

UNIVERSIDADE SÃO FRANCISCO
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde

CRISTIANO DA ROSA

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DE
POMADA CONTENDO PRÓPOLIS VERDE EM PACIENTES
COM ÚLCERAS EM MEMBROS INFERIORES DECORRENTES
DA HANSENÍASE**

Bragança Paulista
2022

CRISTIANO DA ROSA – R.A. 202113402

**AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DE
POMADA CONTENDO PRÓPOLIS VERDE EM PACIENTES
COM ÚLCERAS EM MEMBROS INFERIORES DECORRENTES
DA HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientadora: Profa. Dra. Giovanna B. Longato

Co-orientadora: Profa. Patrícia O. Carvalho

Bragança Paulista

2022

WC 335 Rosa, Cristiano da
R694a Avaliação clínica da atividade cicatrizante de pomada contendo própolis verde em pacientes com úlceras em membros inferiores decorrentes da hanseníase / Cristiano da Rosa. -- Bragança Paulista, 2022.
57 p.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco.

Orientação de: Giovanna B. Longato.

1. Própolis. 2. Cicatrização. 3. Úlcera. 4. Hanseníase. 5. Estudo clínico. I. Longato, Giovanna B.. II. Título.



ROSA, Cristiano. "Avaliação clínica da atividade cicatrizante de pomada contendo própolis verde em pacientes com úlceras em membros inferiores decorrentes da hanseníase". Dissertação defendida e aprovada no programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde da Universidade São Francisco em 21 de julho de 2022 pela Banca examinadora constituída pelos professores:

Profa. Dra. Patrícia de Oliveira Carvalho - Presidente
Universidade São Francisco

Prof. Dr. Fernando Augusto de Lima Marson
Universidade São Francisco

Profa. Dra. Márcia Aparecida Antônio
Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai Antônio e minha mãe Gerdulina, que tantas vezes me apoiaram.

À minha filha Giulia que me deu motivação para continuar.

À Professora Giovanna B. Longato por ser orientadora no sentido amplo da palavra, por acreditar que eu era capaz.

Ao amigo e aluno de iniciação científica Ian por todo o suporte durante o período de projeto.

Aos meus alunos de graduação que me motivam e me impulsionam a ser um docente melhor.

Aos professores Marcia Ap. Antônio, Raquel Girardello, Fernando Marson e Patrícia Oliveira, que compuseram minhas bancas, contribuindo para a melhoria do documento escrito.

À equipe da Associação Humanitas e aos participantes de pesquisa, que foram cruciais nesta jornada

À Universidade São Francisco que foi parte integral no meu desenvolvimento como docente e pós-graduando.

“Em toda parte onde estiverem ou se encontrarem os irmãos, que estejam a serviço uns dos outros. Que manifestem uns aos outros com confiança as suas necessidades, pois se uma mãe nutre e cuida de seu filho carnal, com quanto mais cuidado não deve cada qual amar e nutrir seu irmão espiritual. Se um dos irmãos cair doente, os outros irmãos devem servi-lo como gostariam eles mesmos de serem servidos”

