

USO DE POMADA DE PRÓPOLIS BRASILEIRA TIPIFICADA E DMSO PARA TRATAMENTO DE FERIDAS CIRÚRGICAS



Maria Lucia Marcucci Torres¹, Bruna Pessine Novaes de Lima², Maria Cristina Marcucci^{3,A}, Vinicius Negrão⁴

¹Docente do curso de Medicina Veterinária do Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos, UNIFEOB, departamento de Clínica Médica e Cirúrgica;

²Discente do curso de Medicina Veterinária Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos, UNIFEOB.

³Docente Colaboradora do Programa de Pós-graduação em Biociências e Diagnóstico Bucal da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Instituto de Ciências e Tecnologia, São José dos Campos-SP. Brasil.

⁴Bacharel em Farmácia e especialista em Segurança de Alimentos.

RESUMO

A própolis é conhecida como um dos produtos de maior destaque devido às suas diversas propriedades farmacológicas e biológicas, dentre elas, função anti-inflamatória, cicatrizante e antimicrobiana. Já o dimetilsulfóxido (DMSO) é um subproduto resultante do processamento da madeira e do petróleo, que com o passar do tempo vem sendo estudado e utilizado como carreador de diversos medicamentos desempenhando funções anti-inflamatórias pela remoção de radicais livres e ação analgésica em resposta à depressão da condução de impulsos aferentes nervosos. Os objetivos do presente trabalho foram o de comprovar a eficácia do uso da própolis e do DMSO como tratamento alternativo para cicatrização de feridas cirúrgicas, bem como sugerir seus benefícios para o bem estar animal e manejo de feridas em geral. Foi analisada a qualidade da própolis por ensaios químicos e o seu potencial, associado ao DMSO, na cicatrização de feridas abertas. A própolis utilizada na confecção da pomada, atendeu todos os requisitos preconizados pela legislação, bem como apresentou os marcadores característicos para o tipo “verde” (BRP). Concluiu-se que a ação anti-inflamatória e antibiótica desempenhada pela pomada de própolis associada ao DMSO foi totalmente satisfatória, resultando em baixo grau de inflamação e apresentando cicatrização acelerada, com um melhor resultado, dispensando o uso de fármacos por via oral.

Palavras-chave: anti-inflamatório; cicatrização; DMSO; própolis.

ABSTRACT

Propolis is known as one of the most prominent products due to its various pharmacological and biological properties, including anti-inflammatory, wound healing and antimicrobial. On the other hand, dimethylsulfoxide (DMSO) is a by-product resulting from the processing of wood and oil, which over time has been studied and used as a carrier for several drugs and performs anti-inflammatory functions by removing free radicals and analgesic action in response to depression of the conduction of afferent nerve impulses. The objectives of this study were to prove the effectiveness of propolis and DMSO as an alternative treatment

^AAutor correspondente: Maria Cristina Marcucci. PhD. E-mail: cristina.marcucci@unesp.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8065-5618>

for surgical wound healing, as well as to suggest their benefits for animal welfare and wound healing. The quality of propolis was analyzed by chemical tests and its potential, associated with DMSO, in the healing of open wounds. The propolis used in the manufacture of the ointment met all the requirements established by legislation, as well as presenting the characteristic bioactive compounds belonging to the “green” type (BRP). It was concluded that the anti-inflammatory and antibiotic action performed by the propolis ointment associated with DMSO was totally satisfactory, resulting in a low degree of inflammation and accelerated healing, with a better result, dispensing the use of oral drugs.

Keywords: anti-inflammatory; healing; DMSO; propolis.

INTRODUÇÃO

A própolis é uma resina de consistência e coloração variada, produzida por abelhas a partir de brotos e exsudatos de algumas árvores e arbustos, adicionada de algumas secreções orais, pólen e cera (1, 2). As diferenças de cor e composição de própolis de *Apis mellifera* do Brasil estão diretamente relacionadas às suas origens geográficas e à vegetação predominante (**figura 1A**). Cada tipo de própolis contém compostos marcadores que, no caso do presente trabalho, foram quantificados previamente por HPLC-DAD (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com Detector de Rede de Diodos). Foi possível estabelecer um

perfil baseado na ocorrência dos marcadores principais da própolis verde (**figura 1B**) originária de *Baccharis dracunculifolia* (*B. dracunculifolia*) popularmente conhecida por alecrim-do-campo, a qual foi alvo desse trabalho em particular. Marcadores químicos como os mostrados na **figura 2**, foram encontrados na própolis verde de *B. dracunculifolia*. Foi relatado que esse tipo de própolis possui um marcador principal, isto é um componente majoritário a saber, o ácido 3,5-diprenil-4-hidroxicinâmico, denominado de Artepillin C® assim chamado pelos japoneses que comercializam este composto na forma de pó e o empregam no tratamento de tumores. Este composto é o marcador da própolis verde brasileira do tipo BRP (3).



Figura 1 - Abelha coletando a resina de *B. dracunculifolia* (A) e a própolis verde (BRP) elaborada pelas abelhas *A. mellifera* (B).

Fonte: Natucentro, com permissão.

