2011.	<p>Materiais: extrato de própolis com álcool 30% (EEP) de Minas Gerais, Brasil; dexametasona 0,1%; creme de orabase.</p> <p>Método: 90 hamsters machos e fêmeas, foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos (n=30) e cada um subdividido em 5 subgrupos para análise histopatológica da ferida. G1, aplicação tópica de extrato de própolis com álcool 30%; G2, aplicação tópica de dexametasona 0,1% em creme de orabase; G3, creme de orabase sozinho.</p>	EEP 30% ↓ dos mastócitos nas bordas e na região central da ferida na fase inflamatória.
Almeida et al., 2013.	<p>Materiais: colágeno; extrato hidroalcoólico de própolis vermelha e verde; quercetina.</p> <p>Método: 125 ratos Wistar machos. Queimaduras de segundo grau foram realizadas no dorso dos animais pelo contato de uma placa de cobre. Foram distribuídos aleatoriamente em 5 grupos de acordo com o curativo usado. Foram avaliados concentração de flavonoides, perfil inflamatório, taxa de epitelização, média da MC e deposição de colágeno.</p>	<p>Extrato hidroalcoólico de própolis vermelha apresentou ↑ teor de flavonoides em relação a verde;</p> <p>Filmes à base de colágeno com própolis ↓ de infiltrado inflamatório, rápida eliminação microbiana, presença precoce de tecido de granulação e colagenização avançada.</p>
Barud et al., 2013.	<p>Materiais: Extrato de Própolis Verde da Apis Flora Co. de Ribeirão Preto, SP., e membranas celulose bacteriana (BC); Amostras desenvolvidas: BC/própolis A, BC/própolis B e BC/própolis C.</p> <p>Método: atividade antibacteriana foi avaliada por disco difusão. Em 24 ratos machos foram feitas 3 incisões de 6 mm de diâmetro. As feridas foram analisadas macroscopicamente nos períodos de 3, 7 e 15 dias de pós-operatório.</p>	<p>Melhor adsorção no BC de aromadendrina, ácidos cafeico, p-cumárico e cinâmico;</p> <p>↑ atividade antibacteriana das amostras contra todos os <i>Stafilococcus</i> testados, inclusive <i>S. aureus</i> (ATCC 43300);</p> <p>↑ atividade anti-inflamatória atribuído a artepilina C;</p> <p>Capacidade de reepitelização epidérmica, melhor reparo tecidual;</p> <p>Derivados do ácido cafeico, flavonoides e atividade antibacteriana são dose-dependentes.</p>

Lima et al., 2014.	<p>Materiais: Extrato aquoso de própolis verde brasileira de Jaguaraçu, MG.</p> <p>Método: 73 camundongos Swis machos, foram distribuídos em 2 grupos: Extrato aquoso de própolis verde brasileira (500mg/kg/dia) e grupo controle recebeu água. O tratamento foi iniciado após a lesão por 4 dias.</p>	<p>Extrato aquoso de própolis verde ↓ permeabilidade vascular, angiogênese e a fibrose dos implantes intraperitoneais;</p> <p>Própolis tem efeitos antiangiogênicos e antifibrogênicos.</p>
Khorasani; Jarrahi, M.; Jarrahi, A., 2016.	<p>Materiais: Amostra de própolis extraída com 80% etanol; Mel.</p> <p>Método: 50 ratos Wistar machos, foram separados aleatoriamente em 5 grupos: controle; creme frio; creme de própolis 60%; mel e a mistura de mel e própolis. Eles foram incisionados sobre a pele do dorso e o tamanho das feridas foram medidas a cada 3 dias.</p>	<p>Flavonoides cessam o deslocamento de mediadores inflamatórios dos mastócitos.</p>
Rashidi; Mirazi; Hosseine, 2016.	<p>Materiais: 10g própolis, 50ml de azeite de oliva, 5ml geleia real, 35ml de mel: A mistura foi intitulada creme Nika; fenitoína 1%.</p> <p>Método: 42 ratos Wistar machos foram tornados diabéticos insulino-dependentes e divididos aleatoriamente em grupos não diabéticos (ND) e diabéticos (DM) (n = 7): grupos controle (sem nenhum tratamento), grupos tratados com fenitoína 1% e grupos tratados com creme Nika. Foi feita ferida no dorso dos ratos e as fotos foram tiradas a cada 3 dias por 24 dias.</p>	<p>O creme Nika acelerou a cicatrização de feridas em ND e DM.</p>
Corrêa et al., 2017.	<p>Materiais: Extrato de própolis vermelha brasileira (BRPE) obtida da Barra de Santo Antônio, Alagoas.</p> <p>Método: 12 camundongos machos suíços, foram feitas excisões de espessura total e eles foram tratados por via oral com doses diárias de (solução água-álcool com 2% de etanol, grupo controle) ou 100 mg / kg de BRPE por 9 dias consecutivos. O teor de polifenóis BRPE foi analisado por HPLC-MS.</p>	<p>BRPE ↓ citocinas pró-inflamatórias (TNF-α e IL-1) ↓ a duração da fase inflamatória;</p> <p>Suprime NF-kB;</p> <p>↑ teor de polifenóis.</p> <p>Acelera o processo de cicatrização de feridas.</p>
Voss et al., 2018.	<p>Materiais: Celulose (Cel); Poli (álcool vinílico) (PVA); Vitamina C; Própolis brasileira da Catedral Pharmaceuticals (Brasil). Amostras: Cel-PVA, Cel-PVA /</p>	<p>Cel-PVA / VitC / Prop. possui efeito sinérgico: ↑ atividade antimicrobiana e rápida cicatrização de feridas diabéticas;</p>

	<p>VitC, Cel-PVA / Prop. e Cel-PVA / VitC / Prop.</p> <p>Método: camundongos suíços, machos, adultos foram induzidos ao diabetes. A pele dorsal de cada camundongo foi raspada. A medição do fechamento da ferida foram realizadas a cada 3 dias. No 15º dia, os níveis de glicose no sangue foram monitorados. As amostras das feridas foram coletadas para quantificação de bactérias.</p>	<p>Cel-PVA / VitC / Prop. distribuição homogênea de colágeno e fibroblastos no tecido cicatricial;</p> <p>Cel-PVA / VitC e Cel-PVA / Prop. ↓ contagem bacteriana.</p>
<p>Martini; Mahendra, 2019.</p>	<p>Materiais: própolis retirada da apicultura de Malang East Java Indonésia, dissolvida com etanol 95% resultando em extrato etanólico da própolis 50% (EEP).</p> <p>Método: 32 ratos brancos machos foram alocados aleatoriamente em 2 grupos: grupo de tratamento foi esfregado com 50% EEP e o grupo controle foi esfregado apenas com um frasco de água por 3x5 minutos por dias consecutivos. Todos os animais foram tratados com gel clareador avançado de peróxido de hidrogênio a 35% (H2O2).</p>	<p>EEP 50% ↑ o número de fibroblastos;</p> <p>Migração e proliferação de fibroblastos na área da ferida;</p> <p>↓ do número de células inflamatórias.</p>
<p>Eskandarinia et al., 2019.</p>	<p>Materiais: amido de milho (CS); ácido hialurônico (HA); própolis obtida de apiários de Isfahan, Irã, extraída com etanol 70% (EEP).</p> <p>Método: Excisões cutâneas em 32 ratos Wistar fêmeas. Quatro grupos (n = 8) CS, CS / HA, CS / HA / 0,5% EEP e grupo controle gaze esterilizada de algodão. Cada ferida coberta com um curativo de filme (12 mm de diâmetro). A cicatrização da ferida foi avaliada pela medição contínua e por fotos (1º, 7º e 14º dias).</p>	<p>CS / HA / 0,5% EEP causou ↑ aceleração na cicatrização das excisões cutâneas de ratos Wistar.</p>
<p>Eskandarinia et al., 2020a.</p>	<p>Materiais: Poliuretano (PU); ácido hialurônico (HA); Própolis coletada de colmeias de Isfahan, Irã.</p> <p>Método: Excisões cutâneas em 24 ratos Wistar fêmeas. Três grupos (n = 8), incluindo grupos sem tratamento, PU e PU-HA / 1% EEP. Foram medidos os diâmetros das feridas e capturadas fotos (1º, 7º, 14º e 21º dias).</p>	<p>PU-HA/ 1% EEP causou ↑ aceleração na cicatrização das excisões cutâneas de ratos Wistar;</p> <p>↓ número de células inflamatórias;</p> <p>↑ deposição de colágeno.</p>

Eskandarinia et al., 2020b.	<p>Materiais: Poliuretano (PU) / Própolis coletada das colméias de Shahr-e Kord, no Irã; Policaprolactona (PCL)/ gelatina tipo A (Gel).</p> <p>Método: Excisões cutâneas em 24 ratos Wistar fêmeas. Três grupos (n = 8) incluindo controle (sem tto), PU / EEP e o grupo PU / EEP-PCL / Gel. Foram medidos os diâmetros das feridas e capturadas fotos (1º, 5º, 10º e 15º dias).</p>	<p>PU / EEP-PCL / Gel causou ↑ aceleração na cicatrização das excisões cutâneas de ratos Wistar;</p> <p>↓ número de células inflamatórias;</p> <p>↑ deposição de colágeno.</p>
Stojko et al., 2020.	<p>Materiais: monômeros: l-lactídeo e glicolídeo; iniciador: acetilacetato de zircônio. copolímeros poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA) 50/50, PLGA 70/30 e PLGA 85/15; e as mesmas amostras contendo própolis da Apipol-Farma, Myślenice, Polônia.</p> <p>Método: os procedimentos foram feitos a partir do polímero PLGA 85/15. Queimaduras em 4 porcos domésticos, obtidas aplicando-se um eletrodo aquecido. A cicatrização foi comparada com base nas alterações macroscópicas observadas após 3, 5, 10, 15 e 21 dias de tratamento.</p>	<p>PLGA 85/15 com 5% de própolis: redução da área da ferida, aparecimento epiderme e cerdas crescentes;</p> <p>Ausência de edema e inflamação;</p> <p>Promove cicatrização de feridas por queimadura.</p>

Estudos realizados em seres humanos

Vynograd, N., Vynograd, I. e Sosnowski, 2000.	<p>Desenho do estudo: estudo cego, randomizado e multicêntrico controlado.</p> <p>Método: 46 homens e 44 mulheres com Herpes-vírus simples (HSV) genital crônico recorrente tipo 2 foram alocados em 3 grupos: pomada de própolis canadense a 3%, pomada de aciclovir a 5% ou pomada placebo de pH neutro. O tratamento foi iniciado imediatamente, eles foram reavaliados no 3º, 7º e 10º dias. Ao longo dos 10 dias, a pomada foi aplicada nas áreas infectadas 4x/dia.</p>	<p>Própolis reduziu o crescimento bacteriano;</p> <p>Todos os pacientes do grupo própolis foram curados;</p> <p>Grupo placebo e aciclovir tiveram percentual de cura de 70 e 80%, respectivamente.</p>
Kiderman et al., 2001.	<p>Desenho do estudo: Relato de caso.</p> <p>Método: Lactente, sexo feminino, 13 meses, aparência saudável, com um histórico de 24 horas de febre, vômito e diarreia. Diagnosticada com Úlcera eosinofílica de mucosa oral (EUOM). Recebeu tratamento com pomada de</p>	<p>Cicatrização das úlceras na período de 10 dias;</p> <p>Sem recorrência por 20 meses.</p>

	própolis à base de lanolina (1:2), 1 vez a cada 2 dias por 10 dias.	
Gregory et al., 2002.	<p>Desenho do estudo: Estudo clínico.</p> <p>Método: Pacientes que se apresentaram para tratamento inicial no Hospital de Emergência para Queimaduras de Goiânia com pelo menos 2 áreas separadas de queimaduras (2º grau superficial). Culturas de esfregaço de linha de base foram retiradas dos dois locais escolhidos e as feridas foram então limpas superficialmente. Um local foi escolhido para a aplicação do creme de própolis, o outro recebeu Sulfadiazina de prata (SSD), cada paciente serviu como seu próprio controle.</p>	<p>Própolis ↓ sinais clínicos de inflamação: calor, vermelhidão e edema;</p> <p>Rápida cicatrização da ferida.</p>
Santos; Vianna; Gamba, 2007.	<p>Desenho do estudo: Estudo descritivo baseado em estudos de caso.</p> <p>Método: 20 pessoas, com 22 feridas crônicas de diferentes etiologias, tais como: úlceras vasculares, diabéticas e por pressão, de ambos os sexos e faixas etárias. Utilizando a terapia com própolis tópica. Os curativos foram realizados diariamente, o registro da avaliação e das medidas semanalmente.</p>	<p>Pomada de própolis melhorou dor e calor local e ↓ odor, edema, secreção e prurido;</p> <p>Ausência de sinais de infecção em 61,8% dos pacientes tratados com própolis;</p> <p>Demonstrou ação autolítica na presença de tecido necrótico;</p> <p>Chance de cicatrização antes de 20 semanas foi de 74,09%.</p>
Henshaw et al., 2014.	<p>Desenho do estudo: projeto prospectivo e controlado externamente (histórico).</p> <p>Método: 24 pacientes diabéticos tipo 1 ou tipo 2, com úlcera crônica nos pés atendidos no High Risk Foot Service (HRFS) no Royal Prince Alfred Hospital Sydney durante o ano 2011. A própolis líquida aquosa proveniente da Austrália foi aplicada ao final de cada tratamento programado, imediatamente antes da aplicação dos curativos por 6 semanas. Em cada visita, a área da ferida foi medida. Foi quantificada a carga bacteriana.</p>	<p>Própolis reduziu 26% da carga bacteriana na ferida em 10 dias;</p> <p>Ausência de efeitos adversos;</p> <p>↓ na expressão de Matriz metalopeptidase 9 (MMP-9) e ↑ da cicatrização e percentual de colágeno em feridas.</p>
Afkhamizadeh et al., 2018.	Desenho do estudo: ensaio clínico randomizado e controlado.	A pomada de própolis mostrou ↓ significativa no

	Método: pacientes diabéticos com úlceras nos pés foram aleatoriamente designados para terapias convencionais para úlcera de pé diabético mais pomada de própolis tópica (5%; 2 vezes/dia) ou terapias convencionais isoladas, durante 4 semanas e comparado entre os dois grupos.	tamanho da úlcera em 3 semanas comparado ao grupo controle; Não mostrou diferença significativa da semana 3 para a 4. Ajustar dosagem de própolis e tempo de estudo.
Mujica et al., 2019.	Desenho do estudo: estudo randomizado controlado com placebo. Método: 31 pacientes diabéticos com feridas diabéticas nos pés. Foram alocados 20 no grupo própolis da região de Maule, Chile a 3% e 11 no grupo controle por 8 semanas. Foi feito registro da ferida através de fotos e medições, foi realizada avaliação histopatológica.	Própolis ↑ o depósito de matriz extracelular; ↓ a inflamação através da ↓ de TNF- α e ↑ de IL-10 na ferida.

