

USO TÓPICO DA PRÓPOLIS VERDE PARA A CICATRIZAÇÃO DE FERIDAS: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

Talita Faraj Faria^{1*} , Roberta Faraj Faria² , Ivone Kamada³ ,
Lívia Cristina Lira de Sá Barreto⁴ 

RESUMO

Objetivo: identificar sistematicamente a efetividade do uso tópico da própolis verde no processo de cicatrização de feridas cirúrgicas. **Método:** revisão sistemática da literatura que considerou as publicações disponíveis nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed/Medline), *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS), *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e *Web of Science*. O risco de viés dos estudos foi analisado por meio da ferramenta *Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLC). **Resultados:** os quatro estudos analisados utilizaram a própolis verde para a cicatrização de lesões confeccionadas cirurgicamente. Todos os estudos selecionados foram de metodologia experimental, realizados com animais. Dois estudos (50%) utilizaram o extrato etanólico de própolis verde (nas concentrações de 2,4% e 20%) e os outros dois estudos (50%) usaram o extrato hidroalcolico de própolis verde a 5%. **Conclusão:** os resultados evidenciaram que o uso tópico dos produtos formulados à base de própolis verde promoveu a cicatrização de lesões de pele, uma vez que favoreceu a angiogênese, a proliferação de fibroblastos e, conseqüentemente, a síntese e deposição de colágeno, bem como demonstrou atividade antimicrobiana e não apresentou toxicidade tissular, fatores esses que são considerados importantes para o processo de reparação tecidual.

DESCRITORES: Própolis. Ferimentos e lesões. Cicatrização. Farmacognosia. Estomaterapia. Revisão sistemática.

TOPICAL USE OF GREEN PROPOLIS FOR WOUND HEALING: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT

Objective: To systematically identify the effectiveness of the topical use of green propolis in the healing process of surgical wounds. **Methods:** Systematic review of the literature that considered the publications available in the databases: *National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS), *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL), and *Web of Science*. The risk of bias of the studies was analyzed using the *Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLC) tool. **Results:** The four studies analyzed used green propolis for the healing of surgically made lesions. All the selected studies were of experimental methodology, performed with animals. Two studies (50%) used the ethanolic extract of green propolis (at concentrations of 2.4% and 20%) and the other two studies (50%) used the hydroalcoholic extract of green propolis at 5.0%. **Conclusion:** The results showed that the topical use of formulated products based on green propolis promoted the healing of skin lesions, since it favored angiogenesis,

1. Universidade de Brasília – Programa de Pós-graduação em Enfermagem – Brasília (DF), Brasil.

2. Universidade de Brasília – Departamento de Química – Brasília (DF), Brasil.

3. Universidade de Brasília – Departamento de Enfermagem – Brasília (DF), Brasil.

4. Universidade de Brasília – Departamento de Farmácia – Brasília (DF), Brasil.

*Autora correspondente: talitafaraj@gmail.com

Editor de Seção: Juliano Teixeira Moraes

Recebido: Set. 29, 2021 | Aceito: Jan. 24, 2022

Como citar: Faria TF; Faria RF; Kamada I; Barreto LCLS. Uso tópico da própolis verde para a cicatrização de feridas: revisão sistemática da literatura. ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther., 2021, 19: e0222. https://doi.org/10.30886/estima.v20.1135_PT

the proliferation of fibroblasts and, consequently, the synthesis and deposition of collagen, as well as showed antimicrobial activity and showed.

DESCRIPTORS: Propolis. Wounds and injuries. Healing. Pharmacognosy. Enterostomal therapy. Systematic review.

USO TÓPICO DE LA PROPÓLEO VERDE PARA LA CICATRIZACIÓN DE HERIDAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

RESUMEN

Objetivo: identificar sistemáticamente la efectividad del uso tópico del propóleo verde en el proceso de cicatrización de heridas quirúrgicas. **Método:** Revisión Sistemática de la Literatura que consideró las publicaciones disponibles en las bases de datos PubMed/Medline, LILACS (BVS), The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL) y Web of Science. El riesgo del sesgo de los estudios fue analizado por medio de la herramienta Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation (SYRCLE). **Resultados:** los cuatro estudios analizados utilizaron el propóleo verde para la cicatrización de lesiones confeccionadas quirúrgicamente. Todos los estudios seleccionados fueron de metodología experimental, realizados con animales. Dos estudios (50 %) utilizaron el extracto etanólico de propóleo verde (en concentraciones de 2,4 % y 20 %) y los otros dos estudios (50 %) usaron el extracto hidroalcohólico de propóleo verde al 5 %. **Conclusión:** Los resultados evidenciaron que el uso tópico de los productos formulados a base de propóleo verde promovió la cicatrización de lesiones de piel, debido a que favoreció la angiogénesis, la proliferación de fibroblastos y, en consecuencia la síntesis y deposición de colágeno, así como también demostró actividad antimicrobiana y no presentó toxicidad tisular, factores estos que son considerados importantes para el proceso de reparación de tejidos.

DESCRIPTORES: Propóleo. Heridas y Lesiones. Cicatrización. Farmacognosia. Estomaterapia; Revisión Sistemática.

INTRODUÇÃO

A própolis é uma resina produzida pelas abelhas e utilizada desde a antiguidade como medicamento para tratar as lesões cutâneas ou outras afecções. As abelhas coletam o exsudato de árvores, além de plantas, folhas e o pólen de diversas flores que, associadas às secreções salivares desses insetos, formam o material de aspecto resinoso^{1,2}.