São Francisco de Assis

RESUMO

A hanseníase popularmente chamada de lepra é uma doença infectocontagiosa de evolução crônica. A prevalência desta afecção no Brasil ainda está nos grupos mais vulneráveis da população. Embora o número de pessoas acometidas pela doença tenha diminuído, ela continua sendo um grave problema de saúde pública. As úlceras de pele são uma importante complicação da neuropatia em pacientes com hanseníase e o tratamento de úlceras de pele é uma parte importante do custo do Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse contexto, a utilização de compostos naturais vem crescendo frente ao tratamento de feridas, devido ao seu baixo custo quando comparado aos fármacos sintéticos comumente utilizados. Dentre os produtos, a própolis vem se destacando pelas suas propriedades cicatrizantes, atuando como antioxidante e exercendo função antimicrobiana, anti-inflamatória e moduladora do sistema imune. A própolis verde brasileira tem mostrado diferença significativa na sua composição química em relação a outras própolis e por esta razão tem se tornado objeto de grande interesse por pesquisadores desta temática. À parte do conhecimento empírico das propriedades terapêuticas da própolis, os estudos científicos que têm demonstrado seu potencial cicatrizante são, em sua maioria, *in vitro* e *in vivo* não clínico. Poucos estudos clínicos já foram conduzidos com a própolis em pacientes com úlceras cutâneas, mas nenhum em feridas decorrentes da hanseníase. O objetivo deste trabalho foi investigar a atividade cicatrizante de pomada contendo própolis verde em pacientes com úlceras em membros inferiores decorrentes da hanseníase. Para tanto, foi conduzido ensaio clínico cego e randomizado (CAAE: 48002021.0.0000.5514), composto por uma amostra contendo 07 pacientes, apresentando a média de idade de 64,3 anos e 13 feridas, sendo randomizadas para compor o grupo investigacional G1 (06 feridas) e o grupo controle G2 (07 feridas). O tratamento durou 61 dias e avaliação dos pacientes foi realizada semanalmente, resultando em 09 avaliações (A0-A8). Como instrumentos de avaliação, foram utilizadas a técnica de decalque para morfometria e a aplicação da escala PUSH para o acompanhamento da evolução e características da ferida. Para análise estatística utilizou-se o Teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Um alfa de 0.05 foi considerado para todas as análises. Os dados estão apresentados pelo Box e Whiskers (mínimo e máximo) *, P significativo no nível de 0.05; **, P significativo no nível de 0.01; ***, P significativo no nível de 0.001. Foi possível concluir que a utilização da pomada própolis é segura e favoreceu o reparo tecidual, evidenciado pela diminuição da área da lesão, pela formação de um tecido de granulação mais revitalizado e por promover a diminuição do exsudato inflamatório. Notou-se que a atividade cicatrizante da própolis foi proeminente durante a fase inicial do tratamento, correspondendo às fases inflamatória e proliferativa do reparo tecidual.

Palavras-chave: Própolis. Cicatrização. Úlcera. Hanseníase. Estudo clínico.

ABSTRACT

Leprosy is an infectious disease of chronic evolution. The prevalence of this condition in Brazil is still in the most vulnerable groups of the population. Although the number of people affected by the disease has shown a decrease, it is still a serious public health problem. Cutaneous ulcers are an important complication resulting from neuropathy in patients affected by leprosy and the treatment of skin ulcers represents an important part of the expenses of the Unified Health System (SUS). In this context, the use of natural compounds has been growing in the treatment of wounds, due to their low cost when compared to commonly used synthetic drugs. Among the products, propolis has been highlighted for its healing properties, acting as an antioxidant and exerting an antimicrobial, anti-inflammatory and immune system modulating function. Brazilian green propolis has shown a significant difference in its chemical composition in relation to other propolis and for this reason it has become an object of great interest by scientists. Apart from the empirical knowledge of the therapeutic properties of propolis, the scientific studies that have demonstrated its healing potential are mostly *in vitro* and non-clinical *in vivo*. Few clinical studies have been conducted with propolis in patients with skin ulcers, but none in wounds resulting from leprosy. The objective of the present study was to investigate the healing activity of ointment containing green propolis in patients with ulcers in the lower limbs resulting from leprosy. Therefore, a blind and randomized clinical trial was conducted (CAAE: 48002021.0.0000.5514), composed of a sample of 07 patients, with a mean age of 64.3 years and 13 wounds, being randomized to compose the investigational group G1 (06 wounds) and the control group G2 (07 wounds). The treatment lasted 61 days and the patients were weekly evaluated, resulting in 09 evaluations (A0-A8). As evaluation instruments, the tracing technique for morphometry and the application of the PUSH scale were used to monitor the evolution and characteristics of the wound. In the statistical analysis, the Mann-Whitney test was used for independent samples. An alpha of 0.05 was considered in all analyses. Data are presented by Box and Whiskers (minimum and maximum) *, significant P at 0.05 level; **, significant P at the 0.01 level; ***, significant P at the 0.001 level. It was possible to conclude that the use of propolis ointment is safe and favored tissue repair, evidenced by the reduction of the lesion area, by the formation of a more revitalized granulation tissue and by promoting the reduction of inflammatory exudate. It was noted that the healing activity of propolis was prominent during the initial phase of treatment, corresponding to the inflammatory and proliferative phases of tissue repair.