Abreviações: PI, perfil inflamatório; MC, contagem de miofibroblastos; ↓, baixo, diminuir ou menor; ↑, mais, aumentar ou maior; STZ, estreptozocina; HPLC-MS, cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa; tto, tratamento; IL-1, interleucina 1; TNF- α , fator de necrose tumoral alfa; IL-10, interleucina 10.

Ao se analisar os estudos realizados em animais (Tabela 2), é possível destacar a ação anti-inflamatória, antimicrobiana e antioxidante como principais atividades biológicas da própolis no processo de cicatrização de feridas, corroborando com os achados nos artigos *in vitro*. Como já citado acima, o processo cicatricial é dividido em três fases: inflamatória, que prepara a ferida para a cicatrização; fase proliferativa ou fibroblástica, que se trata do início da regeneração da epiderme; e fase de remodelação, que é a formação de cicatriz (ABU-SEIDA et al., 2015; BARROSO et al., 2011; KHORASANI; JARRAHI, M.; JARRAHI, A., 2016; KHORASGANI; KARIMI; NAZEM, 2010; MARTINI; MAHENDRA, 2019; PICOLOTTO et al., 2019; SEHN et al., 2009; TEMIZ et al., 2008).

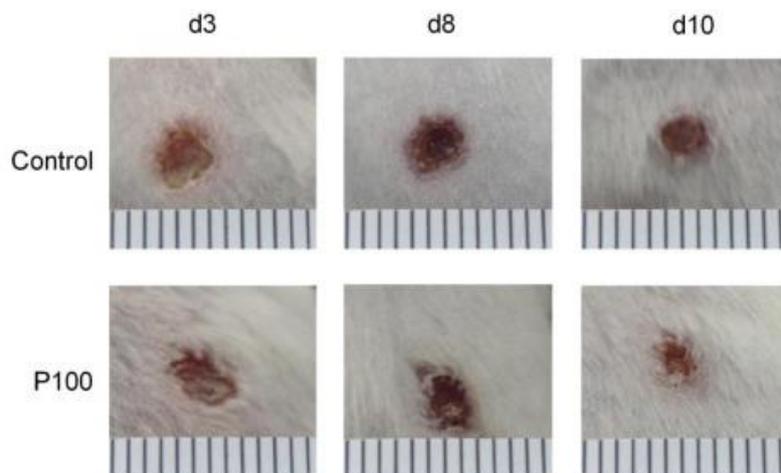
A inflamação é uma reação natural do processo de cicatrização de feridas, ela ocorre em resposta a lesão traumática. Porém, se essa fase se exceder, retarda o processo cicatricial. Isso explica a necessidade da presença de um agente anti-inflamatório nesse processo. Um estudo de Barroso et al. (2011) revelou que a ação anti-inflamatória da própolis sobre os mastócitos superou a ação da dexametasona na fase inflamatória da cicatrização, pois a própolis diminuiu significativamente essas células nas bordas e na região central do ferimento nessa fase. Essa ação pode ser atribuída ao ácido cafeico e a Artepilina-C, sendo este último um derivado do ácido cinâmico e encontrado em maior quantidade na própolis verde brasileira. Resultado semelhante também pôde ser encontrado no estudo de Khorasani, Jarrahi M. e Jarrahi A. (2016),

onde eles destacam a atividade anti-inflamatória dos flavonoides presentes na própolis, através da cessação do deslocamento de mediadores inflamatórios dos mastócitos, inibindo a inflamação (LIMA et al., 2014).

Um estudo de Filho e Carvalho (1990) que analisou a aplicação de uma solução hidroalcoólica de própolis a 10% em cavidades dentais e feridas cutâneas, mostrou a rapidez na migração das células epiteliais e maturação do tecido conjuntivo em feridas cutâneas, atribuindo essa atuação a atividade antibacteriana da própolis. Entretanto, não demonstrou efeito conveniente na cicatrização da cavidade dental. Sugere-se que esse resultado provenha das particularidades da cicatrização de alvéolos dentários que as diferem de outros processos de cicatrização. Já Martini e Mahendra (2019) analisaram o efeito do extrato etanólico de própolis a 50% no tratamento de gengivite em roedores, e encontraram diminuição de células inflamatórias e um aumento na proliferação de fibroblastos (células capazes de manter a integridade do tecido conjuntivo), através do sinergismo dos compostos bioativos presentes na própolis como, flavonoides, terpenos, compostos fenólicos, taninos e saponinas, que possuem atividade anti-inflamatória, antibacteriana e antioxidante.

O mesmo pode ser visto em um artigo de filmes bioativos à base de colágeno tipo I associado ao extrato hidroalcoólico 0,1% de própolis vermelha na cicatrização de feridas só que dessa vez em cicatrização por segunda intenção, quando se há perda excessiva de tecidos. A própolis vermelha demonstrou favorecer a proliferação de fibroblastos e influenciar na produção e deposição de colágeno, demonstrando seu importante papel como agente biomodulador na fibroplasia cicatricial. Ainda com relação a própolis vermelha Corrêa et al. (2017) destacam sua atuação no processo de cicatrização de feridas de forma célere, como pode ser visto na Figura 1, onde ao final do experimento, no dia 10 (d10), o grupo de própolis vermelha (P100) demonstrou melhor fechamento da lesão comparado ao grupo controle. Assim como, sua atuação na modulação da resposta inflamatória, já que este produto apiterapêutico tem o poder de reduzir citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 e conseqüentemente suprimir o fator de transcrição inflamatório NF-kB, visto que este principal fator de transcrição é acionado por estas citocinas. Essa atividade pode ser atribuída aos polifenóis que estão presentes em maior quantidade neste tipo de própolis (ALBUQUERQUE-JÚNIOR et al., 2009).

Figura 1 – Alterações macroscópicas em feridas excisionais de pele de camundongos durante o fechamento da ferida nos grupos controle e P100.



Fonte: Corrêa et al. Biomed Pharmacother. 2017.

Como já visto, a composição química da própolis depende da sua região geográfica e vegetal, flora da região, locais e épocas de coleta e das características genéticas das abelhas. Com isso, há uma variação no conteúdo de flavonoides presentes nos grupos de própolis. Um estudo comparativo do uso da própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos, a partir do seu teor de flavonoides, revelou que a própolis vermelha apresenta maior teor de flavonoides totais (5,92%) em relação a própolis verde (4,50%), porém não houve diferença significativa da atividade cicatrizante entre os tipos de própolis, embora a própolis verde tenha demonstrado um progresso levemente melhor, o que parece contradizer essa relação (teor de flavonoides e ação cicatrizante). Dessa forma, neste estudo, não foi possível correlacionar a atividade cicatrizante dos tipos de própolis com o teor de flavonoides, visto que seria mais viável identificar os tipos de flavonoides de cada grupo de própolis para esclarecer qual deles se relaciona com o processo de reparação de feridas (BATISTA et al., 2012).

Em estudos realizados com modelos animais induzidos ao diabetes, observa-se os efeitos positivos da própolis na melhora da cicatrização de feridas diabéticas. Mclennan et al. (2008) avaliaram esses efeitos em ratos induzidos ao diabetes por STZ comparado a ratos não diabéticos tratados com própolis, revelando que a reparação da ferida dos animais diabéticos se deu pelo processo de reepitelização que ocorreu de forma acelerada, porém esse efeito não foi visto nos roedores não diabéticos, visto que a própolis agiu na persistência inflamatória, que é comum das feridas diabéticas, provavelmente pela hiperglicemia presente nessa situação o que não ocorre na cicatrização de feridas normais. O mecanismo de ação da própolis nesses tipos de feridas ainda não é conhecido devendo ser investigado de forma mais detalhada, mas

acredita-se que seja pela redução da infiltração de neutrófilos e normalização de macrófagos na ferida.

Voss et al. (2018) analisaram a aplicação de um filme à base de celulose incorporado com vitamina C e/ou própolis em camundongos suços induzidos ao diabetes por STZ. A amostra de Cel-PVA / VitC / Prop. demonstrou efeito sinérgico entre vitamina C e própolis, pois atuaram como potente cicatrizante de feridas diabéticas através de alta atividade antimicrobiana e através da distribuição homogênea de colágeno e fibroblastos no tecido cicatricial. No entanto, não proporcionaram a cicatrização de feridas diabéticas quando utilizados separadamente como é o caso das amostras, Cel-PVA / VitC e Cel-PVA / Prop., porém elas foram capazes de reduzir significativamente a contagem de bactérias.

De acordo com a busca efetuada na literatura, ainda são escassos os estudos clínicos realizados em humanos sobre a ação da própolis na cicatrização de feridas. Dentre os estudos analisados, destacam-se como propriedades terapêuticas da própolis importantes no processo cicatricial, além das propriedades já citadas, sua atividade antiviral, analgésica, autolítica, antisséptica e cicatrizante de feridas diabéticas (AFKHAMIZADEH et al., 2018; GREGORY et al., 2002; HENSHAW et al., 2014; MUJICA et al., 2019; SANTOS; VIANNA; GAMBA, 2007; VYNOGRAD N.; VYNOGRAD I.; SOSNOWSKI, 2000).

Vynograd, N., Vynograd, I. e Sosnowski (2000) destacaram a atividade antiviral da própolis no tratamento de herpes genital comparado ao tratamento convencional com antibiótico, no caso pomada de aciclovir a 5%, mostrando cura de todos os pacientes que apresentaram úlcera e redução no crescimento bacteriano. O grupo destaca ainda, que a própolis desempenha efeitos que vão além da sua ação antiviral, podendo tratar e até mesmo evitar superinfecções decorridas da herpes-vírus genital. Essa capacidade pode advir dos flavonoides presentes na própolis, pois eles possuem propriedades antimicrobianas, anestésicas e cicatrizantes. Destacam-se também que a própolis não apresentou efeitos adversos ou reações alérgicas.

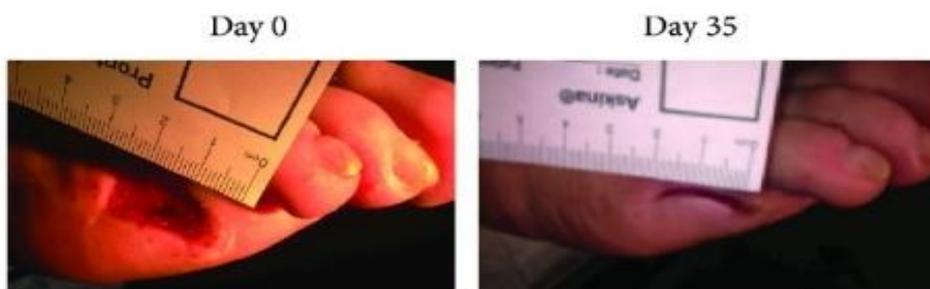
Risco reduzido de reações alérgicas com o tratamento, assim como atividade antimicrobiana e anti-inflamatória também foram vistos no estudo de Gregory et al. (2002) onde foi comparado o uso de creme de própolis com sulfadiazina de prata no tratamento de queimaduras leves. Apesar de serem queimaduras com capacidade cicatrizante natural sem o uso necessário de agentes tópicos, o creme de própolis demonstrou ser útil na redução do tempo de reparação da ferida em relação a sulfadiazina de prata e diminuição dos sinais clínicos do

processo inflamatório, que são: calor, vermelhidão, edema e dor, causando mais conforto aos pacientes e o tornando um agente superior a sulfadiazina de prata na melhora da inflamação e cicatrização. A abordagem terapêutica dificultou a redução na colonização bacteriana, visto que a frequência do uso do creme de própolis foi restrita. Dessa forma não foi identificada sua ação antibacteriana.