Em países como Uruguai, Argentina e Brasil pode ser encontrada a própolis verde, que tem sua origem botânica formada principalmente pelo alecrim-do-campo (*Baccharis dracunculifolia* DC), também conhecida popularmente como “vassourinha”. Este tipo de própolis é composto por flavonoides, derivados prenilados do ácido p-cumárico, artepilina C, diterpenos, tripterenos, entre outros. É comercializada *in natura*, na forma de extratos, géis, pomadas, óleos, xampus ou associada a outros compostos²⁻⁴.

Na literatura foi descrita sua propriedade antimicrobiana, anti-inflamatória, antioxidante, anestésica, imunomoduladora, cicatrizante, entre outras¹⁻⁶. Ao longo dos anos foram descritos mais de 200 elementos na composição química da própolis, entre eles os flavonoides, ácidos graxos e fenólicos, vitaminas (C, E, complexo B), minerais (ferro, zinco, cálcio e potássio), proteínas, aldeídos aromáticos, álcoois e aminoácidos⁶⁻⁸.

Os flavonoides são os principais componentes da própolis e são considerados os responsáveis pelo seu efeito cicatrizante, atuando como antioxidante e antimicrobiano, exercendo função imunomoduladora, anti-inflamatória e favorecendo a ação e absorção de vitaminas⁶⁻⁸.

A cicatrização tecidual se inicia após lesão de qualquer natureza, sendo considerada um processo complexo e dinâmico que envolve fenômenos químicos, biológicos e físicos. É composta pelos estágios de hemostasia, fase inflamatória, proliferativa e de remodelação, que ocorrem de forma simultânea e interdependente, a depender do tipo de lesão presente (aguda ou crônica) e sua localização^{9,10}. Um estudo recente descreve as etapas do processo cicatricial da pele e as possíveis falhas que podem levar ao seu retardo, possibilitando a discussão destas questões e desenvolvimento de estratégias pelos enfermeiros envolvidos no tratamento de feridas¹⁰.

As lesões agudas são aquelas que se originam a partir de traumas ou cirurgias e, caso não ocorram nenhum tipo de complicação durante seu processo de cicatrização, o tempo necessário para a reparação tecidual é menor do que nas lesões crônicas¹¹. Algumas das complicações das lesões agudas mais comuns são infecção, seroma, hemorragia, hematoma, deiscência, necrose e alterações relacionadas ao processo de reparação tecidual, como cicatriz hipertrófica ou quelóide. A idade, tabagismo, imunossupressão, indivíduos com insuficiência renal, infecção prévia no sítio cirúrgico, local e tempo de cirurgia, sutura muito tensionada, cirurgias de emergência, entre outros, são considerados fatores de risco para essas complicações¹².

Feridas complexas, sejam elas agudas ou crônicas, geram grande impacto pessoal, social e econômico devido ao tempo de cicatrização prolongado e aos custos envolvidos no tratamento, uma vez que geram desconforto e dor, além de provocar mudanças relacionadas ao bem-estar e autoimagem dos indivíduos acometidos, pois limitam, muitas vezes, a participação nas atividades domésticas, sociais e laborais^{13,14}.

Destacam-se as lesões por pressão, úlceras diabéticas e úlceras venosas como as feridas crônicas complexas mais prevalentes e incidentes no Brasil, principalmente na população idosa^{15,16}. O tratamento dessas lesões é desafiador e requer atendimento especializado por parte dos enfermeiros, já que elas estão associadas a comorbidades, como vasculopatias, desnutrição, *diabetes mellitus*, doenças autoimunes, etc^{13,14}.

Desde a antiguidade, produtos naturais derivados de plantas, bem como outras substâncias de origem vegetal ou animal foram utilizados pelos seres humanos para fins medicinais, incluindo cicatrização de lesões de pele, devido a fatores como disponibilidade de recurso, baixo custo e diferentes culturas envolvidas^{9,17,18}.

Atualmente estão disponíveis no mercado diversos produtos para tratamento de feridas, e o avanço tecnológico e científico requer constante atualização do conhecimento pelos enfermeiros para favorecer a tomada de decisão clínica. Podem ser encontrados produtos que promovem a proteção da pele, controlam o exsudato, diminuem a carga microbiana, promovem o desbridamento dos tecidos desvitalizados, entre outros, visando a reparação tecidual e a prevenção de complicações^{13,14}.

Diversos países, incluindo o Brasil, estão criando leis e normatizando o uso de produtos naturais para o tratamento de feridas ou doenças, levando em consideração sua eficácia, os critérios de segurança que envolvem sua fabricação e a qualidade do material utilizado. O Ministério da Saúde, por meio da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), define as responsabilidades para implementação destas práticas¹⁹.

Em 2021, a Portaria nº 702 de 2018 normatizou o uso de produtos produzidos pelas abelhas para promoção e manutenção da saúde, considerando também a apiterapia como tratamento complementar de condições descritas desde a antiguidade, como as lesões de pele¹⁴. Tais produtos devem ter seus mecanismos de ação e efeitos toxicológicos avaliados e comprovados cientificamente, assim como ocorre com outros medicamentos comercializados¹⁹.

Considerando a complexidade que envolve o tratamento das diferentes lesões de pele, o presente estudo teve como objetivo identificar sistematicamente a efetividade do uso tópico da própolis verde no processo de cicatrização de feridas cirúrgicas em animais.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, cujo relato adotou os critérios estabelecidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis* (PRISMA) e seu protocolo foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), com o número CRD42020187904^{20,21}.