Keywords: *Propolis. Healing. Ulcer. Leprosy. Clinical study.*

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIACÕES

ATCC - American Type Culture Collection

FGFa - Acid Fibroblastic Growth Factor

FGFb - Basic Fibroblastic Growth Factor

GIF 2 - Grau de Incapacidade Física 2

IL- I - Interleucina I

MB - Forma Multibacilar

MS - Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial da Saúde

PB - Forma Paucibacilar

PDGF - Platelet-Derived Growth Factor

QPN - Química de Produtos Naturais

SUS - Sistema Único de Saúde

TGF- β - Beta Growth Transformation Factor

TNF-alfa - Tumor Necrosis Factor

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Algoritmo para o diagnóstico, classificação e tratamento da hanseníase.....	13
FIGURA 2. Fases da cicatrização.....	18
FIGURA 3. Estruturas químicas dos principais compostos isolados da própolis verde brasileira: ácido cafeico (a), ácido cinâmico (b), ácido felúrico (c), ácido p-cumárico (d), drupanina (e), canferida (f), artepelin C (g) e bacarina (h).....	20

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 Hanseníase.....	11
1.2 Úlceras cutâneas.....	14
1.3 Cicatrização.....	15
1.4 Própolis e potencial farmacológico cicatrizante.....	18
2. OBJETIVOS.....	22
2.1. OBJETIVO GERAL	22
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3. CAPÍTULOS	23
Capítulo 1:.....	23
Capítulo 2:.....	32
4. CONCLUSÃO.....	47
REFERÊNCIAS	48
ANEXO	48

1. INTRODUÇÃO

1.1 Hanseníase

A hanseníase, conhecida como lepra, é uma afecção infectocontagiosa de evolução crônica, que faz parte da história da humanidade, caracterizada principalmente, por apresentar lesões cutâneas que cursam com diminuição de sensibilidade térmica, dolorosa e tátil.

Sua via de transmissão é predominantemente respiratória e seu agente etiológico é a bactéria *Mycobacterium leprae*. No entanto, poucos adoecem, provavelmente devido à baixa patogenicidade do bacilo e à resistência individual (1). Este bacilo é um parasita intracelular obrigatório, que infecta predominantemente os macrófagos da pele e células de Schwann da parte periférica do sistema nervoso, ocasionando distúrbios de sensibilidade nas fibras sensitivas, autonômicas e motoras e, por isso, caracteriza-se como uma doença de alto poder incapacitante (2). Por ser de crescimento lento, não é passível de cultivo in vitro, o que dificulta o diagnóstico precoce (3). Foi o memorável médico norueguês Gerhard Armauer Hansen que identificou em 1873 este bacilo e o indicou como o causador da lepra, a qual teve seu nome substituído para hanseníase em homenagem ao seu excogitador (4).

A prevalência desta afecção no Brasil ainda está nos grupos mais vulneráveis da população, principalmente nas regiões centro-oeste, Norte e Nordeste. Observa-se que mesmo com a facilidade de acesso ao tratamento ambulatorial oferecido pelo Sistema Único de Saúde (SUS) não foi possível mudar a situação desfavorável do país. O Brasil ainda é o segundo país com o maior número de casos de Hanseníase mundialmente e mais de 20% dos indivíduos com a doença apresentam algum grau de incapacidade física já instalada, o que representa um grande problema para o SUS (5).

Apesar do número de pessoas acometidas pela doença ter apresentado um decréscimo com o passar dos anos, a referida doença ainda é um grave problema. Este fato pode ser atribuído também devido ao diagnóstico tardio, erros e inexperiência no diagnóstico, outro fator é o abandono do tratamento pelos pacientes, o nível de conhecimento sobre a doença, o estigma, o preconceito, dentre outros fatores. Além disso, é uma doença que pode ocasionar a deficiência sensorial e motora, no entanto, em muitos casos os pacientes passam anos sem sinais e sintomas e quando recebem o diagnóstico já apresentam sequelas permanentes (6). Sabe-se também que a manifestação da doença depende da susceptibilidade genética (7-11).

No Brasil as classificações mais utilizadas são as de Madri (Congresso Internacional, 1953) e a de Ridley e Jopling. A de Madri considera os dois pólos estáveis e opostos (virchowiano e tuberculóide), bem como os dois grupos instáveis (indeterminado e dimorfo), que seguiram para um dos pólos, durante a evolução da doença (12).