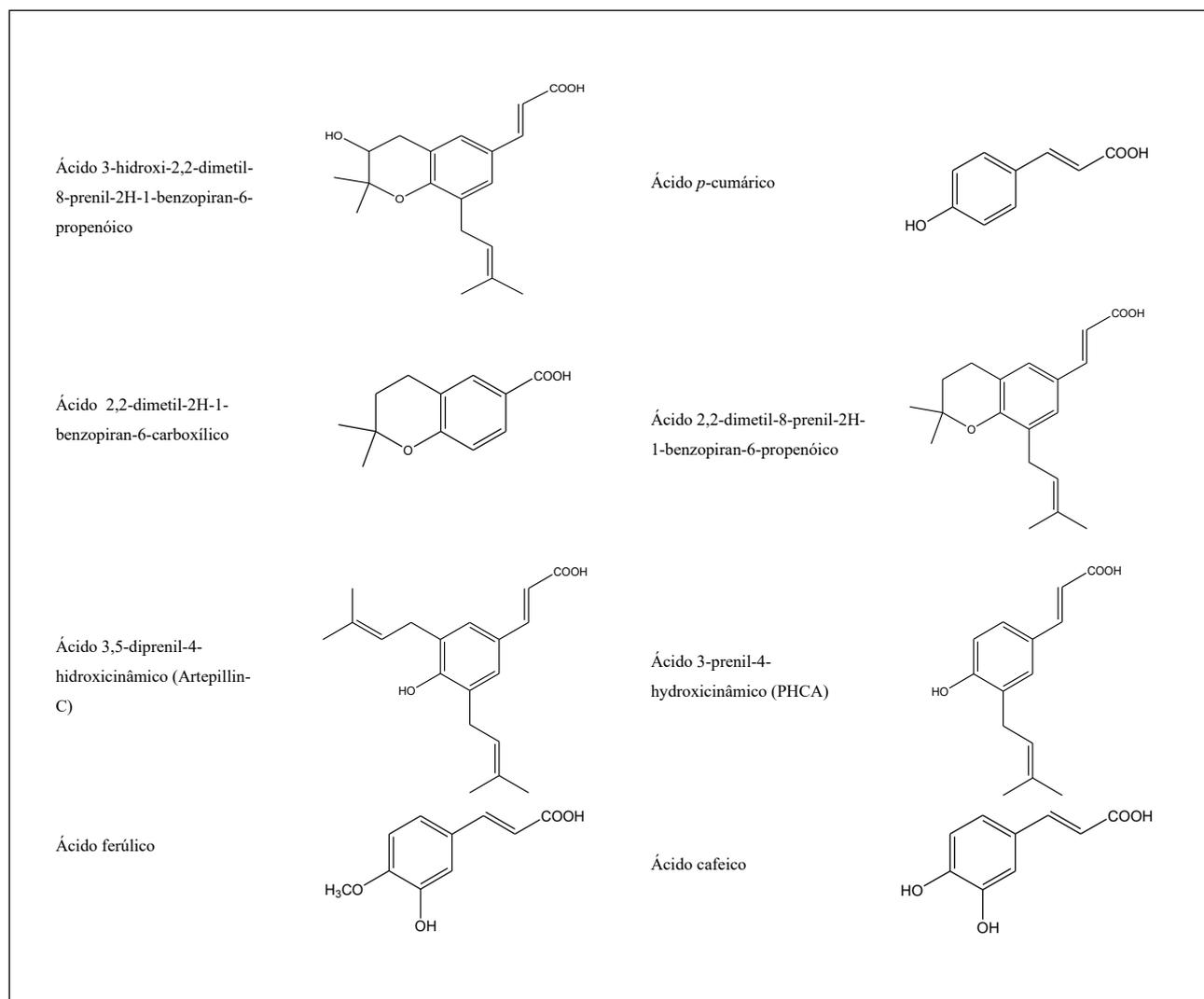
São atribuídas a própolis, muitas propriedades terapêuticas e atividades biológicas comprovadas e reconhecidas, como a ação anti-inflamatória, cicatrizante, antioxidante e atividade antimicrobiana (4, 5). Outras ações como redução de edema e quimiotaxia de macrófagos são citadas (6). Atualmente, é um dos produtos naturais com maior destaque devido às suas diversas propriedades biológicas (4, 7, 8). Sua atividade farmacológica está diretamente relacionada com a composição química, onde, até o momento cerca de 200 elementos já foram identificados, sendo os principais listados, os flavonoides, ácidos aromáticos e ésteres, aldeídos e cetonas, terpenóides, aminoácidos, polissacarídeos, dentre outros compostos (1, 7, 11). Alguns destes compostos são listados na **figura 2**.

Dentre suas diversas aplicabilidades, foi realizado um estudo sobre a ação da própolis a 5% em feridas faciais em humanos e relatou-se que cerca de 90% dos pacientes apresentaram melhora em sete dias completos de tratamento e somente um paciente necessitou de treze dias para a cura total da ferida (11). Medeiros et al. (2019) avaliaram o uso de uma solução de extrato de própolis como antimicrobiano e cicatrizante em feridas cutâneas em cão; nas condições em que o estudo foi conduzido, os autores concluíram que o uso da solução do extrato de própolis foi eficaz no controle antimicrobiano e no processo de cicatrização das feridas do animal, sendo que as mesmas apresentaram bom aspecto durante as observações semanais e cicatrizaram dentro de um tempo médio considerável de 25 dias, para o tamanho

de cada lesão. Dentre as várias pesquisas utilizando a própolis, algumas revelaram sua eficácia nos processos de cicatrização

(13-15). Contudo, são poucos os estudos que utilizaram a própolis como medicamento no tratamento de feridas cutâneas em cães.