Utilizou-se a estratégia PICO para nortear esta revisão: Paciente / população / problema de interesse (P) – ratos; Intervenção / área de interesse: uso da própolis verde; Comparação (C) – não se aplica; e *Outcomes* / desfecho (O) – eficácia na cicatrização de feridas cirúrgicas. O presente estudo foi conduzido a partir da questão norteadora: A própolis verde é eficaz na cicatrização de feridas cirúrgicas em animais?

A seleção da amostra se deu através de busca eletrônica, de novembro de 2019 a março de 2020, nas bases de dados *National Library of Medicine* (PubMed/Medline), *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS), *The Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature* (CINAHL) e *Web of Science* via portal CAPES. Entre os artigos selecionados, realizou-se a busca manual em suas listas de referências, bem como utilizou-se a busca na literatura cinzenta,

por meio do *Google Scholar* e *OpenGrey*, a fim de encontrar algum estudo adicional que pudesse ter sido perdido na busca eletrônica.

Os seguintes descritores foram utilizados na estratégia de busca dos estudos no Pubmed / Medline, retirados do *Medical Subject Headings* (MeSH): (“propolis” OR “green propolis”) AND (“wound healing” OR “wound” OR “skin injuries” OR “surgical wound”). Para a busca dos artigos na LILACS foram acrescentados aos descritores MeSH os seguintes descritores DeCS: (“propolis” OR “green propolis” OR “própolis”) AND (“wound healing” OR “wound” OR “cicatrização”) AND “skin injuries” OR “surgical wound” OR “ferimentos e lesões”).

Os critérios de inclusão estabelecidos para seleção dos artigos foram: estudos experimentais originais, disponíveis na íntegra, escritos na língua portuguesa, inglesa ou espanhola que abrangessem a temática desta revisão. Não houve restrições quanto ao ano de publicação dos artigos, para que a busca abrangesse o maior número de estudos possíveis.

Foram excluídos os artigos que não atenderam aos critérios de inclusão e os artigos duplicados nas bases de dados com auxílio da ferramenta *Mendeley*. Também foram excluídos aqueles que não especificaram o tipo de própolis utilizada ou associaram a própolis verde a outros compostos (ex.: matriz de colágeno), estudos que utilizaram a própolis para tratamento de outros tipos de lesões (lesões oculares ou de mucosa oral e lesões crônicas); relatórios ou séries de casos, revisões, cartas ou textos de opinião pessoal, capítulos de livros e resumos de trabalhos apresentados em congressos.

Na primeira etapa, utilizou-se a ferramenta Covidence© para facilitar a investigação e extração dos dados pela equipe. Dois revisores examinaram os títulos e resumos, de forma independente, dos artigos previamente selecionados que pareciam cumprir os critérios de inclusão estabelecidos pelos pesquisadores.

Na segunda etapa, os mesmos investigadores leram todos os textos que foram selecionados na íntegra, também de maneira independente, excluindo aqueles que não cumpriam os critérios da pesquisa. As discordâncias, em ambas as etapas, foram discutidas e resolvidas entre os dois revisores entrando-se em um consenso, não havendo a necessidade de envolver um terceiro revisor.

O risco de viés dos estudos selecionados para síntese qualitativa foi avaliado por meio da ferramenta *Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation* (SYRCLE), que se trata de uma versão adaptada da ferramenta *Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool*, normalmente utilizada para avaliação de ensaios clínicos randomizados²².

A SYRCLE foi adaptada e validada para avaliação de estudos experimentais envolvendo animais em 2014, incluindo a avaliação de alocação dos grupos (experimental e controle), descrição das características dos animais, adequação da alocação dos animais e distribuição / armazenamento das gaiolas, cegamento dos pesquisadores, randomização dos animais para avaliação dos resultados, inclusão de todos os animais na avaliação de resultado do experimento, registro de protocolo, resultados primários e secundários, além de identificação de outros problemas que podem indicar alto risco de viés²².

A avaliação dos itens propostos pela ferramenta SYRCLE foi realizada por dois revisores e, novamente, não houve necessidade de envolver um terceiro revisor nesta etapa. O julgamento se deu por meio das respostas: “sim” para indicar o baixo risco de viés; “não” para indicar um risco alto de viés e “pouco claro” para indicar que o tópico avaliado apresenta dados insuficientes para a avaliação do risco de viés.

O coeficiente de Kappa foi aplicado para avaliar estatisticamente a concordância interobservadores nos itens 1, 6, 7, 8, 9 e 10²². Foram considerados os valores menores que 0,00 como sem concordância; 0,00 a 0,20 fraca; 0,21 a 0,40 leve; 0,41 a 0,60 moderada; 0,61 a 0,80 boa; 0,81 a 1,00 como ótima, considerando um intervalo de confiança de 95%²³. O software estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*® (SPSS), versão 23.0 foi utilizado para o cálculo do referido coeficiente.

Para a análise descritiva dos artigos selecionados, os dados obtidos foram organizados em um quadro, de acordo com as variáveis “ano de publicação e país”, “objetivo”, “caracterização da amostra”, “intervenção no grupo experimental” “intervenção no grupo controle” e “principais achados”.

RESULTADOS

Na primeira etapa desta revisão foram identificados 325 artigos em quatro bases de dados. Permaneceram 301 artigos após a retirada daqueles que se encontravam duplicados. Na literatura cinzenta foram encontrados 568 estudos, mas 10

foram excluídos por se encontrarem duplicados, restando 558 artigos, adicionados aos outros 301 das bases de dados para análise do título e resumo.