Ao se analisar a aplicação de própolis em pacientes portadores de feridas crônicas de diferentes causas, como: úlceras vasculares, diabéticas e por pressão, a própolis demonstrou ação analgésica, melhorando a dor ao longo do tratamento. Foi possível observar também diminuição do edema, odor, calor, secreção e prurido. As úlceras por pressão sofreram evolução para a fase de remodelação da cicatrização de ferida após tratamento com a própolis. Essas ações são atribuídas a atividade antibacteriana, antifúngica, antisséptica e ainda autolítica, visto que na presença de necrose a própolis se mostrou capaz de destruir esse tecido morto da ferida através das enzimas do próprio organismo do paciente. Além disso, esse apiterápico otimizou a cicatrização, demonstrando 74% de chance de cicatrização antes da vigésima semana (SANTOS; VIANNA; GAMBA, 2007).

Um ensaio clínico randomizado, controlado com pacientes diabéticos apresentando úlceras nos pés receberam terapias convencionais para úlcera de pé diabético associada a pomada de própolis tópica (5%; 2 vezes/dia) ou terapias convencionais isoladas, durante 4 semanas, e os resultados mostraram que houve diferença significativa entre os grupos com relação a contração da úlcera no período de 3 semanas, porém não foi identificada essa diferença no período da 3ª semana para a 4ª semana. Os autores sugerem que é necessário que seja realizado um estudo com dosagem maior de própolis e com maior duração, visto que as feridas diabéticas geralmente levam um tempo maior para serem cicatrizadas. Já Mujica et al. (2019) também em um estudo randomizado e controlado com placebo, analisou 31 pacientes diabéticos com úlceras no pés tratados com própolis a 3%, durante 8 semanas, demonstrando resultados promissores, onde o grupo própolis apresenta diminuição de 25% da área da ferida no período de 8 semanas de tratamento, conforme observado na Figura 2, por permitir um aumento no depósito de matriz extracelular, mostrando a capacidade de promover o fechamento de úlcera de pé diabético, assim como reduz a inflamação através da depleção da citocina pró-inflamatória, TNF- α e aumento da citocina anti-inflamatória, IL-10 na área da ferida (AFKHAMIZADEH et al., 2018).

Figura 2 – Imagem representativa da contração de uma úlcera de pé diabético tratado com própolis a 3%.



Fonte: Mujica et al. J Diabetes Res, 2019.

Em um estudo de caso relatado por Kiderman et al. (2001) a própolis se mostrou eficaz no tratamento de úlcera eosinofílica da mucosa oral em um lactente de 13 meses de idade, após tentativas de tratamento com antibióticos sem melhora. No curso de 10 dias em uso tópico de própolis, as úlceras reduziram de tamanho e se mostraram menos danosas, e em 20 dias desaparecem em sua totalidade. Os autores acreditam que se derive da sua atividade anti-inflamatória já comprovada em literatura. Os estudos identificados enfatizam que a própolis se trata de um agente com uma vasta gama de propriedades terapêuticas como, anti-inflamatória, antisséptica, analgésica, antioxidante, antibacteriana, antifúngica e cicatrizantes, sendo eficiente também no tratamento de feridas da mucosa oral (GONZÁLEZ-SERRANO et al., 2021; LISBONA-GONZÁLEZ et al., 2021).

Os estudos pré-clínicos e clínicos analisados demonstram a alta atividade antimicrobiana e antioxidante da própolis, corroborando com os achados nos estudos *in vitro* e dão destaque a sua propriedade anti-inflamatória e autolítica no processo de reparação de feridas, inclusive de feridas diabéticas. Porém, os achados revelam a necessidade de mais estudos, principalmente estudos clínicos realizados em humanos, devido à falta de padronização na dosagem de própolis utilizada e tempo de estudo.

4 CONCLUSÃO

Os resultados das análises *in vitro* e composição química da própolis demonstram sua alta atividade antimicrobiana contra cepas de bactérias gram-positivas e fungos, porém possuem menor efeito bactericida contra as cepas de bactérias gram-negativas; alta atividade antioxidante através do sequestro de radicais livres em feridas; e efeito pró-proliferativo nas células de fibroblastos, acelerando o processo de cicatrização cutânea. Esses efeitos podem ser atribuídos ao seu alto teor de flavonoides, principalmente, pinocembrina, pinostrobina, isalpinina, pinobanksina, quercetina, naringenina, galangina e crisina; ácidos fenólicos e seus ésteres. Assim como também aos antifúngicos encontrados como, ácido 3,4-diidroxi-5-prenilcinâmico, dihidrokaempferida, ácido 3-prenil-4-hidroxicinâmico, ácido (E)-3-{4-hidroxi-3-[(E)-4-(2,3-diidrocinamoiloxi)-3-metil-2-butenil]-5-prenil-fenil}-2-propenóico, isosacuranetina e caempferida.

Os estudos pré-clínicos e clínicos realizados em animais e seres humanos, corrobora os achados nos artigos *in vitro* e vão além, mostrando a alta atividade anti-inflamatória da própolis através da redução da resposta inflamatória; ação autolítica, removendo tecido necrótico na área da ferida e dando celeridade a cicatrização de feridas, inclusive feridas diabéticas, que são de difícil tratamento.

Com isso, pode-se concluir que tanto os estudos *in vitro* como *in vivo* relacionados a utilização da própolis como terapia alternativa na cicatrização de feridas de diversas etiologias, incluindo feridas diabéticas de difícil tratamento, demonstrou resultados positivos. Entretanto, ressalta-se que as atividades terapêuticas da própolis dependem não só da sua composição química, que por sua vez pode variar de acordo com região geográfica e vegetal, e características genéticas das abelhas, como também do tipo de própolis utilizado, forma de extração, dosagem e tempo de estudo.

Dessa forma, sugere-se que mais estudos são necessários, principalmente estudos clínicos realizados em humanos, com uma padronização na dosagem da própolis utilizada e tempo de estudo, para aumentar as evidências científicas, e assim auxiliar em terapêuticas alternativas a portadores de feridas, assegurando-lhes melhores resultados e qualidade de vida.

REFERÊNCIAS

- ABU-SEIDA, A. M. Effect of Propolis on Experimental Cutaneous Wound Healing in Dogs. *Veterinary Medicine International*. 2015;
- AFKHAMIZADEH, M. et al. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Natural product research*. v. 32, n. 17, p. 2096–2099, 2018;
- ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R. L. C. et al. Effect of Bovine Type-I Collagen-Based Films Containing Red Propolis on Dermal Wound Healing in Rodent Model. *Int. J. Morphol.* v. 27, n. 4, p. 1105-1110, 2009;
- ALENCAR, S. M. et al. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: Red propolis. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 2, n. 113, p. 278-283, 2007;
- ALMEIDA, E. B. et al. The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 147, p. 419–425, 2013;
- AINI, F. N.; ADININGRAT, A. Challenge in Propolis Biocompatibility as a Potential Medicament in Dental Medicine. *Advances in Health Sciences Research*. v. 33, 2020;
- BARROSO, P. R. et al. Effect of propolis on mast cells in wound healing. *Inflammopharmacol*, 2011;
- BARUD, H. S. et al. Antimicrobial Brazilian Propolis (EPP-AF) Containing Biocellulose Membranes as Promising Biomaterial for Skin Wound Healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;
- BATISTA, L. L. V. et al. Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos. *Rev. Col. Bras. Cir.* v. 39, n. 6, p. 515-520, 2012;
- BAYGAR, T. Characterization of silk sutures coated with propolis and biogenic silver nanoparticles (AgNPs); an eco-friendly solution with wound healing potential against surgical site infections (SSIs). *Turk J Med Sci*. v. 50, p. 258-266, 2020;
- BAYRAMI, M. et al. Biologically-synthesised ZnO/CuO/Ag nanocomposite using propolis extract and coated on the gauze for wound healing applications. *IET Nanobiotechnology*. v. 7, n. 14, p. 548–554, 2020;
- CAO, X. P. et al. Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomedicine*. v. 34, p. 76–84, 2017;
- CORRÊA, F. R. S. et al. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 86, p. 162–171, 2017;
- EKEUKU, S. O.; CHIN, K. Y. Application of Propolis in Protecting Skeletal and Periodontal Health – A Systematic Review. *Molecules*. v. 11, n. 26, 2021;
- ESKANDARINIA, A. et al. A Novel Bilayer Wound Dressing Composed of a Dense Polyurethane/Propolis Membrane and a Biodegradable Polycaprolactone/ Gelatin Nanofibrous Scaffold. *Scientific Reports*. v. 10, n. 1, 2020b;

- ESKANDARINIA, A. et al. A propolis enriched polyurethane-hyaluronic acid nanofibrous wound dressing with remarkable antibacterial and wound healing activities. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020a;
- ESKANDARINIA, A. et al. Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: in vitro and in vivo studies. *Carbohydrate Polymers*. 2019;
- FILHO, O. M.; CARVALHO, A. C. P. Application of Propolis to Dental Sockets and Skin Wounds. *J. Nihom Univ. Sch. Dent.* v. 32, p. 4-13, 1990;
- FINGER, D. et al. Antifungal bioassay-guided fractionation of an oil extract of própolis. *Journal of Food Quality*. 2013;
- GONZÁLEZ-SERRANO, J. et al. Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. v. 26, n. 2, p. 118-25, 2021;
- GREGORY, S. R. et al. Comparison of Propolis Skin Cream to Silver Sulfadiazine: A Naturopathic Alternative to Antibiotics in Treatment of Minor Burns. *The journal of alternative and complementary medicine*. v. 8, n. 1, p. 77–83, 2002;
- GROOT, A. C. Propolis: A Review of Properties, Applications, Chemical Composition, Contact Allergy, and Other Adverse Effects. *Dermatitis*. v. 24, n. 6, p. 263–282, 2013;
- HENSHAW, F. R. et al. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *Journal of Diabetes and Its Complications*. v. 28, p. 850–857, 2014;
- HUANBUTTA, K.; SITTIKIYOTHIN, W.; SANGNIM, T. Development of topical natural based flm forming system loaded propolis from stingless bees for wound healing application. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2020;
- JACOB, A. et al. The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. v. 15, n. 294, 2015;
- KHORASANI, M. Z.; JARRAHI, M.; JARRAHI, A. Combined effect of iranian propolis and honey on healing of induced incisional wound in rat. *IIOABJ*. v. 7, n. 8, p. 184–190, 2016;
- KHORASGANI, E. M.; KARIMI, A. H.; NAZEM, M. R. A Comparison of Healing Effects of Propolis and Silver Sulfadiazine on Full Thickness Skin Wounds in Rats. *Pak Vet J*. v. 30, n. 2, p. 72-74, 2010;
- KHOSHNEVISAN, K. et al. Antibacterial and antioxidant assessment of cellulose acetate/polycaprolactone nanofibrous mats impregnated with própolis. *International Journal of Biological Macromolecules*. v. 140, p. 1260-1268, 2019;
- KIDERMAN, A. et al. Bi-lateral eosinophilic ulcers in an infant treated with própolis. *Journal of Dermatological Treatment*. v. 12, p. 29–31, 2001;
- KWIECINSKA-PIRÓG, J. et al. Biofilm Formation Reducing Properties of Manuka Honey and Propolis in *Proteus mirabilis* Rods Isolated from Chronic Wounds. *Microorganisms*. v. 8, n. 1823, 2020;

- LIMA, L. D. C. et al. Brazilian green propolis modulates inflammation, angiogenesis and fibrogenesis in intraperitoneal implant in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. v. 14, n. 177, 2014;
- LISBONA-GONZÁLEZ, M. J. et al. Effect of Propolis Paste and Mouthwash Formulation on Healing after Teeth Extraction in Periodontal Disease. *Plants*. v. 10, n. 1603, 2021;
- MARTINI, A. A. K.; MAHENDRA, A. N. Administration of 50% propolis ethanolic extract increases the number of gingivitis fibroblast in H₂O₂-induced rats. *AIP Conference Proceedings*. 2019;
- MARTINOTTI, S. et al. Propolis Induces AQP3 Expression: A Possible Way of Action in Wound Healing. *Molecules*. v. 24, n. 1544, 2019;
- MCLENNAN, S. V. et al. The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair and Regeneration*. v.16, n. 5, p. 706–713, 2008;
- MOURA, S. A. L. et al. Aqueous Extract of Brazilian Green Propolis: Primary Components, Evaluation of Inflammation and Wound Healing by Using Subcutaneous Implanted Sponges. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, *Current Nutrition & Food Science*. v. 6, n. 3, 2011;
- MUJICA, V. et al. Propolis as an Adjuvant in the Healing of Human Diabetic Foot Wounds Receiving Care in the Diagnostic and Treatment Centre from the Regional Hospital of Talca. *Journal of Diabetes Research*, 2019;
- PERŠURIĆ, Ž.; PAVELIĆ, S. K. Bioactives from Bee Products and Accompanying Extracellular Vesicles as Novel Bioactive Components for Wound Healing. *Molecules*. v. 12, n. 26, 2021;
- PICOLOTTO, A. et al. Bacterial cellulose membrane associated with red propolis as phytomodulator: Improved healing effects in experimental models of diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 112, 2019;
- RAHAL, S. C. et al. 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;
- RASHIDI, M. K.; MIRAZI, N.; HOSSEINE, A. Effect of topical mixture of honey, royal jelly and olive oil-propolis extract on skin wound healing in diabetic rats. / *Wound Medicine*. v. 12, p. 6-9, 2016;
- 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;
- SANTOS, M. J.; VIANNA, L. A. C.; GAMBA, M. A. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. *Acta paul. enferm.* v. 20, n. 2, 2007;
- SAWAYA, A. C. H. F.; CUNHA, I. B. S.; MARCUCCI, M. C. Analytical methods applied to diverse types of Brazilian propolis. *Chemistry Central Journal*. v. 5, n. 27, 2011;