Figura 2. Principais compostos encontrados em própolis de *B.dracunculifolia* (verde, BRP).



Fonte: Os autores (2021).

O dimetilsulfóxido (DMSO) é um subproduto consequente do processamento da madeira e da destilação do petróleo (16) (figura 3).

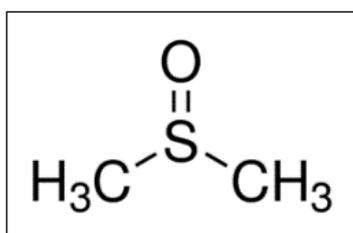


Figura 3: Estrutura química do dimetilssulfóxido.

Fonte: www.sial.com

Inicialmente empregado como solvente industrial, com o passar do tempo vem sendo muito utilizado como carreador para diversos medicamentos (17). Devido a sua intensa capacidade de penetração, substâncias quando associadas ao DMSO, são carregadas através das membranas (18). Sua ação anti-inflamatória e do seu respectivo metabólito, o dimetilssulfeto, é responsável por remoção dos radicais livres (19). Também possui ação analgésica em consequência da depressão da condução dos impulsos aferentes nervosos, a partir de áreas com inflamação, reduzindo assim a agregação plaquetária e consequentemente protegendo o endotélio vascular (17).

Desde a década de sessenta, seu efeito anti-inflamatório vem sendo relatado e conhecido, em decorrência de vários

mecanismos, dentre os quais são citados, antagonismo das substâncias originadas pela cascata inflamatória, inibição da infiltração de polimorfonucleares e remoção dos radicais livres produzidos por neutrófilos, que está diretamente ligada ao distúrbio circulatório a caminho da necrose (18, 20). Baseado no exposto, o objetivo desse trabalho foi o de comprovar a eficácia do uso da própolis e DMSO como tratamento alternativo para cicatrização de feridas cirúrgicas, bem como sugerir seus benefícios para o bem-estar animal e manejo de feridas em geral. Uma vez que, tanto a própolis como o DMSO separadamente apresentam efeitos anti-inflamatórios, este trabalho teve também como propósito, avaliar a diferença entre os tratamentos somente com a própolis e os tratamentos com a própolis associada ao DMSO e comparar possíveis interações entre os tratamentos.

MATERIAL E MÉTODO

Controle de qualidade da própolis

O extrato de própolis foi preparado a partir de uma amostra proveniente do sul de Minas Gerais, de fonte vegetal a *B. dracunculifolia* a qual foi triturada em liquidificador e extraída com etanol a 95°GL (Synth). A amostra foi seca e obtido o extrato mole de própolis. A partir do extrato mole foi preparada uma pomada de própolis. Foram realizadas análises de controle de qualidade da própolis, a saber: sólidos solúveis em etanol, resíduos insolúveis, teor de cera, perda por dessecação, fenóis e flavonoides totais, atividade de oxidação, reações com acetato de chumbo e hidróxido de sódio (21). A determinação do conteúdo de marcadores na própolis foi feita por HPLC-DAD, da Merck-Hitachi (Darsmtadt, Alemanha) modelo D-7000 com injetor automático. As condições cromatográficas foram, fase móvel: ácido fórmico (PA, Merck) diluído a 5% em água ultrapura (solvente A) e metanol de grau cromatográfico - Merck (solvente B). O fluxo foi de 1 mL/min, utilizando-se um gradiente linear começando com 30% de B terminando com 90% de B, em uma corrida cromatográfica de 50 min e volume de injeção da amostra de 20 µL. Os comprimentos de onda de detecção utilizados, foram 280 e 340 nm (4).

Atividade antioxidante

A atividade antioxidante da própolis foi avaliada empregando-

se a cinética de descoloração do radical livre difenilpicrilhidrazila (DPPH da Sigma, EUA) (0,3 mM, A = 0,960 a 25 ° C) que foi adicionado várias concentrações do extrato em etanol (triplicata). Foi então mantido por 30 min de incubação à temperatura ambiente no escuro. A mesma preparação foi feita substituindo-se a amostra por etanol (t = 0 min). A diminuição da absorbância foi medida em 517 nm. O valor da CE₅₀ (concentração que elimina 50% dos radicais livres) foi calculado por uma regressão linear (4).

Pomada de própolis

A pomada de própolis foi gentilmente cedida pela empresa Apis Brasil Green Propolis Eucalypt Ltda. de Pindamonhangaba-SP, à base de extrato de própolis a 13%, cera de abelha 10,5% e veículo vaselina 76,5%) (figura 4).



Figura 4: Pomada de própolis utilizada no presente estudo, cedida pela empresa Apis Brasil.

Ensaios *in vivo*

No experimento *in vivo*, foram utilizados quarenta e cinco animais da espécie canina, fêmeas, com idade, peso e raça indiferentes. Os mesmos foram escolhidos de forma aleatória durante a campanha de controle populacional realizada no Hospital Veterinário Vicente Borelli – UNIFEOB. As cirurgias foram realizadas para a esterilização dos animais, com padronização da incisão de aproximadamente três centímetros. Os animais foram agrupados em três grupos, conforme a **tabela 1**.