Após a revisão criteriosa dos títulos e resumos dos artigos, apenas 10 artigos foram selecionados para a segunda etapa, sendo 2 deles oriundos da literatura cinzenta (*google scholar*). A busca manual de artigos através das listas de referências dos que foram selecionados não proporcionou nenhum estudo adicional.

Na segunda etapa, os 10 artigos foram analisados na íntegra e, este processo, levou à exclusão de 6 artigos. No total, 4 artigos foram selecionados para extração dos dados e a síntese qualitativa, conforme descrito no fluxograma a seguir (Fig. 1).

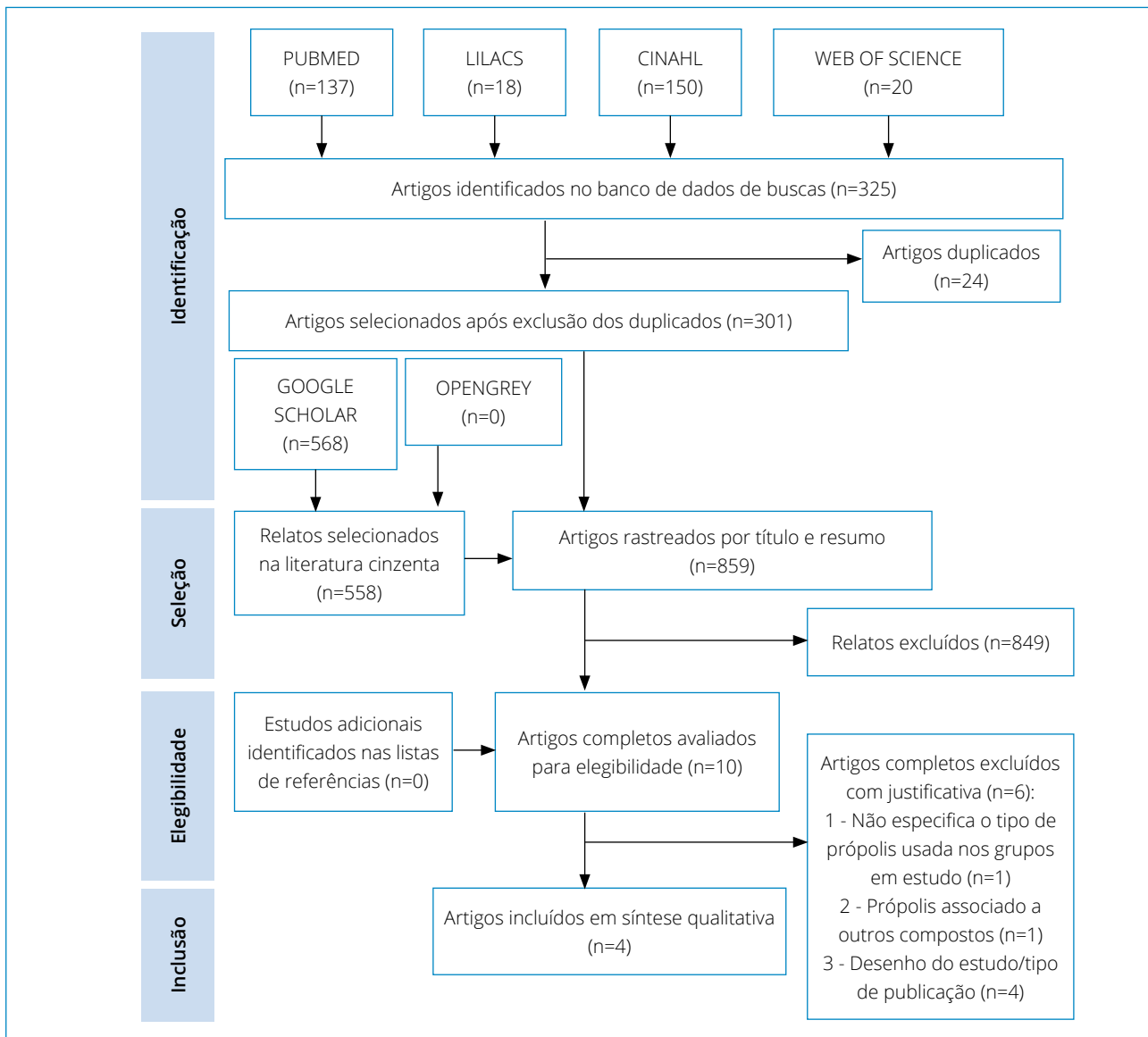


Figura 1. Fluxograma da busca dos artigos na literatura e seu processo de seleção. Brasília (DF), Brasil – 2020.

A Tabela 1 resume as características dos estudos selecionados para esta revisão sistemática da literatura avaliadas pelos revisores 1 e 2, segundo os critérios de qualidade metodológica descritos na ferramenta SYRCLE.

Sobre o nível de concordância entre os revisores, comparando as variáveis dependentes analisadas na Tabela 1, o valor encontrado para o coeficiente Kappa foi de 0,861 (IC95% [0,127 - 4,642]; $p < 0,001$), mostrando uma concordância interobservadores ótima.

Tabela 1. Avaliação dos critérios de qualidade metodológica baseados na ferramenta SYRCLE, feitas pelos revisores 1 e 2. Brasília (DF), Brasil – 2020.