- SEHN, E. et al. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. *Analytica Chimica Acta*. v. 635, p. 115–120, 2009;
- SILVA, F.R.G. et al. Triagem fitoquímica e atividades antibacteriana, antifúngica, antioxidante e antitumoral in vitro da própolis vermelha de Alagoas. *Revista Brasileira de Biologia*. v. 79, n. 3, 2019;
- STOJKO, M. et al. Biodegradable Electrospun Nonwovens Releasing Propolis as a Promising Dressing Material for Burn Wound Treatment. *Pharmaceutics*. v. 9, n. 12, 2020;
- TEMIZ, M. et al. Effect of Propolis on Healing in Experimental Colon Anastomosis in Rats. *dv Ther*. v. 25, n. 2, p. 159–167, 2008;
- TICHY, J.; NOVAK, J. Detection of Antimicrobials in Bee Products with Activity Against Viridans Streptococci. *The journal of alternative and complementary medicine*. V. 6, n. 5, p. 383-389, 2000;
- UZEL, A. et al. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. *Microbiological Research*. v. 160, p. 189-195, 2005;
- VIEIRA, A. P. et al. Ação dos flavonóides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. *Ciências Biológicas e da Saúde*. v. 29, n. 1, p. 65-74, 2008;
- VOSS, G. T. et al. Polysaccharide-based film loaded with vitamin C and propolis: A promising device to accelerate diabetic wound healing. *International Journal of Pharmaceutics*. v. 552, p. 340–351, 2018;
- VYNOGRAD, N.; VYNOGRAD, I.; SOSNOWSKI, Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). *Phytomedicine*, v. 7, n. 1, p. 1-6, 2000.

2º ARTIGO

**LESSA, YSL; NASCIMENTO, TG; ASSUNÇÃO, ML. EFEITOS DA PRÓPOLIS NO
DIABETES MELLITUS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.**

Revista que será submetido: Revista Rodriguésia. Qualis B1.

RESUMO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que tem como objetivo analisar os estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos em humanos, relacionados aos benefícios terapêuticos da própolis no Diabetes Mellitus. Os dados foram selecionados por meio de busca por um pesquisador, nas seguintes bases de dados científicos: Pubmed Central, Google Scholar e Scielo, no período de junho a agosto de 2022. A busca foi realizada com filtros de busca avançada, no idioma inglês, utilizando como termo principal “Propolis”, associado através do operador booleano “AND” ao seguinte termo: “diabetes”. Foram identificados 280 estudos, constituindo a amostra com 30 estudos que atenderam aos critérios de inclusão dessa pesquisa. Dos 30 (100%) estudos analisados, 22 (73,3%) eram estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* focados na investigação dos efeitos da própolis em diabetes mellitus e 8 (26,7%) estudos clínicos focados na investigação dos efeitos da própolis em diabetes mellitus. Os estudos reúnem análises *in vitro* e modelos animais *in vivo* induzidos através de (STZ), aloxana e D-glicose à modificações patológicas no metabolismo da glicose, para avaliar o efeito antidiabético da própolis. Nesses estudos, a administração de própolis demonstrou redução nos níveis de glicose sanguínea e restauração da insulinemia com consequente efeito protetor nas células beta pancreáticas, alta atividade antioxidante, redução dos danos hepáticos e renais, e melhora do perfil lipídico. Os estudos clínicos fornecem evidências dos efeitos da própolis no metabolismo da glicose, principalmente no controle glicêmico através da redução dos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada em voluntários diabéticos, assim como melhora do perfil lipídico e estresse oxidativo provocados pela condição de hiperglicemia persistente causada pelo diabetes, através da ação hipolipidêmica e antioxidante da própolis reduzindo os níveis de colesterol total, aumentando os níveis de HDL, e de agentes antioxidantes e compostos bioativos. Com isso, pode-se concluir que a própolis é uma alternativa terapêutica de fonte natural que desempenha um papel importante no diabetes. Porém vale ressaltar, que as atividades terapêuticas da própolis dependem não só da sua composição química, que por sua vez pode variar de acordo com região geográfica e vegetal, e características genéticas das abelhas, como também do tipo de própolis utilizado, dosagem e tempo de estudo.

Palavras-chave: Própolis. Diabetes. Apiterapia.

1 INTRODUÇÃO

1.1 PROBLEMATIZAÇÃO

O Diabetes Mellitus é uma doença crônica não transmissível caracterizada por quadro de hiperglicemia, provocado por uma deficiência total ou parcial na secreção de insulina pelas células beta do pâncreas. Essa condição de hiperglicemia junto a dislipidemia, que também é uma característica do Diabetes Mellitus pode acarretar diversas complicações metabólicas, como retardo na cicatrização de feridas, aterosclerose, retinopatia, nefropatia diabética, entre outras. Além de indução ao estresse oxidativo, aumentando a produção de espécies reativas de oxigênio nos tecidos e diminuindo os mecanismos antioxidantes. Com isso, é fundamental controlar a homeostase da glicose a fim de evitar o agravamento da doença e o aparecimento de suas complicações (KITAMURA, 2019; RIVERA-YAÑEZ et al., 2021).

Para o manejo adequado do Diabetes Mellitus é recomendado o tratamento medicamentoso com substâncias hipoglicemiantes associadas a mudança no estilo de vida, adotando hábitos saudáveis como a prática regular de exercício físico e reeducação alimentar, diminuindo o consumo de carboidratos e gorduras saturadas, e aumentando o consumo de proteínas, frutas, legumes e verduras. Porém, o diabetes é um problema de saúde pública que vem aumentando de forma drástica, e com isso pode ser interessante ter alternativas terapêuticas naturais com efeitos hipoglicemiantes, como exemplo da própolis, capazes de auxiliar no diabetes, controlando os níveis glicêmicos e prevenindo o aparecimento de suas complicações. Além disso, o uso diário de substâncias sintéticas pode causar vários efeitos adversos a longo prazo (KARIMIAN et al., 2019; SYAIFIE et al., 2022).

A própolis é uma mistura resinosa apícola, ou seja, produzida por abelhas a partir de substâncias coletadas por elas em plantas, árvores, folhas e outras fontes vegetais, para proteger as colmeias de microrganismos e mantê-las estéreis. O uso de produtos naturais, como a própolis, tem sido amplamente estudado como terapêuticas complementares e alternativas em doenças metabólicas como o Diabetes Mellitus, visto que possuem uma vasta gama de propriedades biológicas como antibacteriana, antifúngica, antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, imunoestimulante, hipoglicemiante, hipolipidêmica, entre outras (RIVERA-YAÑEZ et al., 2021; SYAIFIE et al., 2022; BALICA et al., 2021).

Alguns estudos *in vivo* e clínicos realizados em modelos animais induzidos ao diabetes e seres humanos diabéticos, tem mostrado que o tratamento com própolis é capaz de diminuir os níveis glicêmicos e os níveis de hemoglobina glicada, assim como também melhorar o perfil

lipídico e o estresse oxidativo causado pela hiperglicemia persistente. Dessa forma, devido as propriedades terapêuticas da própolis, seus efeitos benéficos no diabetes e o interesse por produtos naturais, postula-se a própolis como uma alternativa terapêutica eficaz no tratamento do Diabetes Mellitus (Afsharpour et al., 2019; Alassaf et al., 2021; Chen et al., 2018; El Menyiy et al., 2019; El-Sharkawy; Anees; Van Dyke, 2016; Gao et al., 2018; Ibrahim et al., 2019; Laaroussi et al., 2020; Nna et al., 2018; Rivera-Yañez et al., 2018; Samadi et al., 2017; Shi et al., 2019; Ugbaja et al., 2021; Usman; Bakar; Mohamed, 2018; Xue et al., 2019; Zhao et al., 2016).

Com isso, foi realizado um estudo de revisão da literatura com o objetivo de analisar os estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos em humanos, relacionados aos efeitos terapêuticos da própolis no Diabetes Mellitus.

1.2 PERGUNTA NORTEADORA DO ESTUDO

Quais os efeitos da própolis em pacientes portadores de Diabetes Mellitus?

1.3 HIPÓTESE DO ESTUDO

A própolis possui propriedades terapêuticas capazes de auxiliar no tratamento do Diabetes Mellitus.

1.4 JUSTIFICATIVA

Considerando que o diabetes é um problema de saúde pública que vem aumentando de forma drástica, e com isso pode ser interessante utilizar alternativas terapêuticas naturais com efeitos hipoglicemiantes para auxiliar no tratamento do diabetes, e diante do exposto na literatura com relação às propriedades biológicas da própolis, pretende-se analisar os estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos em humanos, relacionados aos efeitos terapêuticos da própolis no Diabetes Mellitus, através de uma revisão integrativa da literatura.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 Objetivo geral

Analisar os estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos em humanos, relacionados aos efeitos terapêuticos da própolis no Diabetes Mellitus, através de uma revisão integrativa da literatura.

1.5.2 Objetivos específicos

- Identificar os estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos em humanos, relacionados aos benefícios terapêuticos da própolis no Diabetes Mellitus;
- Analisar os estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos em humanos, relacionados aos benefícios terapêuticos da própolis no Diabetes Mellitus;
- Explanar os efeitos da própolis no Diabetes Mellitus.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que tem como objetivo analisar os estudos relacionados aos efeitos terapêuticos da própolis no Diabetes Mellitus. A elaboração desta revisão utiliza como pergunta norteadora a seguinte questão: Quais os efeitos da própolis em pacientes portadores de Diabetes Mellitus?

Para melhor embasamento científico e construção teórica da pesquisa, os dados foram selecionados por meio de busca por um pesquisador, nas seguintes bases de dados científicos: Pubmed Central, Google Scholar e Scielo, no período de junho a agosto de 2022. A busca foi realizada com filtros de busca avançada, no idioma inglês, utilizando como termo principal “Propolis”, associado através do operador booleano “AND” ao seguinte termo: “diabetes”.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: a) estudos *in vitro* e *in vivo* sem limitação de tempo e sem distinção do tipo e região da própolis e b) estudos clínicos sem limitação de tempo e sem distinção do tipo e região da própolis. Os critérios de exclusão dos dados científicos foram: a) artigos repetidos e b) artigos fora do contexto do estudo. Os resumos de artigos cujo conteúdo possibilitasse sua exclusão por estar fora do contexto do estudo não tiveram o texto completo selecionado para leitura. Já os que ultrapassaram esse processo de seleção foram submetidos à leitura e à sistematização dos resultados.

Espera-se como desfecho desta pesquisa, comprovar os efeitos terapêuticos da própolis no Diabetes Mellitus através da redução dos níveis glicêmicos, redução da hemoglobina glicada, combate ao estresse oxidativo devido a sua alta atividade antioxidante, melhora do perfil lipídico e melhora da função hepática e renal.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificados 280 estudos, constituindo a amostra com 30 estudos que atenderam aos critérios de inclusão dessa pesquisa. Dos 30 (100%) estudos analisados, 22 (73,3%) eram estudos pré-clínicos *in vivo* e *in vitro* focados na investigação dos efeitos da própolis em diabetes mellitus e 8 (26,7%) estudos clínicos focados na investigação dos efeitos da própolis em diabetes mellitus.

3.1 CAPÍTULO 1: ESTUDOS PRÉ-CLÍNICOS (*IN VITRO* E *IN VIVO*) DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS NO DIABETES MELLITUS

Esta revisão identificou 22 estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*), relacionados aos efeitos da própolis em Diabetes Mellitus, onde é possível destacar, principalmente, a alta capacidade hipoglicemiante, antioxidante e hipolipidêmica da própolis (Tabela 3).

Tabela 3. Estudos pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) que investigaram os efeitos da própolis em diabetes mellitus.

Nº.	Referência	Modelo experimental/ Dose de Própolis	Achados
1.	Nna et al., 2018.	Ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina (STZ)/ Extrato Etanólico de Própolis de Kelantan, Malásia (300mg/kg/dia).	↓ glicemia de jejum; ↑ do nível de insulina sérica e do peso corporal.
2.	Watanabe et al., 2021.	Camundongos diabéticos/ Própolis verde brasileira da Apis Flora Comercial, Ltda., Ribeirão Preto: 50mg/kg do flavonóide bacarina.	Melhorou os níveis de glicose sanguínea.
3.	Ugbaja et al., 2021.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 200 e 600mg/kg Extrato Etanólico de Própolis do Sudoeste da Nigéria.	↓ glicemia de jejum e a lipotoxicidade nos órgãos: cérebro, olhos, coração, fígado e rim.