Sabe-se que a classificada como indeterminada é uma forma inicial e pode evoluir espontaneamente para a cura, geralmente aparece apenas uma úlcera mais esbranquiçada que a pele normal e com dormência, sendo mais comum em crianças. Enquanto a forma tuberculóide é benigna e localizada, verificando principalmente em pessoas resistentes ao bacilo, neste caso apresenta poucas úlceras, sendo estas, de limites bem definidos e um pouco elevadas com alteração de sensibilidade. Ocorre o acometimento simétrico dos nervos espinais, podendo causar fraqueza e atrofia muscular. Nas úlceras e/ou trajetos de nervos pode ocorrer a perda total da sensibilidade tátil, dolorosa e térmica, bem como, ausência de sudorese e alopecia. A hanseníase virchowiana é a forma clínica na qual a imunidade celular é comprometida e o bacilo se multiplica de forma intensa, ocasionando um quadro mais grave, cursando com anestesia dos membros superiores e inferiores que favorecem o acontecimento de traumas e feridas que cursam com deformidades, atrofia muscular, edemas em membros inferiores e surgimento de úlceras elevadas na pele (nódulos), além de infiltração no lóbulo da orelha. Por último, a forma dimorfa manifesta-se de uma maneira intermediária, suas características laboratoriais e clínicas se aproximam da forma clínica tuberculóide ou virchowiana (13).

De acordo a Portaria N° 3.125, de 07 de outubro de 2010, os indivíduos com diagnóstico de Hanseníase, consoante ao número de lesões cutâneas, são classificados em dois grandes grupos – paucibacilares (PB) e multibacilares (MB). Assim, sabe-se que o tipo paucibacilar consiste nos casos em que apresentam até cinco lesões dérmicas e comprometimento de até cinco nervos periféricos, correspondendo às formas tuberculóide e indeterminada. Enquanto que o tipo multibacilar compreende os casos que apresentam mais de cinco lesões dérmicas e mais de cinco nervos afetados, correspondendo às formas virchowiana e dimorfa (14-15).

O diagnóstico da Hanseníase torna-se difícil, tendo em vista que muitos profissionais não estão preparados para a análise destes pacientes. Este diagnóstico baseia-se em diferentes parâmetros clínicos e epidemiológicos, que são realizados por meio da anamnese e do exame dermatoneurológico, a fim de identificar lesões ou áreas da pele que apresentam alterações de sensibilidade e/ou comprometimento dos nervos (15). Além disso, em alguns casos pode ser necessário a realização da baciloscopia e biópsia de pele para auxiliar no diagnóstico da doença,

entretanto, é necessário analisar as limitações desses exames valorizando, fundamentalmente, os achados clínicos encontrados (16).