Autores	Batista LLV et al, 2012 ⁸		Barud HS et al, 2013 ²⁴		Mezadri TJ et al, 2009 ²⁵		Staak Junior MC et al, 2011 ²⁶	
	R1	R2	R1	R2	R1	R2	R1	R2
1- A sequência de alocação foi gerada e aplicada adequadamente?	pouco claro	sim	não	não	não	não	não	não
2- Os grupos eram semelhantes no início ou foram ajustados baseados nas variáveis de confusão na análise?	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
3- A alocação dos animais para os diferentes grupos foi adequadamente ocultada durante sua realização?	pouco claro	pouco claro	não	não	não	pouco claro	não	não
4- Os animais foram alojados aleatoriamente durante o experimento?	pouco claro	pouco claro	não	não	não	pouco claro	não	não
5- Os cuidadores e / ou investigadores foram cegados em relação à intervenção que cada animal recebeu durante o experimento?	não	não	não	não	pouco claro	pouco claro	não	não
6- Os animais foram selecionados aleatoriamente para avaliação do resultado?	não	não	não	pouco claro	não	não	não	pouco claro
7- O avaliador dos resultados foi cegado?	não	não	sim	sim	não	não	não	não
8- Dados sobre resultados incompletos foram adequadamente trabalhados?	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro	sim	sim	sim	sim
9- O estudo está livre de registro de resultados seletivos?	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
10- O estudo estava aparentemente livre de outros problemas que poderiam resultar em alto risco de viés?	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro	pouco claro

R1 = revisor 1; R2 = revisor 2.

Dos 4 artigos selecionados, 25% correspondiam a estudos nacionais publicados em português (n=1) e 75% a estudos internacionais publicados em língua inglesa (n=3). No tocante à área de publicação, 50% correspondem à biomedicina (n=2), 25% à medicina (n=1) e 25% à farmácia (n=1).

Em relação ao uso da própolis verde, 50% dos pesquisadores (n=2) utilizaram o extrato etanólico de própolis (nas concentrações de 2,4% e 20%) associado a outros veículos semissólidos como pomada (lipofílico) e gel (hidrofílico), e os outros 50% (n=2) usaram o extrato hidroalcolólico de própolis a 5%, associado a um veículo semissólido hidrofílico (gel). Nenhum dos estudos aplicou o extrato de própolis puro nas lesões.

O tempo de cicatrização das feridas cirúrgicas relatado nos artigos variou de 3 a 15 dias, sendo o tempo médio de 10,75 dias.

Avaliando sistematicamente e qualitativamente as publicações selecionadas, elaborou-se uma síntese dos estudos de acordo com o ano de publicação, objetivo, intervenção no grupo experimental, intervenção no grupo controle e principais achados (Tabela 2).

Tabela 2. Caracterização dos artigos com a aplicação de própolis verde para cicatrização de lesões de pele como objeto de estudo. Brasília (DF), Brasil – 2020.

Autores e ano de publicação	Objetivo	Caracterização da amostra	Intervenção no grupo experimental	Intervenção no grupo controle	Principais achados
Batista LLV et al, 2012 ²³	Comparar a ação cicatrizante da própolis verde e vermelha correlacionando ao teor dos flavonoides.	20 ratos machos adultos saudáveis da linhagem <i>Wistar</i> , com peso corporal de 200 + 25 g.	Aplicação de pomada à base de extrato etanólico fluido de própolis verde a 20% em um grupo (n=5) e pomada à base de extrato etanólico fluido de própolis vermelha a 20% em outro grupo (n=5).	Aplicação de pomada base (lanolina + vaselina na proporção de 3:7) no grupo controle positivo (n=5) e solução fisiológica no grupo controle negativo (n=5).	O teor de flavonoides totais do extrato etanólico de própolis verde e vermelha foram elevados; contudo, observou-se que a própolis verde foi mais eficaz no processo de reparação das lesões em ratos.
Barud HS et al, 2013 ²⁴	Demonstrar a atividade antimicrobiana e de cicatrização de feridas da própolis verde.	24 ratos machos adultos saudáveis da linhagem <i>Holtzman</i> , com peso corporal de aproximadamente 250 g. Para análise da atividade antimicrobiana, os microrganismos (<i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i>) foram inoculados em placas.	No grupo experimental (n=8) foi aplicado o gel de biocelulose acrescido de extrato etanólico fluido de própolis verde a 2,4%.	No grupo controle positivo (G1) utilizou-se o gel de biocelulose puro (n=8). O grupo controle negativo (G3) não recebeu nenhum tratamento (n=8).	O gel de biocelulose acrescido do extrato etanólico de própolis verde mostrou uma cicatrização de lesão em menor tempo quando comparado aos outros grupos, bem como maior atividade antimicrobiana. Apesar disso, a avaliação macroscópica dos 3 grupos não mostrou significância estatística ($p > 0,05$).
Mezadri TJ et al, 2009 ²⁵	Avaliar a ação tópica da própolis verde na contração de feridas por meio de suas características macroscópicas e mensuração das lesões utilizando imagens digitais.	10 ratos fêmeas adultas saudáveis da linhagem <i>Wistar</i> , com peso corporal entre 200-250g.	O grupo experimental (lesões 1 e 4) foi tratado com gel de carboximetilcelulose acrescido de extrato hidroalcolico fluido de própolis a 5%.	O grupo controle (lesões 2 e 3) não recebeu nenhum tipo de tratamento.	Os grupos foram acompanhados por 10 dias e, ao final do experimento, todos apresentaram cicatrização total das lesões (não foram observadas diferenças macroscópicas). A metodologia utilizada não se mostrou um bom indicador para avaliar o processo de reparação tecidual neste caso.
Staak Junior MC et al, 2011 ²⁶	Avaliar a ação tópica da própolis verde na cicatrização de feridas pela contagem de células inflamatórias com o auxílio de microscopia óptica.	10 ratos fêmeas adultas saudáveis da linhagem <i>Wistar</i> , com peso corporal entre 200-250g.	O grupo experimental (n=5) foi tratado com gel de carboximetilcelulose acrescido de extrato hidroalcolico fluido de própolis verde a 5%.	O grupo controle (n=5) não recebeu nenhum tipo de tratamento.	Após 24h, o grupo experimental mostrou um número maior de macrófagos, leucócitos e fibroblastos quando comparado ao grupo controle ($p < 0,05$). Os resultados evidenciaram aumento das células presentes nas fases inflamatória e proliferativa da cicatrização, indicando a ação satisfatória do produto no processo de reparação tecidual.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, observou-se que todos os artigos analisados têm metodologia descritiva, do tipo experimental, realizados com ratos. A análise dos dados revelou que em todos os experimentos foram utilizados o extrato de própolis em diferentes concentrações. Os estudos são divergentes em relação à concentração de própolis necessária para promover a cicatrização de lesões de pele, uma vez que houve uma variação de 2,4 a 20%. Apesar disso, observou-se resultados favoráveis em relação ao processo de cicatrização de lesões com o uso da própolis verde nos animais^{8,24-26}.