Tabela 1 - Grupos experimentais nos ensaios *in vivo*.

Grupo*	Condições experimentais
I	Pomada de própolis com DMSO a 20%
II	Pomada de própolis
III	Limpeza da ferida cirúrgica com solução fisiológica a 0,9%

* Todos com n = 15.

Ambas as pomadas (Grupos I e II) foram aplicadas na ferida cirúrgica no pós-operatório imediato, com prévia limpeza a base da solução de NaCl 0,9%. No grupo III utilizou-se somente a solução de NaCl (Synth) a 0,9% para limpeza da ferida cirúrgica. Em associação, foi realizada analgesia pós-operatória durante cinco dias com dipirona via oral (uma gota por quilograma). Os curativos foram realizados diariamente durante 14 dias, a cada 12 horas, sendo que a cada nova reposição da medicação, as feridas foram lavadas com solução de NaCl a 0,9% para remoção de crostas e resíduos. Antibióticos e anti-inflamatórios orais não foram utilizados nesse estudo, uma vez que o uso dos mesmos poderia interferir no resultado final.

No decorrer do tratamento, foram realizados retornos para avaliação da ferida, analisando-se a inflamação e cicatrização, ocorrendo no quarto (D4), sétimo (D7), décimo primeiro (D11) e décimo quarto dia pós-operatório (D14) onde no décimo primeiro dia foi realizada a retirada dos pontos. O projeto foi aprovado pelo

Comitê de Ética UNIFEQB nº 2018.51 - Agosto/2018.

Análise estatística

Para a análise dos resultados, os cálculos foram realizados utilizando-se o programa Excel (Microsoft Excel 2010®) levando-se em consideração o percentual de inflamação ou não no início do tratamento e no decorrer dos dias nos diferentes grupos, tendo como variáveis o tempo e o aspecto de cada lesão. Em seguida, as médias foram comparadas por meio de gráficos cujos eixos foram tempo *versus* grau de inflamação (%).

RESULTADOS

A **tabela 2** mostra os resultados obtidos no controle de qualidade da própolis.

Tabela 2 - Parâmetros de controle de qualidade da própolis.

Análise	Resultado	Especificação*
Atividade de oxidação	2,6 s	Máximo de 22 segundos
Fenóis totais	7,24%	Mínimo de 5% (m/m)
Flavonoides totais	3,64%	Mínimo de 0,5% (m/m)
Reação com acetato de chumbo	Positivo	Positivo
Reação com hidróxido de sódio	Positivo	Positivo
Resíduos insolúveis	39,57%	Máximo 40% (m/m)
Sólidos solúveis em etanol	49,64%	Mínimo 35% (m/m)
Teor de cera	6,95%	Máximo 25% (m/m)
Teor de cinzas	3,40%	Sem especificação
Umidade (perda por dessecação)	3,84%	Máximo 8%

*Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Brasil (2001).

Os resultados das análises físico-químicas da própolis, estão em conformidade com o mencionado na Instrução Normativa no. 3 do Ministério da Agricultura (MAPA) (21). A **figura 5** mostra o cromatograma em HPLC-DAD da amostra de própolis utilizada no presente trabalho.

Na quantificação dos marcadores identificados na **figura 5**, obteve-se $1,61 \pm 0,25\%$ de ácido p-cumárico, $1,18 \pm 0,07\%$ de ácidos cafeoilquínicos totais e $4,35 \pm 0,13\%$ de Artepillin-C, o marcador principal da própolis verde BRP. Com respeito a atividade antioxidante, o valor encontrado para a CE_{50} foi de $31,86 \pm 0,67$ $\mu\text{g/mL}$. A atividade antioxidante de extratos de *B. dracunculifolia* e de própolis verde foi avaliada por Veiga et al. (2017) apresentando valores de CE_{50} entre 13,09 a 141,45 $\mu\text{g/mL}$. O resultado obtido no presente trabalho, está dentro da faixa encontrada por esses autores, empregando-se a mesma metodologia.

Ensaios *in vivo*

Como se observa na **figura 6**, quatro dias após o procedimento cirúrgico, a incisão apresentava alto sinal de inflamação e ruptura de ponto; continuando com o tratamento tópico da pomada (Grupo I), após três dias, no segundo retorno, a lesão apresentava aproximação das bordas da ferida e melhora na condição da inflamação. No décimo primeiro dia, apresentava melhora significativa em relação às bordas da ferida, melhora efetiva do processo inflamatório, apresentando inflamação apenas nas extremidades dos pontos e depois de três dias, o local estava totalmente cicatrizado, sem inflamação e edema. Este foi o único caso em que a retirada de pontos ocorreu no 14º dia, em virtude da deiscência de um deles.

Figura 5 - Cromatograma em HPLC-DAD da amostra de própolis.