4.	Rifa'i; Widodo, 2014.	Camundongos diabéticos/ 50, 100 e 200mg/kg de Extrato Etanólico de Própolis da Lawang, Java Oriental, Indonésia.	↓ níveis séricos de glicose; ↑ o nº de células T virgens e suprimiu a produção de interferon gama (IFN-γ).
5.	Shi et al., 2019.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 100 e 200mg/kg/dia de Extrato Etanólico de Própolis Chinesa.	↓ glicemia de jejum, hemoglobina glicada (HbA1c) e estresse oxidativo.
6.	Sameni et al., 2016.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 100 e 200mg/kg/dia de Extrato Etanólico de Própolis da província de Semnan.	Inibiu a perda de peso corporal; ↓ níveis séricos de glicose; ↑ atividade antioxidante.
7.	El Rabey; Al Seen; Bakhawain, 2017.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 20% p/p de Extrato Metanólico de Própolis de Jeddah, Arábia Saudita.	↓ níveis séricos de glicose e estresse oxidativo; melhorou os tecidos renais e pancreáticos.
8.	Laaroussi et al., 2020.	Ratos diabéticos induzidos por D-glicose/ 100 e 200mg/kg/dia de Extrato de própolis.	Melhorou perfil lipídico; ↓ estresse oxidativo; preveniu hiperglicemia e hiperinsulinemia.
9.	Rivera-Yañez et al., 2018.	Camundongos diabéticos induzidos por (STZ)/ 0,3g/kg/dia de Extrato Etanólico de Própolis de Chihuahua, México.	Inibiu o ↑ da glicemia e a perda de peso corporal; ↑ capacidade antioxidante.
10.	Ibrahim et al., 2019.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 100mg/kg/dia de Extrato Aquoso de Própolis.	Normalizou os níveis de hiperglicemia e hiperlipidemia; ↓ estresse oxidativo.

11.	Shibata et al., 2016.	Ratos alimentados com galactose/ 5 e 50µg/ml de Própolis de Okayama, Japão.	Inibiu o aparecimento e progressão da catarata provocada pelo DM; ↓ os níveis de Espécies Reativas de Oxigênio (ROS).
12.	Al Ghamdi et al., 2015.	Camundongos diabéticos induzidos por (STZ)/ 100mg/kg/dia de Extrato Etanólico de Própolis da Arábia Saudita.	Normalizou os níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-1β, TNF-α); Normalizou os níveis de ROS e do perfil lipídico.
13.	Köksal; Emre; Polat, 2015.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 0,012mg/ml de Própolis da região noroeste da Turquia.	Não houve diferença significativa nos níveis das substâncias reativas ao ácido Tiobarbitúrico (TBARS), SOD, CAT, GSH-Px do hipocampo entre os grupos.
14.	Kitamura et al., 2013.	Camundongos diabéticos induzidos por (STZ)/ 100mg/kg de Extrato Etanólico de Própolis.	↓ níveis séricos de glicose e colesterol; Normalizou tolerância à glicose e a Resistência à Insulina (RI).
15.	El Menyiy et al., 2019.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 50 e 100mg/kg de Extrato Etanólico de Própolis de Outat El Haj, Marrocos.	↓ níveis séricos de glicose; Melhora da dislipidemia, função hepática e função renal; ↓ a elevação da desidrogenase do ácido láctico.
16.	Touzani et al., 2022.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 100mg/kg/dia Extrato Etanólico de Própolis da província de Sefrou, Marrocos.	↓ lesões hepáticas, lesões renais e proteinúria; Normalizou (HbA1c) e insulina.
17.	Xue et al., 2019.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 80, 160 e 240mg/kg Extrato Etanólico	↓ glicemia de jejum e (HbA1c); Melhora da composição da microbiota intestinal.

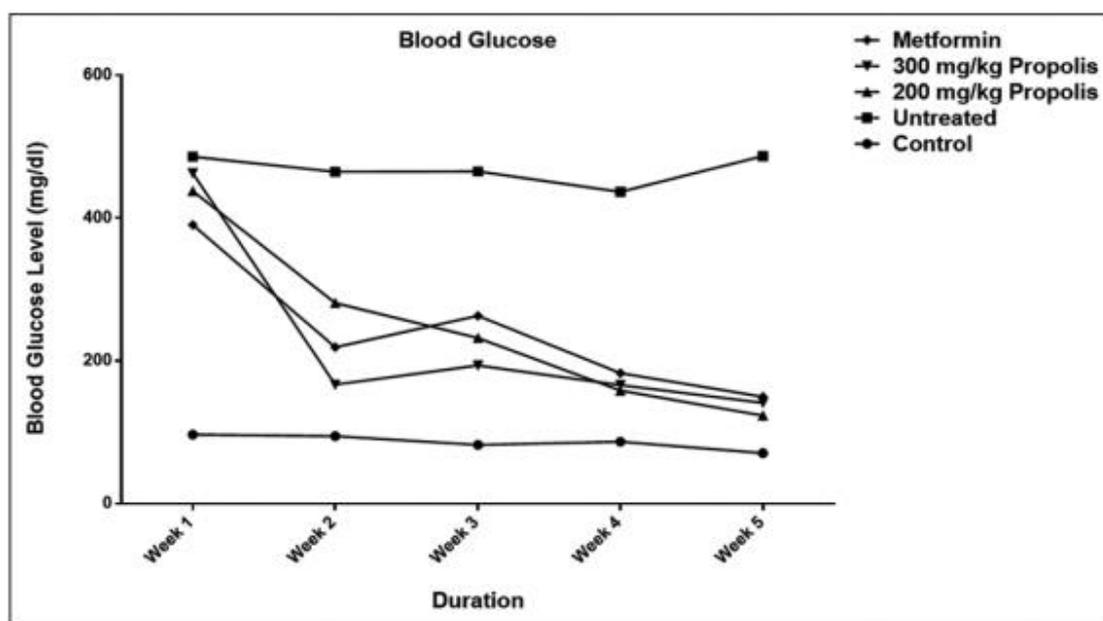
		de Própolis de Pequim, China.	
18.	Oršolić et al., 2012.	Camundongos diabéticos induzidos por aloxana/ 50mg/kg de Extrato Hidrossolúvel de própolis e 50mg/kg de Extrato Etanólico de Própolis da Croácia.	↑ atividade antioxidante; ↓ danos hepáticos e renais.
19.	Oladayo, M. I., 2016.	Ratos diabéticos induzidos por aloxana/ 200 e 300mg/kg/dia de Extrato Etanólico de Própolis da Nigéria.	↓ níveis séricos de glicose, VLDL e (HbA1c); ↑ níveis de HDL.
20.	Aral et al., 2015.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 100mg/kg/dia Extrato Etanólico de Própolis.	↓ glicemia de jejum.
21.	Chen et al., 2018.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 183,9 e 919,5mg/kg/dia de Extrato Etanólico de Própolis Verde de Taipei, Taiwan.	Retardo na progressão do DM2; ↓ espécies reativas de oxigênio (ROS); ↑ níveis de citocinas antioxidantes
22.	Usman; Bakar; Mohamed, 2018.	Ratos diabéticos induzidos por (STZ)/ 300mg/kg/dia Extrato Etanólico de Própolis da Malásia.	↓ glicemia de jejum; ↑ capacidade antioxidante.

Abreviações: ↓, baixo, diminuir ou menor; ↑, mais, aumentar ou maior; IL-6, Interleucina-6; IL-1β, Interleucina-1β; TNF-α, Fator de Necrose Tumoral Alfa; SOD, Superóxido Dismutase; CAT, Catalase; GSH-Px, Glutathione Peroxidase; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2.

Em um estudo que investigou os efeitos hipoglicemiantes e hipolipidêmicos de um extrato etanólico de própolis Nigeriana, em um grupo de ratos diabéticos quimicamente induzidos por aloxana, mostrou que a administração de extrato etanólico de própolis (200 e 300mg/kg), causou uma redução significativa nos níveis de glicose sanguínea, como mostra a

figura 3, e um aumento significativo nos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) em comparação ao grupo controle que não recebeu tratamento, culminando na prevenção de altos níveis de hemoglobina glicada e melhora da dislipidemia diabética. O grupo tratado com 300mg/kg de extrato etanólico de própolis obteve a maior queda percentual (72,76%) da glicemia e uma redução significativa no nível de lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) (OLADAYO, M. I., 2016).

Figura 3 – Efeito do extrato etanólico de própolis Nigeriana sobre a glicemia.



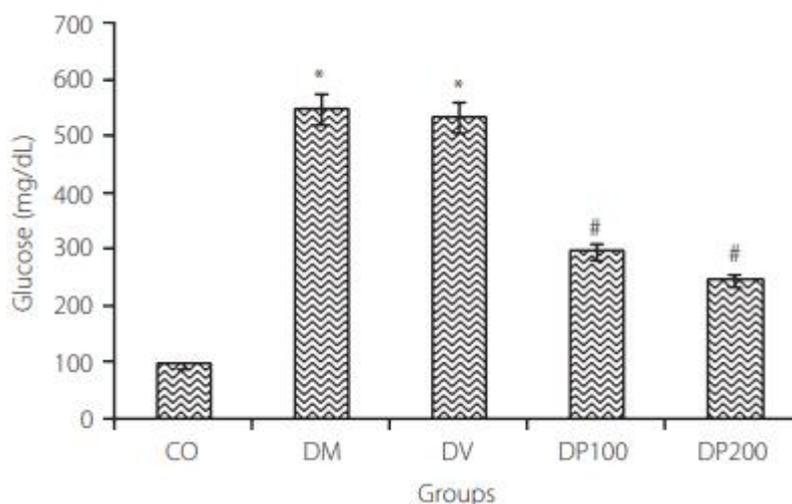
Fonte: Oladayo, M. I. J Intercult Ethnopharmacol, 2016.

O mesmo pode ser visto no estudo de Ugba et al. (2021) que destaca o uso de um extrato etanólico de própolis na diminuição dos danos causados a vários órgãos do corpo como, cérebro, olhos, coração, fígado e rim devido a glicotoxicidade e lipotoxicidade causadas pelo diabetes. O estudo realizado em roedores diabéticos quimicamente induzidos por estreptozotocina (STZ), mostrou a diminuição da glicemia de jejum no grupo tratado com extrato etanólico de própolis equiparado ao grupo tratado com o antidiabético glibenclamida, o que valida a capacidade hipoglicemiante da própolis, assim como a melhora do metabolismo lipídico, através da redução do colesterol e triacilglicerol no plasma e nos tecidos, sendo de grande importância na prevenção de doenças cardiovasculares associadas ao diabetes.

Uma redução significativa nos níveis séricos de glicose também foi observada em dois estudos distintos, o primeiro com a administração de 100 e 200mg/kg de um extrato etanólico de própolis Iraniana, como mostra a figura 4, e o segundo, com a administração de 50 e 100mg/kg de um extrato etanólico de própolis Marroquina, ambos analisados em um grupo de

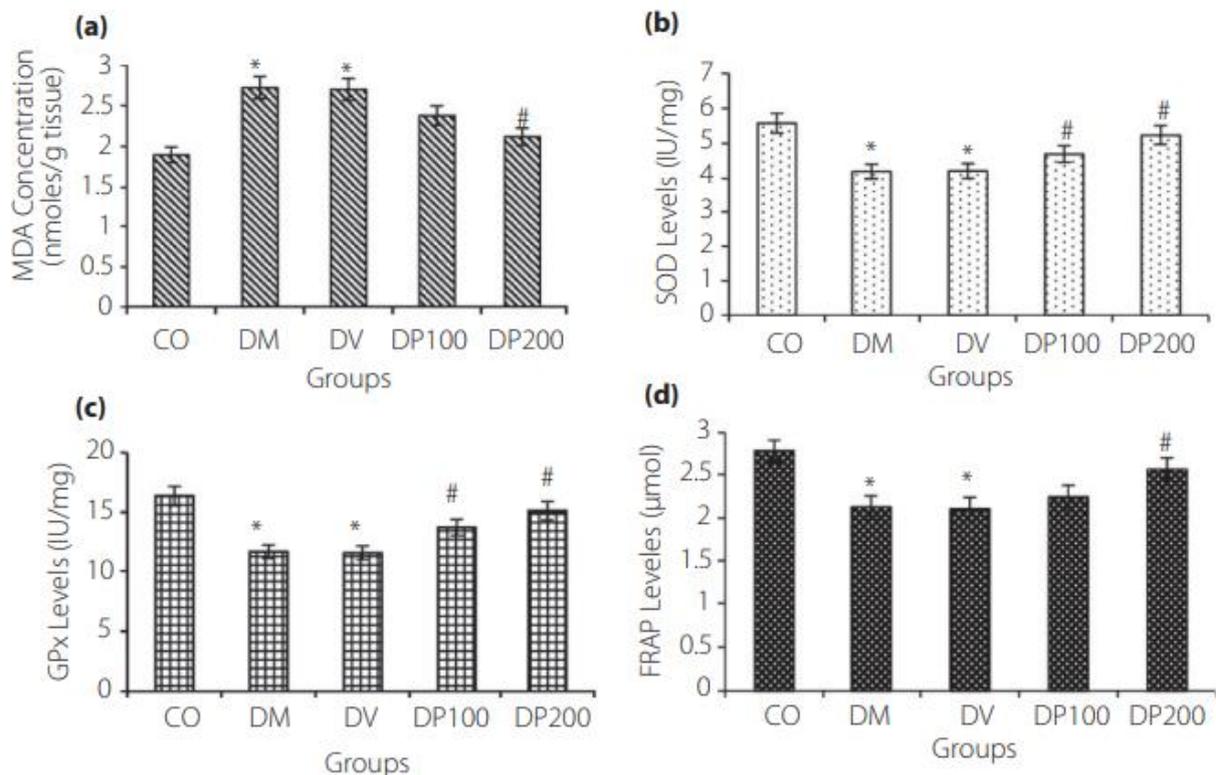
ratos diabéticos induzidos por (STZ). A própolis Marroquina demonstra que uma única dose de ambas concentrações (50 e 100mg/kg) administradas diminuíram significativamente os níveis de glicose sanguínea de ratos diabéticos em comparação com ratos diabéticos não tratados, porém o resultado foi melhor utilizando a dosagem de 100mg/kg. Além disso, ambos estudos destacam a alta atividade antioxidante da própolis, como é possível observar na figura 5 abaixo, devido à redução no teor de malonaldeído (MDA), uma espécie reativa, no tecido renal de roedores diabéticos, assim como o aumento da atividade das enzimas antioxidantes, superóxido dismutase (SOD) e glutatona peroxidase (GPx), combatendo assim o estresse oxidativo (EL MENYIY et al., 2019; SAMENI et al., 2016).