Em 50% dos estudos utilizou-se o extrato etanólico fluido de própolis (n=2) e os outros 50% utilizaram extrato hidroalcoólico também fluido (n=2), associados a pomadas ou géis para veiculação dos compostos ativos presentes na resina, sem acrescentar outros ativos que pudessem interferir no processo de reparação tecidual. Pela metodologia implementada nos experimentos, o uso de ambos os tipos de extratos associados aos veículos semissólidos se mostrou eficaz na cicatrização de lesões de pele, contudo não foi possível determinar diferenças significativas no tempo de cicatrização quando comparadas as duas formas de apresentação da própolis verde (pomada ou gel).

Cabe destacar que o uso de soluções antissépticas nas feridas, como álcool, iodopovidona, hipoclorito de sódio e clorexidina é desaconselhado, uma vez que elas interferem na síntese de colágeno, promovem a resistência bacteriana, provocam irritações na pele, entre outros fatores que prejudicam o processo de reparação tecidual^{27,28}. Nos estudos analisados, a presença do álcool no extrato de própolis verde não pareceu interferir negativamente no processo de cicatrização das feridas cirúrgicas, uma vez que foi utilizado como estabilizante da resina na formulação e estava associado a veículos semissólidos que apresentavam água em sua composição.

Apenas dois dos estudos selecionados especificaram a quantidade de produto aplicado nas lesões. No estudo de Batista e colaboradores foi utilizado 1 mL da pomada contendo o extrato etanólico de própolis nas lesões⁸. Já no estudo de Staak Júnior e colaboradores foram utilizadas 34 mg do gel que continha o extrato hidroalcoólico de própolis verde nas lesões confeccionadas nos animais²⁶. Analisando todos os estudos selecionados, esse fator não pareceu influenciar no processo cicatricial das lesões confeccionadas nos animais.

A avaliação do tempo de cicatrização foi feita de duas formas: análise microscópica por meio de confecção de lâmina histológica e coleta de amostra sanguínea dos animais para análise bioquímica (colesterol total, triglicerídeos, albumina, transaminase glutâmica e glicose); análise macroscópica da contração das lesões feita por meio de observação de características teciduais e de sinais de inflamação, registro fotográfico e mensuração das lesões com auxílio de régua, além do uso de software de imagens específico^{8,24,25}. Estes parâmetros são comumente utilizados e possibilitam a avaliação objetiva da lesão, além do acompanhamento do processo cicatricial pelo examinador.

Sabe-se que o processo cicatricial de lesões de pele agudas ou crônicas é complexo e envolve, entre outros fatores, as células que compõem o sistema imunológico, bem como eventos bioquímicos e inflamatórios, sendo importante o metabolismo intra e extracelular^{8,29-31}. Os artigos analisados mostraram resultados semelhantes em relação à proliferação de fibroblastos e produção e deposição de colágeno, que são relevantes para o processo de reparação tecidual.

Em relação à atividade antimicrobiana da própolis, esta foi demonstrada no estudo de Barud e colaboradores²⁴, corroborando os dados da literatura^{5-8,32}. Neste referido estudo, avaliou-se *in vitro* a atividade da própolis verde contra o *Staphylococcus aureus*, *S. aureus* (MSRA) e *Staphylococcus epidermidis*. Depois do período de incubação dos microrganismos citados, aplicou-se discos de 5,5 mm contendo a própolis e o diâmetro das zonas de inibição foi mensurado com régua específica. O estudo mostrou resultados satisfatórios contra todos os microrganismos testados, sugerindo que a própolis verde também pode ser usada no tratamento de lesões infectadas.

Cabe destacar que a ação antimicrobiana dos produtos para tratamento de feridas é também um fator essencial nesse processo, uma vez que as lesões infectadas apresentam um retardo na cicatrização devido ao prolongamento da fase inflamatória, que influencia diretamente na deposição de colágeno para contração e epitelização local³³.

O presente estudo traz como limitação o número reduzido de publicações que se referem ao uso apenas da própolis verde para a cicatrização de lesões cirúrgicas. Durante a etapa de seleção dos artigos, observou-se que muitos estudos associavam

a própolis verde a outros produtos que também favorecem a reparação tecidual, como as matrizes de colágeno, dificultando a avaliação relacionada à eficácia da resina produzida pelas abelhas na cicatrização de feridas e, por este motivo, não foram incluídos para análise nesta revisão.