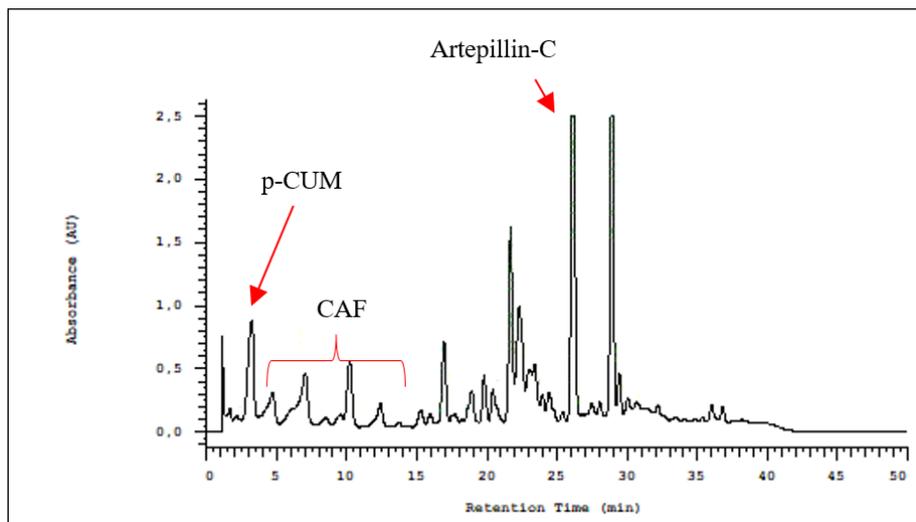


Figura 5: Cromatograma em HPLC-DAD da amostra de própolis. Legenda: p-CUM é o ácido p-cumárico, CAF são os ácidos cafeoilquinicos.

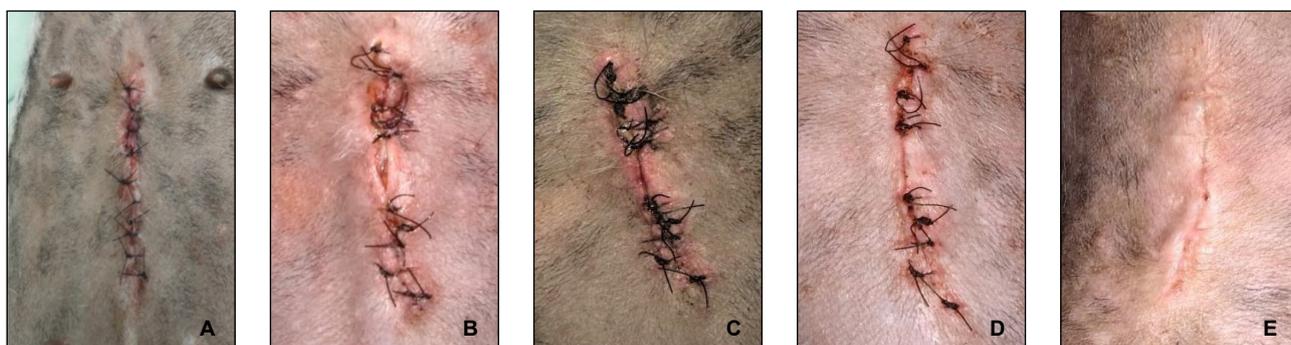


Figura 6: Evolução do grau de inflamação e cicatrização com a utilização de pomada de própolis e DMSO. Legenda: (A) Pós- imediato, (B) Primeiro retorno (4 dias), (C) Segundo retorno (7 dias), (D) Terceiro retorno (11 dias) e (E) Quarto retorno (14 dias).

Na **figura 7** (Grupo II) pode ser observado que, quatro dias após o procedimento cirúrgico a incisão apresentava sinais de inflamação e edema, continuando com o tratamento tópico da pomada, após três dias, no segundo retorno, a lesão apresentava redução significativa

do edema e pouca vermelhidão. No décimo primeiro dia, após a retirada dos pontos, a ferida estava cicatrizada, apresentando uma pequena inflamação nas extremidades dos pontos e depois de três dias, o local estava cicatrizado, sem inflamação e edema.

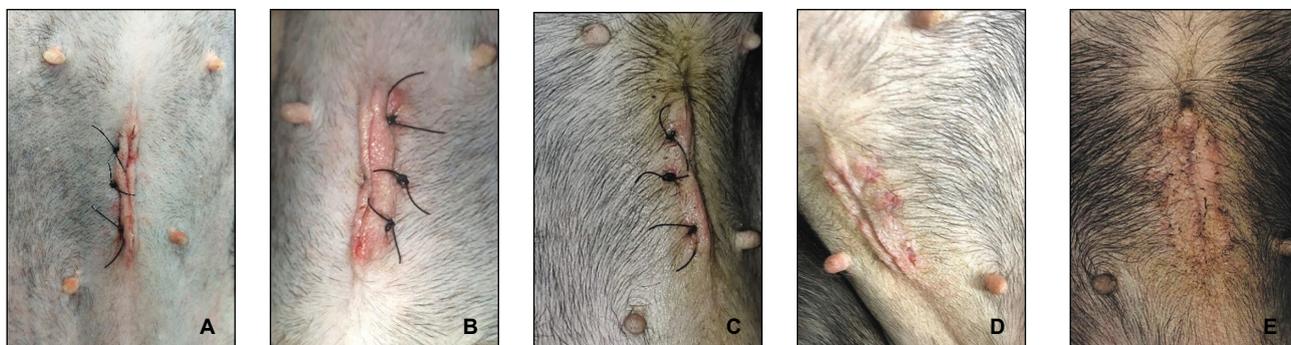


Figura 7: Evolução da cicatrização com a utilização de pomada de própolis. Legenda: (A) Pós- imediato, (B) Primeiro retorno (4 dias), (C) Segundo retorno (7 dias), (D) Terceiro retorno (11 dias) e (E) Quarto retorno (14 dias).