Figura 4 – Alterações na glicemia em ratos controle (CO), diabetes mellitus (DM), veículo diabético (DV) e diabetes mellitus tratado com extrato etanólico de própolis 100 e 200mg/kg (DP100, DP200).



Fonte: El Menyiy et al. Irã J Basic Med Sci, 2019.

Figura 5 – As mudanças não ajustadas em (a) níveis de malondialdeído (MDA), (b) superóxido dismutase (SOD), (c) glutatona peroxidase (GPx) e (d) poder antioxidante redutor de ferro (FRAP) do tecido renal no grupo controle (CO), grupos diabetes mellitus (DM) e veículo diabético (DV) e ratos tratados para diabetes mellitus com extrato etanólico de própolis 100 e 200 mg/kg (DP100, DP200).



Fonte: El Menyiy et al. Irã J Basic Med Sci, 2019.

Através de análise *in vitro*, o grupo de Touzani et al. (2022), destacam a atividade antioxidante de um extrato etanólico de própolis devido à sua alta quantidade de agentes antioxidantes identificados. Sendo 18 compostos como, ácidos fenólicos e di-hidroflavanonas e seus derivados ésteres, flavonas e flavonóis e seus derivados metilados, e flavanonas. E os mais abundantes na amostra, pinobanksina-3-O-acetato, pinocembrina e éster fenetílico do ácido cafeico. Este estudo avaliou os efeitos da própolis, mel e sua combinação na hiperglicemia induzida por (STZ) e algumas complicações como, lesão renal aguda, lesão hepática, dislipidemia e proteinúria em ratos. Tanto um como o outro reduziu significativamente lesões hepatorenais, proteinúria e melhorou os níveis de hemoglobina glicada e insulina. Porém, o extrato etanólico de própolis (100mg/kg) demonstrou melhor atividade antioxidante do que o mel, através da sua alta capacidade de eliminação contra o radical livre DPPH e poder redutor férrico. Dessa forma, o extrato etanólico de própolis de forma isolada ou em combinação com o mel apresenta alta atividade hipoglicemiante e antioxidante.

Os estudos reúnem análises *in vitro* e modelos animais *in vivo* induzidos através de (STZ), aloxana e D-glicose à modificações patológicas no metabolismo da glicose, implicando em hiperglicemia, hiper-insulinemia, aumento nos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), lesões hepática e renais e alteração do perfil lipídico, para avaliar o efeito antidiabético

da própolis. Nesses estudos, a administração de própolis demonstrou redução nos níveis de glicose sanguínea e restauração da insulinemia com consequente efeito protetor nas células beta pancreáticas, alta atividade antioxidante, redução dos danos hepáticos e renais, e melhora do perfil lipídico (CHEN et al., 2018; EL MENYIY et al., 2019; EL RABEY; AL SEENI; BAKHASHWAIN, 2017; IBRAHIM et al., 2019; LAAROUSSI et al., 2020; NNA et al., 2018; OLADAYO, M. I., 2016; ORŠOLIĆ et al., 2012; SHI et al., 2019; TOUZANI et al., 2022).

3.2 CAPÍTULO 2: ESTUDOS CLÍNICOS DOS EFEITOS DA PRÓPOLIS NO DIABETES MELLITUS

Esta revisão também identificou 8 estudos clínicos relacionados aos efeitos da própolis em diabetes mellitus, onde é possível destacar, principalmente, a alta capacidade hipoglicemiante, antioxidante e hipolipidêmica da própolis (Tabela 4).

Tabela 4. Estudos clínicos que investigaram os efeitos da própolis em diabetes mellitus.

Nº.	Referência	Desenho do Estudo/ Dose de Própolis	Efeito Clínico
1.	Alassaf et al., 2021.	34 indivíduos saudáveis/ cápsulas de 1000mg/dia de própolis (Reino Unido), por 60 dias.	↑ peso corporal e IMC; ↓ glicemia de jejum e (HbA1c); Não afetou a RI.
2.	Samadi et al., 2017.	Ensaio clínico randomizado com 66 pacientes com DM2/ cápsulas de 900mg/dia de própolis (Mashhad, Irã), por 12 semanas.	↓ glicemia de jejum e (HbA1c); Melhora dos níveis de colesterol total e LDL; Não afetou a RI.
3.	Afsharpour et al., 2019.	Ensaio clínico randomizado com 62 pacientes com DM2/ cápsulas de 500mg de própolis (Tabriz, Irã) três vezes por dia, por 8 semanas.	↓ glicemia de jejum, (HbA1c) e RI; Melhora do estado antioxidante.
4.	Gao et al., 2018.	Ensaio clínico randomizado com 61 pacientes com DM2/ cápsulas de 900mg/dia de própolis Chinesa, por 18 semanas.	↑ Glutaciona sérica (GSH), flavonoides e polifenóis; ↓ Lactato Desidrogenase sérica (LDH)
5.	Zakerkish et al., 2019.	Ensaio clínico randomizado com 94 pacientes com DM2/ cápsulas de 500mg de própolis Iraniana duas vezes por dia, por 90 dias.	↓ (HbA1c), insulina sérica, RI e citocinas inflamatórias; Melhora função hepática e renal.
6.	El-Sharkawy; Anees; Van Dyke, 2016.	Ensaio clínico randomizado com 50 pacientes com DM2 e Periodontite crônica/ cápsulas	↓ glicemia de jejum e (HbA1c); Melhora dos parâmetros periodontais.

		de 400mg/dia de própolis, por 6 meses.	
7.	Fukuda et al., 2015.	Ensaio clínico randomizado com 80 pacientes com DM2/ cápsulas de 226,8mg/dia de própolis verde (Okayama, Japão), por 8 semanas.	Melhora dos níveis de ácido úrico no sangue e da taxa de filtração glomerular estimada.
8.	Zhao et al., 2016.	Ensaio clínico randomizado com 65 pacientes com DM2/ cápsulas de 900mg/dia de própolis verde (Guangzhou, China), por 18 semanas.	↑ (GSH) sérico e polifenóis totais; ↓ (LDH), carbonilas séricas e TNF- α sérico.

Abreviações: ↓, baixo, diminuir ou menor; ↑, mais, aumentar ou maior; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; HbA1c; Hemoglobina glicada; RI, Resistência à Insulina; TNF- α , Fator de Necrose Tumoral Alfa.

Um ensaio clínico randomizado realizado com 65 pacientes diagnosticados com diabetes mellitus tipo 2, destacou a alta atividade antioxidante da própolis verde brasileira, porém sem efeitos significativos relacionados ao metabolismo da glicose. Agentes antioxidantes se tornam de extrema importância em pacientes diabéticos, visto que a condição de hiperglicemia pode causar estresse oxidativo através de diversos mecanismos. O estudo mostra que o uso de própolis (900mg/dia) na forma de cápsulas durante 18 semanas demonstrou aumento em um dos antioxidantes mestres do nosso corpo, a glutatona sérica e nos polifenóis totais, assim como diminuição das carbonilas e TNF- α séricos. Em contrapartida, as citocinas inflamatórias, IL-1 β e IL-6 séricos, foram aumentadas significativamente. Embora IL-6 seja uma citocina pró-inflamatória, em algumas circunstâncias ela pode ser considerada uma citocina anti-inflamatória, nesse caso, ela neutraliza os efeitos pró-inflamatórios causados pelo aumento da IL-1 β , visto que a mesma também está significativamente aumentada. O mesmo também foi visto no estudo de Gao et al. (2018) só que utilizando própolis chinesa (ZHAO et al., 2016).

Já Samadi et al. (2017) encontraram efeitos significativos no metabolismo da glicose utilizando a mesma dosagem de própolis (900mg/dia) também na forma de cápsulas só que por 12 semanas em pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2. O estudo mostra a capacidade hipoglicemiante da própolis, através da redução da glicemia de jejum em cerca de 17,76 mg/dL no grupo que recebeu a intervenção e aumento médio de 6,48 mg/dL no grupo placebo, o mesmo resultado foi visto com relação as alterações na hemoglobina glicada. Foi identificado também melhora no perfil lipídico, através do aumento significativo no nível de colesterol total e LDL no grupo placebo e estabilização no grupo intervenção, demonstrando diferença significativa entre os grupos.

Resultado semelhante também foi visto no estudo de Zakerkish et al. (2019) porém utilizando uma dosagem de 500 mg duas vezes ao dia de extrato de própolis Iraniana na forma de cápsulas em pacientes diabéticos tipo 2 por 12 semanas. Ao final da intervenção foi identificada uma redução significativa de 8% da hemoglobina glicada, 28,6% de glicemia 2 horas pós-prandial e 50,8% de insulina sérica comparado ao grupo placebo. Assim como diminuição no modelo de avaliação da homeostase- resistência à insulina (HOMA-IR) e no modelo de avaliação da homeostase da função das células beta (HOMA- β) em 46,6% e 45,8%, respectivamente, em comparação com o grupo placebo, demonstrando aumento da sensibilidade à insulina. A administração de própolis nesses pacientes evidencia também efeitos positivos em seu perfil lipídico, como o aumento de 9,5% da lipoproteína de alta densidade (HDL) ao final do estudo, resultando em proteção contra doenças cardiovasculares e prevenção da aterogênese. Esses resultados mostra a eficácia da própolis na prevenção de complicações do diabetes mellitus.

Um estudo recente realizado em indivíduos saudáveis apontou o uso da própolis como eficaz no controle glicêmico, visto que sua administração (1000 mg/dia) de extrato de própolis em cápsulas durante 60 dias resultou em diminuição nos níveis da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada. Tendo como possível mecanismo, a redução na absorção intestinal de glicose devido a inibição da α -glicosidase e sacarase intestinais causadas pelo uso de própolis. E além disso, a estimulação da própolis sobre as células β das ilhotas de Langerhans, provocando um aumento na produção de insulina e conseqüentemente uma diminuição dos níveis de glicose sanguínea (ALASSAF et al., 2021).

Esses estudos clínicos fornecem evidências dos efeitos da própolis no metabolismo da glicose, como o controle glicêmico através da redução dos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicada em voluntários diabéticos, assim como melhora do perfil lipídico e estresse oxidativo provocados pela condição de hiperglicemia persistente causada pelo diabetes, através da ação hipolipidêmica e antioxidante da própolis reduzindo os níveis de colesterol total, aumentando os níveis de HDL, e de agentes antioxidantes e compostos bioativos.

4 CONCLUSÃO

Os estudos sobre os efeitos da própolis no Diabetes Mellitus reuniram análises *in vitro* e modelos animais *in vivo* induzidos através de (STZ), aloxana e D-glicose à modificações patológicas no metabolismo da glicose, e estudos clínicos realizados em indivíduos diabéticos, que avaliaram o efeito antidiabético da própolis. Nesses estudos, a administração de própolis demonstrou muitos efeitos benéficos no controle do diabetes e na melhora e retardo de suas complicações como, redução nos níveis de glicose sanguínea e hemoglobina glicada; restauração da insulina sérica com consequente efeito protetor nas células beta pancreáticas; alta atividade antioxidante; redução dos danos hepáticos e renais, e melhora do perfil lipídico.

Com isso, pode-se concluir que a própolis é uma alternativa terapêutica de fonte natural que desempenha um papel importante no diabetes. Porém vale ressaltar, que as atividades terapêuticas da própolis dependem não só da sua composição química, que por sua vez pode variar de acordo com região geográfica e vegetal, e características genéticas das abelhas, como também do tipo de própolis utilizado, dosagem e tempo de estudo.