O estabelecimento de grupos controle positivo (padrão-ouro) e negativo (placebo) para comparação com o tratamento que está sendo estudado são recomendados nos estudos experimentais. Outra limitação se deu pelo fato de que apenas dois dos artigos selecionados utilizaram grupo controle positivo, mas não estabeleceram o uso de tratamento considerado padrão-ouro para o manejo de feridas cirúrgicas que pudesse ser comparado ao uso tópico da própolis, que é o recomendado para este tipo de estudo, o que tornou os estudos heterogêneos e comprometeu a generalização dos resultados encontrados.

Sendo assim, sugere-se a elaboração de estudos experimentais com metodologia criteriosa e que sigam, entre outros, os critérios sugeridos pela ferramenta SYRCLÉ, para que os resultados encontrados possam embasar cientificamente futuras pesquisas cuja pretensão seja o uso tópico da própolis para tratamento de feridas em seres humanos.

CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão sistemática mostraram que o uso tópico dos produtos formulados à base de própolis verde, nas concentrações de 2,4 a 20%, promoveu a cicatrização de lesões cirúrgicas em ratos, uma vez que favoreceu a angiogênese, a proliferação de fibroblastos e, conseqüentemente, a síntese e deposição de colágeno, bem como demonstrou atividade antimicrobiana e não apresentou toxicidade tissular, fatores esses que são considerados importantes para o processo de reparação tecidual.

Entretanto, há lacunas e falhas relacionadas à metodologia dos estudos selecionados, principalmente relacionados à comparação entre os grupos tratamento e controle, que tornam necessária a elaboração de evidências mais robustas para elucidar os achados supracitados.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Conceitualização: Faria TF e Kamada I; **Metodologia:** Faria TF, Faria RF e Kamada I; **Investigação:** Faria TF e Faria RF; **Redação – Primeira versão:** Faria TF, Faria RF e Barreto LCLS; **Redação – Revisão & Edição:** Faria TF e Faria RF; **Aquisição de Financiamento:** Faria TF e Barreto LCLS; **Recursos:** Faria TF e Barreto LCLS; **Supervisão:** Kamada I e Barreto LCLS.

DISPONIBILIDADE DE DADOS DE PESQUISA

Todos os dados foram gerados ou analisados no presente estudo.

FINANCIAMENTO

Decanato de Pós-Graduação da Universidade de Brasília,
Grant No: edital DPG 04/2021.

AGRADECIMENTOS

Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Anjum SI, Ullah A, Khan KA, Attaullah M, Khan H, Ali H, Bashir MA, Tahir M, Ansari MJ, Ghramh H, Adgaba N, Dash CK. Composition and functional properties of propolis (bee glue): a review. Saudi Journal of Biological Sciences, 2019; 26(1):1695-1703. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6864204/>

2. Rojczyk E, Klama-Baryla A, Labus W, Wilemska-Kucharzewska K, Kucharzewski M. Historical and modern research on propolis and its application in wound healing and other fields of medicine and contributions by polish studies. *Journal of Ethnopharmacology*, 2020; v.262: 113159. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113159>
3. Chen L, Liu Y, Chen L, Zhang X, Feng F, Zhang F. Determination of phenolic compounds in Chinese poplar propolis, Brazil green propolis and poplar gum by high performance liquid chromatography-quadrupole-time-of-flight mass spectrometry and preliminary study of the identification of adulteration. *Chinese*, 2019; 37(1): 40-45. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30693708/>
4. Filho ED, Hey A, Dangui AZ, Sanches CGS, David LE, Carraro E, Malfatti CRM, Pereira RA. Estudo comparativo da atividade antimicrobiana in vitro de extratos e óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia* D.C contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(1): 5830-5848. <https://brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/23239/18666>
5. Magalhães TV, Lot RFE, Del Carratore CR. Analysis of antibacterial action of propolis and standardization of volumes through antibiogram. *UNIMAR Ciências*, 2016; Marília-SP, 25(1-2): 38-44.
6. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. Potencial role of propolis in wound healing: biological properties and therapeutic activities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018; 98(1): 469-483. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29287194/>
7. Takzaree N, Hadjiakhondi A, Hassanzadeh G, Rouini MR, Manayi A. Synergistic Effect of honey and propolis on cutaneous wound healing in rats. *Acta Medica Iranica*, 2016; 54(4): 233-239. <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/5023/4774>
8. Batista LLV, Campesatto EA, Assis MLB, Barbosa APF, Grillo LAM, Dornelas CB. Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced rats. *Rev Col Bras Cir.* 2012;39(6):515-20. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912012000600012>
9. Moreski DAB, Leite-Mello EVS, Bueno FG. Ação cicatrizante de plantas medicinais: um estudo de revisão. *Arq Cienc Saúde UNIPAR.* 2018;22(1):63-9. <https://doi.org/10.25110/arqsaude.v22i1.2018.6300>
10. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.*, 2020; 10: 200223. <http://dx.doi.org/10.1098/rsob.200223>
11. Gomes FP, Galvão NS, Albuquerque AD. Perfil sociodemográfico e clínico dos pacientes com lesões agudas e crônicas em atendimento ambulatorial. *REAS/EJCH.* 2021;13(2):e5196. <https://doi.org/10.25248/reas.e5196.2021>
12. World Union of Wound Healing Societies (WUWHS). Consensus Document. Closed surgical incision management: understanding the role of NPWT. *Wounds International*, 2016.
13. Squizzato RH, Braz RM, Lopes AO, Rifaldini BP, Almeida DB, Poletti NAA. Perfil dos usuários atendidos em ambulatório de cuidado com feridas. *Cogitare Enferm.*, 2017; 22(1): 01-09. <http://dx.doi.org/10.5380/ce.v22i1.48472>
14. Silva MMP, Aguiar MIF, Rodrigues AB, Miranda MDC, Araújo MAM, Rolim ILTP, Souza AMA. Utilização de nanopartículas no tratamento de feridas: revisão sistemática. *Rev Esc Enferm USP*, 2017; 51e03272. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2016043503272>
15. Vieira CPB, Araújo TME. Prevalence and factors associated with chronic wounds in older adults in primary care. *Rev Esc Enferm USP*, 2018; 52:e03415. <https://doi.org/10.1590/S1980-220X2017051303415>
16. Almondes FME, Zillmer JGV, Porto AR, Soares ER, Herzer DM, Ramos BR. Perfil sociodemográfico-clínico e de lesões cutâneas de internados no programa melhor em casa. *Braz. J. of Develop.*, 2020; 6(10):80049-80064. <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BRJD/article/view/18544/14933>
17. Baracho NCV, Oliveira HC, Magalhães IN, Gil BL, Irulegui RSC. Extrato hidroalcoólico de própolis e cicatrização de feridas no diabetes tipo I: estudo experimental. *Revista Científica Universitas.* 2009; 2(2):1-3. <http://revista.fepi.br/revista/index.php/revista/article/view/13/11>
18. Nicoletti MA, Carvalho KC, Junior MAO, Bertasso CC, Caporossi PY, Tavares APL. Popular use of medicines containing drugs from vegetal source and/or medicinal plants: main interactions resulting from that. *Rev Saúde.* 2010;4(1):25-39. Disponível em: <http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/371/620>
19. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 720, de 21 de março de 2018. Inclui novas práticas na Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares – PNPIC. *Diário Oficial da União.* 2018 mar. 56; seção 1. p. 56.
20. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Medicine.* 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
21. Prospero. International Prospective Register of Systematic Reviews. https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42020187904
22. Hooijmans CR, Rovers MM, Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLES's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(43). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43>

23. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/843571/>
24. Barud HS, Araújo Júnior AM, Saska S, Mestieri LB, Campos JADB, Freitas RM et al. Antimicrobial brazilian propolis (EPP-AF) containing biocellulose membrane as promising biomaterial for skin wound healing. *Evid Based Complement Altern Med*. 2013;1-10. <https://doi.org/10.1155/2013/703024>
25. Mezadri TJ, Leite M, Staack Júnior MC, Colchon PH, Balan AB, Zanatta ML et al. Evaluation of the contraction of cutaneous wounds in wistar rats treated with Brazilian green propolis gel. *Lat Am J Pharm*. 2009;28(5):762-7. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/28/5/LAJOP_28_5_1_18_WBSE4OLJIK.pdf
26. Staack Júnior MC, Colchon PH, Portes AG, Mezadri TJ, Tames DR, Andrade SF. Histological evaluation on brazilian green propolis effect in tissue repair of wistar rats cutaneous wounds. *Lat Am J Pharm*. 2011;30(2):383-7. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/291486356_Histological_evaluation_on_Brazilian_green_propolis_effect_in_tissue_repair_of_wistar_rats_cutaneous_wounds
27. Santos E, Queirós P, Cardoso D, Cunha M, Apóstolo J. A eficácia das soluções de limpeza para tratamento de feridas: uma revisão sistemática. *Revista de Enfermagem Referência*, 2016; 4(8): 133-144. <http://doi.org/10.12707/RIV16011>
28. Prado ARA, Barreto VPM, Tonini T, Silva AS, Machado WCA. O saber do enfermeiro na indicação de coberturas no cuidado ao cliente com feridas. *ESTIMA, Braz. J. Enterostomal Ther.*, 2016;14(4):175-182. <https://doi.org/10.5327/Z1806-3144201600040004>
29. Correa FRS, Schanuel FS, Moura-Nunes N, Monte-Alto-Costa A, Daleprane JB. Brazilian red propolis improves cutaneous wound healing suppressing inflammation-associated transcription factor NFkB. *Biomed Pharmacother*. 2017;86:162-71. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.018>
30. Hozzein WN, Badr G, Al Ghamdi AA, Sayed A, Al-waili NS, Garraud O. Topical application of propolis enhances cutaneous wound healing by promoting TGF-Beta/Smad-mediated collagen production in a streptozotocin-induced type I diabetic mouse model. *Cell Physiol Biochem*. 2015;37(3):940-54. <https://doi.org/10.1159/000430221>
31. Jacob A, Parolia A, Pau A, Amalraj FD. The effects of Malaysian propolis and Brazilian red propolis on connective tissue fibroblasts in the wound healing process. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:294-304. <https://doi.org/10.1186/s12906-015-0814-1>
32. Bouzahouane H, Ayari A, Guehria I, Riah O. The Propolis: antimicrobial activity and chemical composition analysis. *J Microbiol Biotech Food Sci*. 2021; e3211. <https://doi.org/10.15414/jmbfs.3211>
33. Silva SAO, Martins FS, Silva AS, Ghelen MH, Diaz CMG, Martins ESR. O enfermeiro no diagnóstico e tratamento de biofilmes em feridas. *Disciplinarum Scientia*, 2018;19(2): 281-90. Disponível em: <https://periodicos.ufn.edu.br/index.php/disciplinarumS/article/view/2512>