Observa-se na **figura 8** que, quatro dias após o procedimento cirúrgico, a incisão apresentava poucos sinais de inflamação e edema; continuando com o tratamento com a limpeza com solução de NaCl 0,9% (Grupo III), após três dias, no segundo retorno, a

lesão apresentava redução do edema e pouca vermelhidão. No décimo primeiro dia, a ferida estava cicatrizada, apresentando uma pequena inflamação nas extremidades dos pontos e depois de três dias, o local estava totalmente cicatrizado.

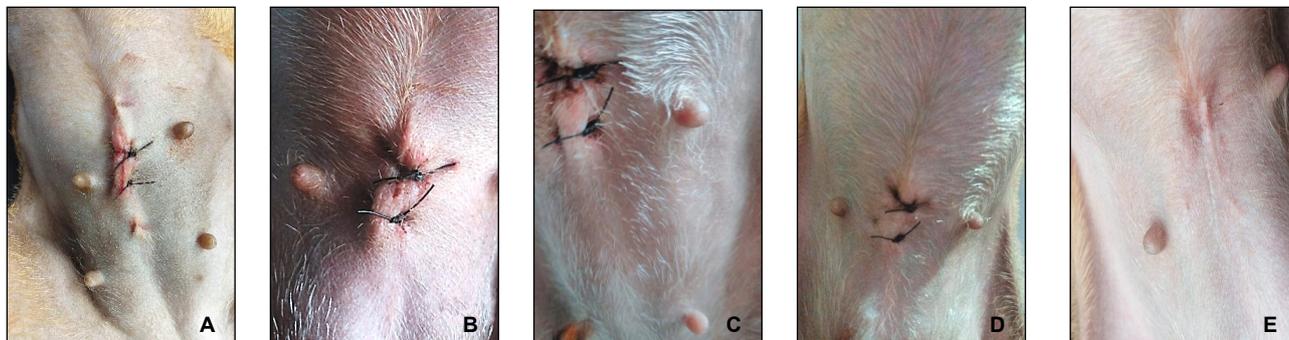


Figura 8: Evolução da cicatrização de solução de NaCl 0,9%. Legenda: (A) Pós- imediato, (B) Primeiro retorno (4 dias), (C) Segundo retorno (7 dias), (D) Terceiro retorno (11 dias) e (E) Quarto retorno (14 dias).

A **figura 9** a seguir, ilustra os percentuais de inflamação, no decorrer do tratamento, os quais foram obtidos a partir da análise estatística de cada grupo.