REFERÊNCIAS

- AFSHARPOUR, F. et al. Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Complementary Therapies in Medicine**, 2019;
- AL GHAMDI, A. A. et al. Oral supplementation of diabetic mice with propolis restores the proliferation capacity and chemotaxis of B and T lymphocytes towards CCL21 and CXCL12 by modulating the lipid profile, the pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress. **BMC Immunology**. v. 16, n. 54, 2015;
- ALASSAF, F. A. et al. Effects of Bee Propolis on FBG, HbA1c, and Insulin Resistance in Healthy Volunteers. **Turk J Pharm Sci**. v. 18, n. 4, p. 405-409, 2021;
- ARAL, C. A. et al. Alveolar Bone Protective and Hypoglycemic Effects of Systemic Propolis Treatment in Experimental Periodontitis and Diabetes Mellitus. **J Med Food**. v. 18, n. 2, p. 195–201, 2015;
- BALICA, G. et al. Potential Role of Propolis in the Prevention and Treatment of Metabolic Diseases. **Plants**. v. 10, n. 883, 2021;
- CHEN, L. et al. Taiwanese Green Propolis Ethanol Extract Delays the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus in Rats Treated with Streptozotocin/High-Fat Diet. **Nutrients**. v. 10, n. 503, 2018;
- EL MENYIY, N. et al. Potential therapeutic effect of Moroccan propolis in hyperglycemia, dyslipidemia, and hepatorenal dysfunction in diabetic rats. **Iran J Basic Med Sci**. v. 22, p. 1331-1339, 2019;
- EL RABEY, H. A.; AL SEENI, M. N.; BAKHASHWAIN, A. S. The Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* and Propolis on Streptozotocin-Induced Diabetes and Diabetic Nephropathy in Male Rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2017;
- EL-SHARKAWY, H.; ANEES, M. M.; VAN DYKE, T. E. Propolis Improves Periodontal Status and Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis: A Randomized Clinical Trial. **Journal of Periodontology**. p. 1–14, 2016;
- FUKUDA, T. et al. Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study. **Biomedical Reports**. v. 3, p. 355-360, 2015;
- GAO, W. et al. Serum Antioxidant Parameters are Significantly Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Consumption of Chinese Propolis: A Randomized Controlled Trial Based on Fasting Serum Glucose Level. **Diabetes Ther**. v. 9, p. 101–111, 2018;
- IBRAHIM, K. A. et al. Propolis relieves the cardiotoxicity of chlorpyrifos in diabetic rats via alleviations of paraoxonase-1 and xanthine oxidase genes expression. **Pesticide Biochemistry and Physiology**. 2019;
- KARIMIAN, J. et al. The efficacy of propolis on markers of glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. **Phytotherapy Research**. v. 1, n. 11, 2019;
- KITAMURA, H. et al. Beneficial effects of Brazilian propolis on type 2 diabetes in ob/ob mice. **Adipocyte**. v. 2, n. 4, p. 227–236, 2013;

- KITAMURA, H. Effects of Propolis Extract and Propolis-Derived Compounds on Obesity and Diabetes: Knowledge from Cellular and Animal Models. **Molecules**. v. 24, n. 4394, 2019;
- KÖKSAL, B.; EMRE, M. H.; POLAT, A. Investigation of Propolis' Effect on Thiobarbituric Acid Reactive Substances and Anti-Oxidant Enzyme Levels of Hippocampus in Diabetic Rats Induced by Streptozotocine. **OA Maced J Med Sci**. v. 3, n. 1, p. 52-56, 2015;
- LAAROUSSI, H. et al. Effect of antioxidant-rich propolis and bee pollen extracts against D-glucose induced Type 2 Diabetes in rats. **Food Research International**. 2020;
- NNA, V. U. et al. Antioxidant, anti-inflammatory and synergistic anti-hyperglycemic effects of Malaysian propolis and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats, **Food and Chemical Toxicology**. 2018;
- OLADAYO, M. I. Nigerian propolis improves blood glucose, glycated hemoglobin A1c, very low-density lipoprotein, and high density lipoprotein levels in rat models of diabetes. **J Intercult Ethnopharmacol**. v. 5, n. 3, 2016;
- ORŠOLIĆ, N. et al. Effect of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 12, n. 117, 2012;
- RIFA'I, M.; WIDODO, N. Significance of propolis administration for homeostasis of CD4+ CD25+ immunoregulatory T cells controlling hyperglycemia. **SpringerPlus**. v. 3, n. 526, 2014;
- RIVERA-YAÑEZ, N. et al. Biomedical Properties of Propolis on Diverse Chronic Diseases and Its Potential Applications and Health Benefits. **Nutrients**. v. 13, n. 78, 2021;
- RIVERA-YAÑEZ, N. et al. Hypoglycaemic and Antioxidant Effects of Propolis of Chihuahua in a Model of Experimental Diabetes. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2018;
- SAMADI, N. et al. Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. **Journal of Integrative Medicine**. v. 15, n. 2, 2017;
- SAMENI, R. H. et al. Effects of ethanol extract of propolis on histopathological changes and anti-oxidant defense of kidney in a rat model for type 1 diabetes mellitus. **J Diabetes Investig**. v. 7, n. 4, p. 506-513, 2016;
- SHIBATA, T. et al. Propolis, a Constituent of Honey, Inhibits the Development of Sugar Cataracts and High-Glucose-Induced Reactive Oxygen Species in Rat Lenses. **Journal of Ophthalmology**. 2016;
- SHI, Y. et al. Ethanol Extract of Chinese Propolis Attenuates Early Diabetic Retinopathy by Protecting the Blood–Retinal Barrier in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Journal of Food Science**. V. 84, n. 2, 2019;
- SYAIFIE, P. H. et al. Computational Study of Asian Propolis Compounds as Potential Anti-Type 2 Diabetes Mellitus Agents by Using Inverse Virtual Screening with the DIA-DB Web Server, Tanimoto Similarity Analysis, and Molecular Dynamic Simulation. **Molecules**. v. 27, n. 3972, 2022;
- TOUZANI, S. et al. Arbutus Unedo Honey and Propolis Ameliorate Acute Kidney Injury, Acute Liver Injury, and Proteinuria via Hypoglycemic and Antioxidant Activity in Streptozotocin-Treated Rats. **Cell Physiol Biochem**. v. 56, p. 66-81, 2022;

- UGBAJA, R. N. et al. Propolis ethanol extract abrogates hyperglycemia, lipotoxicity, and lowered hepatic poly (ADP-ribose) polymerase protein level in male albino rats. **J Diabetes Metab Disord.** v. 20, p. 683-696, 2021;
- USMAN, U. Z.; BAKAR, A. B.; MOHAMED, M. Propolis improves pregnancy outcomes and placental oxidative stress status in streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine.** v. 18, n. 324, 2018;
- XUE, M. et al. Propolis modulates the gut microbiota and improves the intestinal mucosal barrier function in diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy.** v. 118, 2019;
- WATANABE, A. et al. Effects of Baccharin Isolated from Brazilian Green Propolis on Adipocyte Differentiation and Hyperglycemia in ob/ob Diabetic Mice. **Int. J. Mol. Sci.** v. 22, n. 6954, 2021;
- ZAKERKISH, M. et al. The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. **Scientific Reports.** v. 9, n. 7289, 2019;
- ZHAO, L. et al. Brazilian Green Propolis Improves Antioxidant Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Int. J. Environ. Res. Public Health.** v. 13, n. 498, 2016.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação possibilitou conhecer os efeitos terapêuticos da própolis no processo de cicatrização de feridas e no Diabetes Mellitus, através da análise de estudos *in vitro*, *in vivo* e estudos clínicos. Demonstrando que este produto apícola é uma alternativa terapêutica de fonte natural que desempenha um papel importante no processo cicatricial, como, a sua alta atividade antimicrobiana contra cepas de bactérias gram-positivas e fungos, porém possuem menor efeito bactericida contra as cepas de bactérias gram-negativas; alta atividade antioxidante através do sequestro de radicais livres em feridas; efeito pró-proliferativo nas células de fibroblastos, acelerando o processo de cicatrização cutânea; alta atividade anti-inflamatória da própolis através da redução da resposta inflamatória; e sua ação autolítica, removendo tecido necrótico na área da ferida. Esses efeitos podem ser atribuídos ao seu alto teor de flavonoides e antifúngicos encontrados.

A administração de própolis demonstrou também muitos efeitos benéficos no controle do diabetes como, redução dos níveis de glicose sanguínea e hemoglobina glicada; restauração da insulina sérica com conseqüente efeito protetor nas células beta pancreáticas; alta atividade antioxidante; redução dos danos hepáticos e renais, e melhora do perfil lipídico. Vale ressaltar, que as atividades terapêuticas da própolis dependem não só da sua composição química, que por sua vez pode variar de acordo com região geográfica e vegetal, e características genéticas das abelhas, como também do tipo de própolis utilizado, dosagem e tempo de estudo.

Diante da falta de padronização na dosagem da própolis utilizada e tempo de estudo, sugere-se que mais estudos são necessários, principalmente estudos clínicos realizados em humanos, para aumentar as evidências científicas, e assim auxiliar em terapêuticas alternativas a portadores de feridas e de Diabetes Mellitus, assegurando-lhes melhores resultados e qualidade de vida.

4 REFERÊNCIAS

- ABU-SEIDA, A. M. Effect of Propolis on Experimental Cutaneous Wound Healing in Dogs. *Veterinary Medicine International*. 2015;
- AFKHAMIZADEH, M. et al. Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Natural product research*. v. 32, n. 17, p. 2096–2099, 2018;
- AFSHARPOUR, F. et al. Propolis supplementation improves glycemic and antioxidant status in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Complementary Therapies in Medicine*, 2019;
- ALASSAF, F. A. et al. Effects of Bee Propolis on FBG, HbA1c, and Insulin Resistance in Healthy Volunteers. *Turk J Pharm Sci*. v. 18, n. 4, p. 405-409, 2021;
- ALBUQUERQUE-JÚNIOR, R. L. C. et al. Effect of Bovine Type-I Collagen-Based Films Containing Red Propolis on Dermal Wound Healing in Rodent Model. *Int. J. Morphol*. v. 27, n. 4, p. 1105-1110, 2009;
- ALENCAR, S. M. et al. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: Red propolis. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 2, n. 113, p. 278-283, 2007;
- AL GHAMDI, A. A. et al. Oral supplementation of diabetic mice with propolis restores the proliferation capacity and chemotaxis of B and T lymphocytes towards CCL21 and CXCL12 by modulating the lipid profile, the pro-inflammatory cytokine levels and oxidative stress. *BMC Immunology*. v. 16, n. 54, 2015;
- AINI, F. N.; ADININGRAT, A. Challenge in Propolis Biocompatibility as a Potential Medicament in Dental Medicine. *Advances in Health Sciences Research*. v. 33, 2020;
- ALMEIDA, E. B. et al. The incorporation of Brazilian propolis into collagen-based dressing films improves dermal burn healing. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 147, p. 419–425, 2013;
- ARAL, C. A. et al. Alveolar Bone Protective and Hypoglycemic Effects of Systemic Propolis Treatment in Experimental Periodontitis and Diabetes Mellitus. *J Med Food*. v. 18, n. 2, p. 195–201, 2015;
- BALICA, G. et al. Potential Role of Propolis in the Prevention and Treatment of Metabolic Diseases. *Plants*. v. 10, n. 883, 2021;
- BARROSO, P. R. et al. Effect of propolis on mast cells in wound healing. *Inflammopharmacol*, 2011;
- BARUD, H. S. et al. Antimicrobial Brazilian Propolis (EPP-AF) Containing Biocellulose Membranes as Promising Biomaterial for Skin Wound Healing. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013;
- BATISTA, L. L. V. et al. Estudo comparativo do uso tópico de própolis verde e vermelha na reparação de feridas em ratos. *Rev. Col. Bras. Cir*. v. 39, n. 6, p. 515-520, 2012;
- BAYGAR, T. Characterization of silk sutures coated with propolis and biogenic silver nanoparticles (AgNPs); an eco-friendly solution with wound healing potential against surgical site infections (SSIs). *Turk J Med Sci*. v. 50, p. 258-266, 2020;

- BAYRAMI, M. et al. Biologically-synthesised ZnO/CuO/Ag nanocomposite using propolis extract and coated on the gauze for wound healing applications. *IET Nanobiotechnology*. v. 7, n. 14, p. 548–554, 2020;
- CAO, X. P. et al. Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomedicine*. v. 34, p. 76–84, 2017;
- CHEN, L. et al. Taiwanese Green Propolis Ethanol Extract Delays the Progression of Type 2 Diabetes Mellitus in Rats Treated with Streptozotocin/High-Fat Diet. *Nutrients*. v. 10, n. 503, 2018;
- CORRÊA, F. R. S. et al. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFκB. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 86, p. 162–171, 2017;
- EKEUKU, S. O.; CHIN, K. Y. Application of Propolis in Protecting Skeletal and Periodontal Health – A Systematic Review. *Molecules*. v. 11, n. 26, 2021;
- EL MENYIY, N. et al. Potential therapeutic effect of Moroccan propolis in hyperglycemia, dyslipidemia, and hepatorenal dysfunction in diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci*. v. 22, p. 1331-1339, 2019;
- EL RABEY, H. A.; AL SEENI, M. N.; BAKHASHWAIN, A. S. The Antidiabetic Activity of *Nigella sativa* and Propolis on Streptozotocin-Induced Diabetes and Diabetic Nephropathy in Male Rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2017;
- EL-SHARKAWY, H.; ANEES, M. M.; VAN DYKE, T. E. Propolis Improves Periodontal Status and Glycemic Control in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Periodontitis:A Randomized Clinical Trial. *Journal of Periodontology*. p. 1–14, 2016;
- ESKANDARINIA, A. et al. A Novel Bilayer Wound Dressing Composed of a Dense Polyurethane/Propolis Membrane and a Biodegradable Polycaprolactone/ Gelatin Nanofibrous Scaffold. *Scientific Reports*. v. 10, n. 1, 2020b;
- ESKANDARINIA, A. et al. A propolis enriched polyurethane-hyaluronic acid nanofibrous wound dressing with remarkable antibacterial and wound healing activities. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020a;
- ESKANDARINIA, A. et al. Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: in vitro and in vivo studies. *Carbohydrate Polymers*. 2019;
- FILHO, O. M.; CARVALHO, A. C. P. Application of Propolis to Dental Sockets and Skin Wounds. *J. Nihom Univ. Sch. Dent*. v. 32, p. 4-13, 1990;
- FINGER, D. et al. Antifungal bioassay-guided fractionation of an oil extract of própolis. *Journal of Food Quality*. 2013;
- FUKUDA, T. et al. Effect of Brazilian green propolis in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized placebo-controlled study. *Biomedical Reports*. v. 3, p. 355-360, 2015;
- GAO, W. et al. Serum Antioxidant Parameters are Significantly Increased in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus after Consumption of Chinese Propolis: A Randomized Controlled Trial Based on Fasting Serum Glucose Level. *Diabetes Ther*. v. 9, p. 101–111, 2018;
- GONZÁLEZ-SERRANO, J. et al. Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A

randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. v. 26, n. 2, p. 118-25, 2021;