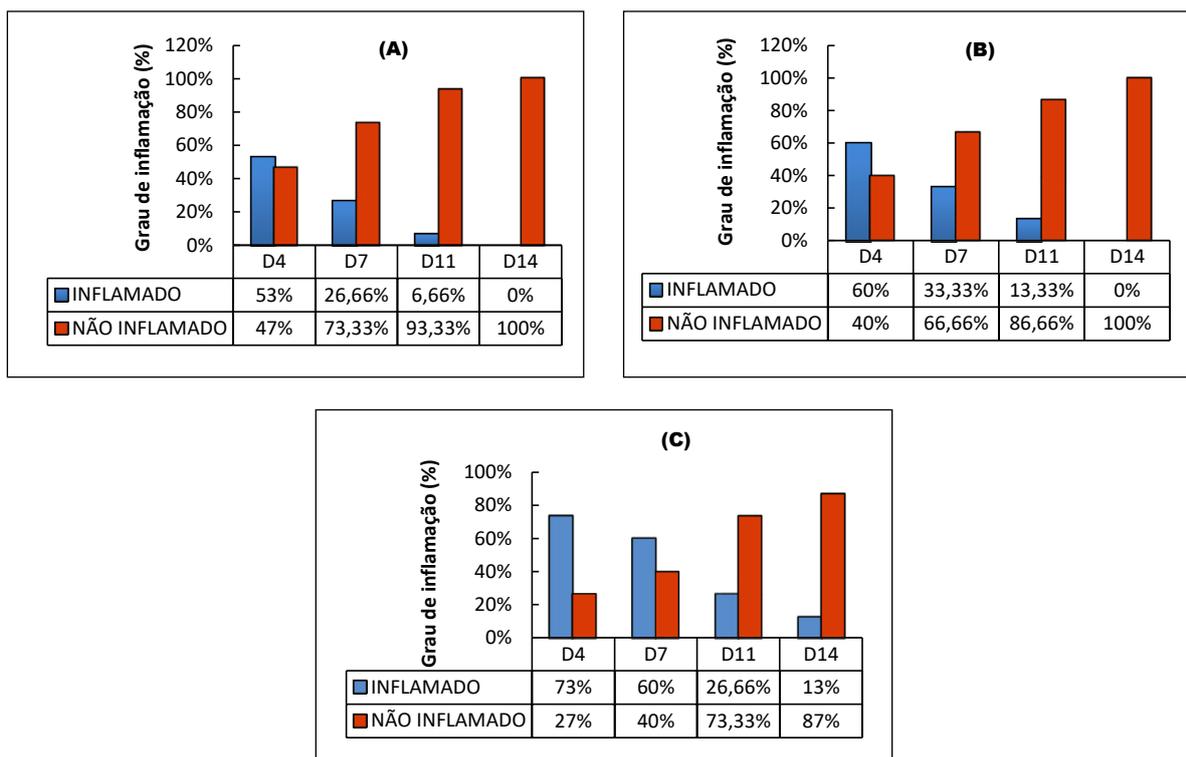


Figura 9: Grau de inflamação ao longo dos dias, nos diferentes grupos. Legenda: (A) pomada de própolis com DMSO. (B) pomada de própolis e (C) grupo limpeza com solução NaCl 0,9%. D4, D7, D11 e D14 se referem aos dias: 4, 7, 11 e 14, respectivamente.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Pode-se constatar que a terapia complementar utilizando a pomada de própolis e DMSO apresentou um excelente efeito anti-inflamatório, antibiótico e cicatrizante; em um dos casos do grupo

I, houve a deiscência de um dos pontos e pode ser observado que, a ferida no quarto dia pós-operatório se encontrava inflamada com perda da continuidade das bordas, entretanto no 14º dia não foram observados sinais de inflamação e a cicatrização foi completa.

Quando se observa os percentuais, o grupo I - própolis e DMSO,

no quarto dia pós-operatório, apresentou 53% de inflamação, contra 60% do grupo própolis (II) e 73% do grupo tratado com NaCl 0,9% (III). No sétimo dia, observou-se aproximadamente 27% de inflamação para o grupo própolis e DMSO (I), contra 33% para a pomada de própolis (II). Em relação ao dia 11, tem-se 7% de inflamação para própolis e DMSO (I) e 13% para a própolis (II). Com 14 dias, ambos os grupos apresentavam uma total cicatrização. Pode ser observado também que, o grupo onde foi utilizada a limpeza com solução fisiológica (III) foi o que apresentou maior percentual de inflamação, sendo que no 14º dia a ferida ainda apresentava um percentual de inflamação de 13%. Orlando (2006) relatou que o DMSO é um fármaco que tem função de potencializar a ação de quem está a ele associado. No presente estudo, a própolis foi o produto natural que, quando associado ao DMSO apresentou uma resposta de ação mais eficiente, sendo observado que o melhor resultado obtido foi do Grupo I – própolis associada ao DMSO. As feridas cirúrgicas dos animais desse grupo apresentaram um processo inflamatório discretamente menor em comparação ao grupo II, no qual foi utilizada somente a própolis, evidenciando o efeito proposto pelo DMSO de carreador e potencializador. A própolis, é um produto natural, desenvolve uma melhor resposta anti-inflamatória, cicatrizante e antisséptica, sendo essas propriedades observadas nas feridas dos animais estudados. Embora a cicatrização tenha sido semelhante, em relação ao grupo III, os grupos I – própolis associada ao DMSO e II – própolis somente, apresentaram um melhor resultado, pois uma pequena porcentagem de inflamação ainda foi observada nos animais do grupo III ao 14º dia. Sendo assim, todas as feridas apresentaram-se semelhantes num período de aproximadamente 14 dias quanto à finalização do processo cicatricial, quando todos os grupos apresentavam total cicatrização, não havendo discrepância entre os mesmos, embora, como já mencionado, tenha-se observado a inflamação, dentro do Grupo III.

Por ter baixo custo, ser um produto natural e que não apresentar efeitos adversos, o uso da própolis é um método terapêutico eficaz para tratamento de feridas cirúrgicas. No presente trabalho, a própolis utilizada na confecção da pomada, atendeu todos os requisitos preconizados pela legislação com respeito a sua qualidade, bem como apresentou os marcadores característicos para o tipo “verde” (BRP). De acordo com a literatura, o DMSO potencializa a ação de substâncias em tratamento e tendo em vista os resultados obtidos, conclui-se que a ação anti-inflamatória e antibiótica desempenhada pela pomada de própolis associada ao DMSO foi totalmente satisfatória, resultou em baixo grau de inflamação e apresentou cicatrização acelerada, com um melhor resultado, dispensando o uso de fármacos por via oral. Portanto, o tratamento com própolis e DMSO além de promover uma ótima cicatrização, pode evitar o uso de antibióticos e anti-inflamatórios e seus possíveis efeitos adversos, melhorando assim a qualidade de vida dos animais, bem como seus efeitos benéficos comprovados em feridas cirúrgicas podendo ser extrapolados para outros tipos de feridas ou lesões.

Comitê de Ética

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Unifeob nº 2018.51 - Agosto/2018.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a empresa Apis Brasil Green Propolis pelo fornecimento das pomadas de própolis.