GREGORY, S. R. et al. Comparison of Propolis Skin Cream to Silver Sulfadiazine: A Naturopathic Alternative to Antibiotics in Treatment of Minor Burns. *The journal of alternative and complementary medicine*. v. 8, n. 1, p. 77–83, 2002;

GROOT, A. C. Propolis: A Review of Properties, Applications, Chemical Composition, Contact Allergy, and Other Adverse Effects. *Dermatitis*. v. 24, n. 6, p. 263–282, 2013;

HENSHAW, F. R. et al. Topical application of the bee hive protectant propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. *Journal of Diabetes and Its Complications*. v. 28, p. 850–857, 2014;

HUANBUTTA, K.; SITTIKIYOTHIN, W.; SANGNIM, T. Development of topical natural based film forming system loaded propolis from stingless bees for wound healing application. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2020;

IBRAHIM, K. A. et al. Propolis relieves the cardiotoxicity of chlorpyrifos in diabetic rats via alleviations of paraoxonase-1 and xanthine oxidase genes expression. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2019;

JACOB, A. et al. The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. v. 15, n. 294, 2015;

KARIMIAN, J. et al. The efficacy of propolis on markers of glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*. v. 1, n. 11, 2019;

KHORASANI, M. Z.; JARRAHI, M.; JARRAHI, A. Combined effect of Iranian propolis and honey on healing of induced incisional wound in rat. *IIOABJ*. v. 7, n. 8, p. 184–190, 2016;

KHORASGANI, E. M.; KARIMI, A. H.; NAZEM, M. R. A Comparison of Healing Effects of Propolis and Silver Sulfadiazine on Full Thickness Skin Wounds in Rats. *Pak Vet J*. v. 30, n. 2, p. 72-74, 2010;

KHOSHNEVISAN, K. et al. Antibacterial and antioxidant assessment of cellulose acetate/polycaprolactone nanofibrous mats impregnated with propolis. *International Journal of Biological Macromolecules*. v. 140, p. 1260-1268, 2019;

KIDERMAN, A. et al. Bi-lateral eosinophilic ulcers in an infant treated with propolis. *Journal of Dermatological Treatment*. v. 12, p. 29–31, 2001;

KITAMURA, H. et al. Beneficial effects of Brazilian propolis on type 2 diabetes in ob/ob mice. *Adipocyte*. v. 2, n. 4, p. 227–236, 2013;

KITAMURA, H. Effects of Propolis Extract and Propolis-Derived Compounds on Obesity and Diabetes: Knowledge from Cellular and Animal Models. *Molecules*. v. 24, n. 4394, 2019;

KOCOT, J. et al. Antioxidant Potential of Propolis, Bee Pollen, and Royal Jelly: Possible Medical Application. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;

KÖKSAL, B.; EMRE, M. H.; POLAT, A. Investigation of Propolis' Effect on Thiobarbituric Acid Reactive Substances and Anti-Oxidant Enzyme Levels of Hippocampus in Diabetic Rats Induced by Streptozotocine. *OA Maced J Med Sci*. v. 3, n. 1, p. 52-56, 2015;

- KWIECINSKA-PIRÓG, J. et al. Biofilm Formation Reducing Properties of Manuka Honey and Propolis in *Proteus mirabilis* Rods Isolated from Chronic Wounds. *Microorganisms*. v. 8, n. 1823, 2020;
- LAAROSSI, H. et al. Effect of antioxidant-rich propolis and bee pollen extracts against D-glucose induced Type 2 Diabetes in rats. *Food Research International*. 2020;
- LIMA, L. D. C. et al. Brazilian green propolis modulates inflammation, angiogenesis and fibrogenesis in intraperitoneal implant in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. v. 14, n. 177, 2014;
- LISBONA-GONZÁLEZ, M. J. et al. Effect of Propolis Paste and Mouthwash Formulation on Healing after Teeth Extraction in Periodontal Disease. *Plants*. v. 10, n. 1603, 2021;
- MARTINI, A. A. K.; MAHENDRA, A. N. Administration of 50% propolis ethanolic extract increases the number of gingivitis fibroblast in H₂O₂-induced rats. *AIP Conference Proceedings*. 2019;
- MARTINOTTI, S. et al. Propolis Induces AQP3 Expression: A Possible Way of Action in Wound Healing. *Molecules*. v. 24, n. 1544, 2019;
- MCLENNAN, S. V. et al. The anti-inflammatory agent Propolis improves wound healing in a rodent model of experimental diabetes. *Wound Repair and Regeneration*. v.16, n. 5, p. 706–713, 2008;
- MOURA, S. A. L. et al. Aqueous Extract of Brazilian Green Propolis: Primary Components, Evaluation of Inflammation and Wound Healing by Using Subcutaneous Implanted Sponges. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, *Current Nutrition & Food Science*. v. 6, n. 3, 2011;
- MUJICA, V. et al. Propolis as an Adjuvant in the Healing of Human Diabetic Foot Wounds Receiving Care in the Diagnostic and Treatment Centre from the Regional Hospital of Talca. *Journal of Diabetes Research*, 2019;
- NNA, V. U. et al. Antioxidant, anti-inflammatory and synergistic anti-hyperglycemic effects of Malaysian propolis and metformin in streptozotocin-induced diabetic rats, *Food and Chemical Toxicology*. 2018;
- OLADAYO, M. I. Nigerian propolis improves blood glucose, glycated hemoglobin A1c, very low-density lipoprotein, and high density lipoprotein levels in rat models of diabetes. *J Intercult Ethnopharmacol*. v. 5, n. 3, 2016;
- ORŠOLIĆ, N. et al. Effect of Croatian propolis on diabetic nephropathy and liver toxicity in mice. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. v. 12, n. 117, 2012;
- PERŠURIĆ, Ž.; PAVELIĆ, S. K. Bioactives from Bee Products and Accompanying Extracellular Vesicles as Novel Bioactive Components for Wound Healing. *Molecules*. v. 12, n. 26, 2021;
- PICOLOTTO, A. et al. Bacterial cellulose membrane associated with red propolis as phytomodulator: Improved healing effects in experimental models of diabetes mellitus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. v. 112, 2019;
- RAHAL, S. C. et al. 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;

- RASHIDI, M. K.; MIRAZI, N.; HOSSEINE, A. Effect of topical mixture of honey, royal jelly and olive oil-propolis extract on skin wound healing in diabetic rats. / *Wound Medicine*. v. 12, p. 6-9, 2016;
- RIFA'I, M.; WIDODO, N. Significance of propolis administration for homeostasis of CD4+ CD25+ immunoregulatory T cells controlling hyperglycemia. *SpringerPlus*. v. 3, n. 526, 2014;
- RIVERA-YAÑEZ, N. et al. Biomedical Properties of Propolis on Diverse Chronic Diseases and Its Potential Applications and Health Benefits. *Nutrients*. v. 13, n. 78, 2021;
- RIVERA-YAÑEZ, N. et al. Hypoglycaemic and Antioxidant Effects of Propolis of Chihuahua in a Model of Experimental Diabetes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018;
- 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;
- SAMADI, N. et al. Effects of bee propolis supplementation on glycemic control, lipid profile and insulin resistance indices in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind clinical trial. *Journal of Integrative Medicine*. v. 15, n. 2, 2017;
- SAMENI, R. H. et al. Effects of ethanol extract of propolis on histopathological changes and anti-oxidant defense of kidney in a rat model for type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. v. 7, n. 4, p. 506-513, 2016;
- SANTOS, M. J.; VIANNA, L. A. C.; GAMBA, M. A. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. *Acta paul. enferm*. v. 20, n. 2, 2007;
- SAWAYA, A. C. H. F.; CUNHA, I. B. S.; MARCUCCI, M. C. Analytical methods applied to diverse types of Brazilian propolis. *Chemistry Central Journal*. v. 5, n. 27, 2011;
- SEHN, E. et al. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. *Analytica Chimica Acta*. v. 635, p. 115–120, 2009;
- SHIBATA, T. et al. Propolis, a Constituent of Honey, Inhibits the Development of Sugar Cataracts and High-Glucose-Induced Reactive Oxygen Species in Rat Lenses. *Journal of Ophthalmology*. 2016;
- SHI, Y. et al. Ethanol Extract of Chinese Propolis Attenuates Early Diabetic Retinopathy by Protecting the Blood–Retinal Barrier in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Food Science*. V. 84, n. 2, 2019;
- SILVA, F.R.G. et al. Triagem fitoquímica e atividades antibacteriana, antifúngica, antioxidante e antitumoral in vitro da própolis vermelha de Alagoas. *Revista Brasileira de Biologia*. v. 79, n. 3, 2019;
- STOJKO, M. et al. Biodegradable Electrospun Nonwovens Releasing Propolis as a Promising Dressing Material for Burn Wound Treatment. *Pharmaceutics*. v. 9, n. 12, 2020;
- SYAIFIE, P. H. et al. Computational Study of Asian Propolis Compounds as Potential Anti-Type 2 Diabetes Mellitus Agents by Using Inverse Virtual Screening with the DIA-DB Web

- Server, Tanimoto Similarity Analysis, and Molecular Dynamic Simulation. **Molecules**. v. 27, n. 3972, 2022;
- TEMIZ, M. et al. Effect of Propolis on Healing in Experimental Colon Anastomosis in Rats. **dv Ther**. v. 25, n. 2, p. 159–167, 2008;
- TICHY, J.; NOVAK, J. Detection of Antimicrobials in Bee Products with Activity Against Viridans Streptococci. **The journal of alternative and complementary medicine**. V. 6, n. 5, p. 383-389, 2000;
- TOUZANI, S. et al. Arbutus Unedo Honey and Propolis Ameliorate Acute Kidney Injury, Acute Liver Injury, and Proteinuria via Hypoglycemic and Antioxidant Activity in Streptozotocin-Treated Rats. **Cell Physiol Biochem**. v. 56, p. 66-81, 2022;
- UGBAJA, R. N. et al. Propolis ethanol extract abrogates hyperglycemia, lipotoxicity, and lowered hepatic poly (ADP-ribose) polymerase protein level in male albino rats. **J Diabetes Metab Disord**. v. 20, p. 683-696, 2021;
- USMAN, U. Z.; BAKAR, A. B.; MOHAMED, M. Propolis improves pregnancy outcomes and placental oxidative stress status in streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. v. 18, n. 324, 2018;
- UZEL, A. et al. Chemical compositions and antimicrobial activities of four different Anatolian propolis samples. **Microbiological Research**. v. 160, p. 189-195, 2005;
- VIEIRA, A. P. et al. Ação dos flavonóides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. **Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 29, n. 1, p. 65-74, 2008;
- VOSS, G. T. et al. Polysaccharide-based film loaded with vitamin C and propolis: A promising device to accelerate diabetic wound healing. **International Journal of Pharmaceutics**. v. 552, p. 340–351, 2018;
- VYNOGRAD, N.; VYNOGRAD, I.; SOSNOWSKI, Z. A comparative multi-centre study of the efficacy of propolis, acyclovir and placebo in the treatment of genital herpes (HSV). **Phytomedicine**, v. 7, n. 1, p. 1-6, 2000.
- WATANABE, A. et al. Effects of Baccharin Isolated from Brazilian Green Propolis on Adipocyte Differentiation and Hyperglycemia in ob/ob Diabetic Mice. **Int. J. Mol. Sci**. v. 22, n. 6954, 2021;
- XUE, M. et al. Propolis modulates the gut microbiota and improves the intestinal mucosal barrier function in diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**. v. 118, 2019;
- ZAKERKISH, M. et al. The Effect of Iranian Propolis on Glucose Metabolism, Lipid Profile, Insulin Resistance, Renal Function and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. **Scientific Reports**. v. 9, n. 7289, 2019;
- ZHAO, L. et al. Brazilian Green Propolis Improves Antioxidant Function in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Int. J. Environ. Res. Public Health**. v. 13, n. 498, 2016.