REFERÊNCIAS

- Marcucci MC. **Propolis: chemical composition, biological properties and therapeutic activity.** Apidologie. 1995;26(2): 83-99.
- De Carvalho C, Fernandes WHC, Moutinho TBF, de Souza DM, Marcucci MC, D'Alpino PHP. **Evidence-based studies and perspectives of the use of Brazilian green and red propolis in dentistry.** Eur J Dent. 2019;13(3): 453-63.
- Marcucci MC, Sawaya ACHF, Custodio AR, Paulino N, Eberlin MN. **HPLC and ESI-MS typification: new approaches for natural therapy with Brazilian propolis.** In: Oršolić N, Bašić I. Scientific Evidence of the Use of Propolis in Ethnomedicine, 2008. p. 33-54.
- Veiga RS, Mendonça S, Mendes PB, Paulino N, Mimica MJ, Lagareiro Netto AA, Lira IS, Cassina-Lopez BG, Negrão V, Marcucci MC. **Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC.** J Appl Microbiol. 2017;122: 911-20.
- Barreiras DG, Ruiz FM, Gomes JEG, Souza BMS. **Eficácia da ação antimicrobiana do extrato de própolis de abelha jataí (*Tetragonisca angustula*) em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.** Cad Ciênc Agr. 2020;12:1-5.
- Rahal SC, Bracarense APFLR, Tanaka CY, Grillo TP, Leite CAL. **Utilização de própolis ou mel no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos.** Arch Vet Sci. 2003; 8(1): 61-7.
- Pereira JS, Bicalho L, Silva DA. **Uso de própolis associada a outros componentes no tratamento de feridas oncológicas após excisão.** Acta Biom Bras. 2012; 3(2): 15-25.
- De Melo AA, Matsuda AH, de Freitas AS, Barth OM, Almeida-Muradian LB. **Capacidade antioxidante da própolis.** Pesq Agrop Trop. 2014; 44(3): 341-8.
- Ccana-Capatinta GC, Mejía JAA, Tanimoto MH, Groppo M, de Carvalho JCAS, Bastos JK. ***Dalbergia ecastaphyllum* (L.) Taub. and *Symphonia globulifera* L.f.: the botanical sources of isoflavonoids and benzophenones in Brazilian red propolis.** Molecules. 2020; 25(9):2060. <https://doi.org/10.3390/molecules25092060>
- Tasaka AC, Spinosa HS, Górnica SL, Bernardi MM. **Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária.** 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 256-71.
- Grégio AMT, Lima AAS, Ribas MO, Barbosa APM, Pereira ACP, Koike F, Repeke CEP. **Efeito da própolis melífera sobre o**

processo de reparo de lesões ulceradas na mucosa bucal de ratos. Est Biol. 2005;27(58): 43-7.

12. Medeiros HH, Fachini V, Pupin MAF, Daneze ER, de Paula CJS. **Uso de solução de extrato de própolis como antimicrobiano e cicatrizante em feridas cutâneas causadas por acidente automobilístico em cão.** Arch Vet Sci. 2019;24(2):1-10.

13. Santos MJ, Vianna LAC, Gamba MA. **Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas.** Acta Paul Enferm. 2007; 20(2):199-04.

14. Fachini V, Daneze ER, Fachini C, Pedro VA, Zero RC, Berreta AA, Esteve JMM, Trevisani LAC, Sobreira MFR, de Paula CJS. **Avaliação macroscópica de feridas induzidas em equinos tratadas com extrato de própolis a 11%.** In: Conferência Anual da Abraveq, 17, 2016, Campos do Jordão. Anais. Ribeirão Preto: Abraveq, 2016, p. 180-1.

15. Oryan A, Alemzadeh E, Moshiri A. **Potential role of propolis in wound healing: Biological properties and therapeutic activities.** Biomed Pharmacoth. 2018; 98: 469-483.

16. Fernandes Junior A, Lopes MMR, Colombari V, Monteiro ACM, Vieira EP. **Atividade antimicrobiana de própolis de *Apis mellifera* obtidas em três regiões do Brasil.** Ciênc Rural. 2006; 36(1):294-7.

17. Spinosa HS, Górnica SL, Bernardi MM. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária.** 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

18. Orlatto D. **Efeitos do DMSO (dimetilsulfóxido), administrado por via intravenosa, sobre as funções renal e hepática, perfil hidrossalino e hemograma de cães saudáveis.** Jaboticabal: UNESP, 2006. 50p. Dissertação (Mestrado em Veterinária), Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, Universidade Estadual Paulista, 2006.

19. Punyasiri PAN, Abeyasinghe ISB, Kumar V, Treutter D, Duy D, Gosch C, Maretns S, Forkmann G, Fischer TC. **Flavonoid biosynthesis in the tea plant *Camellia sinensis*: properties of enzymes of the prominent epicatechin and catechin pathways.** Arch Biochem Biophys. 2004; 431(1): 22-30.

20. Domingos JSD, Pinheiro ER, Pardo E, Tanaka NM. **Efeitos hepatotóxicos e nefrotóxicos do dimetil sulfóxido em aplicações tópicas em cães.** Unopar Cient. Ciênc Biol Saúde. 1999; 1(1): 41-7.

21. Brasil (2001). Ministério Da Agricultura, Pecuária E Abastecimento. **Instrução Normativa no. 3 de 19 de janeiro de 2002. Regulamentos Técnicos de Identidade e Qualidade de Apitoxina, Cera de Abelha, Geleia Real, Geleia Real Liofilizada, Pólen Apícola, Própolis e Extrato de Própolis.** Disponível em: <http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis-consulta/servlet/VisualizarAnexo?id=2193>.