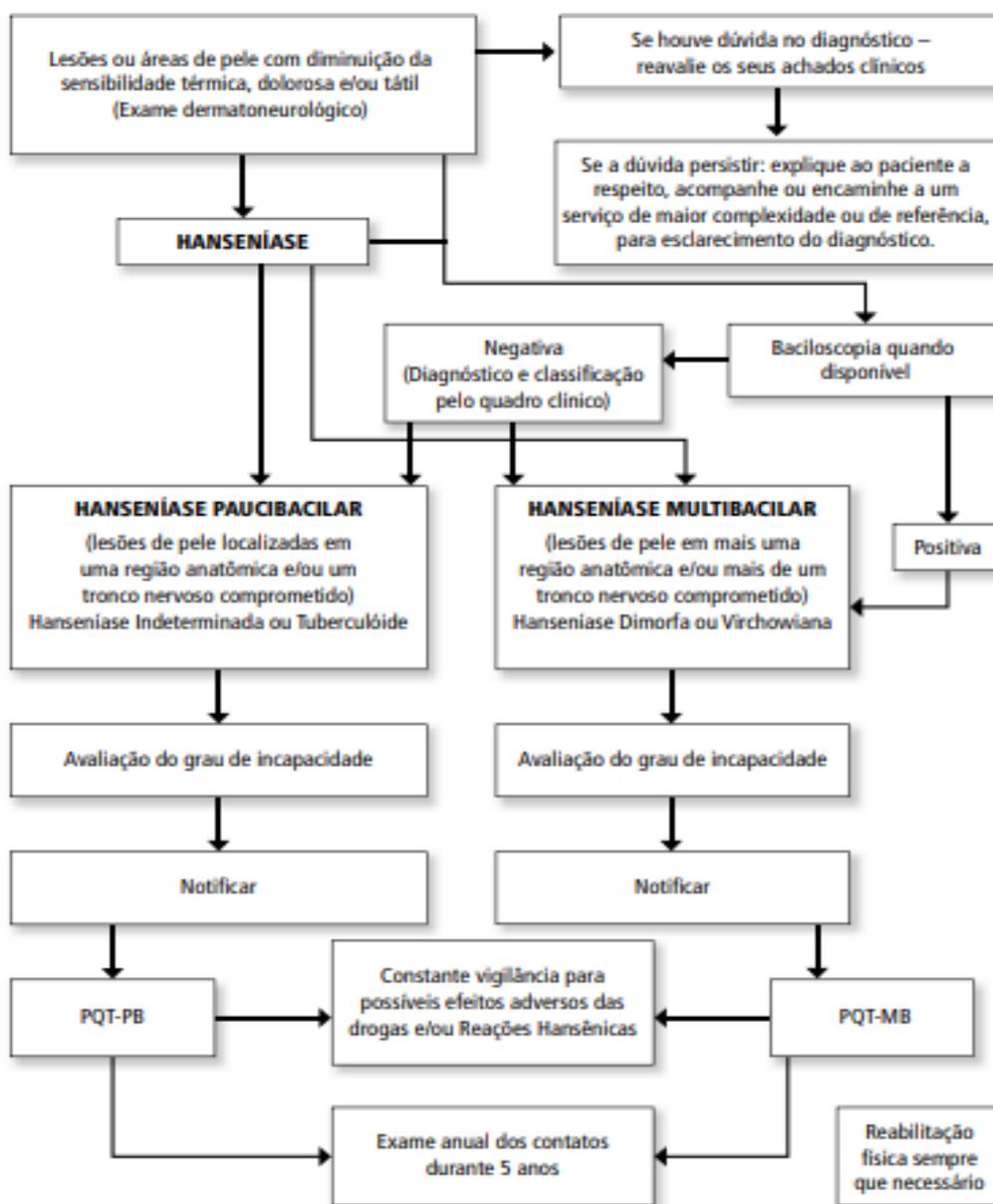


FIGURA 1. Algoritmo para o diagnóstico, classificação e tratamento da hanseníase (Fonte: Guia prático sobre a hanseníase. Secretaria de Vigilância em Saúde. Ministério da Saúde, 2019).

O tratamento desta doença compreende desde a quimioterapia específica, a prevenção de incapacidades físicas, incluindo a supressão dos surtos reacionais, a reabilitação física e psicossocial. Este conjunto de medidas deve ser realizados em serviços de saúde da rede pública

ou particular, notificando os casos à autoridade sanitária competente. As atividades de controle são realizadas em níveis progressivos de complexidade, junto aos centros de referência locais, regionais e nacionais para dar suporte à rede básica (Figura 1). O Ministério da Saúde (MS) é o órgão que regulamenta o tema através da portaria de número 1073/GM publicada em 28/09/2000 no Diário Oficial da União. Depois de completado o tratamento poliquimioterápico, os pacientes são considerados curados mesmo que possuam sequelas da doença (17).

1.2 Úlceras cutâneas

As úlceras cutâneas constituem uma importante complicação consequente da neuropatia nos pacientes acometidos por hanseníase. Essas lesões devem ser tratadas e intensamente prevenidas, pois podem se tornar a porta de entrada para infecções que agravam e conduzem o paciente a complicações graves levando até mesmo à amputação. Entretanto, poucos são os estudos epidemiológicos na literatura que caracterizam fatores associados às ulcerações em portadores de hanseníase (18).

Nesse contexto, as úlceras cutâneas na hanseníase constituem incapacidades visíveis, representando Grau de Incapacidade Física 2 - GIF 2. Tais lesões podem ser classificadas de acordo com a ocorrência ou não de dano neural, em neuropáticas e não neuropáticas (19).

Observa-se nas úlceras neuropáticas que se tem uma afinidade do bacilo por células do sistema nervoso periférico podendo ocasionar deformidades primárias ao comprometer axônios dos nervos sensitivos, motores e autônomos, ocasionando uma diminuição ou ausência da sensibilidade protetora, paralisia e amiotrofia. E em função do dano nervoso primário podem ocorrer secundariamente: calosidade, fissura, ulceração e o mal perfurante plantar (úlceras plantar) (20). A região de membros inferiores é considerada como o local comumente acometido por úlceras nestes pacientes, isso acontece pelas alterações biomecânicas e diminuição da sensibilidade ocorridas nesta população. A alteração biomecânica ocorre a partir de atrofia muscular e deformidades osteoarticulares que contribuem diretamente para o desarranjo da biomecânica da extremidade dos membros inferiores. Esse desarranjo faz com que o paciente apresente uma marcha alterada, fato que provoca pontos de pressão em regiões do pé de forma inadequada. Além disso, o paciente com hanseníase possui alteração da sensibilidade, o que provoca a diminuição da proteção fisiológica necessária para a prevenção de inúmeras lesões cutâneas (21).

Do ponto de vista anatômico observa-se no terço inferior da perna, na porção anterior um estreito coxim areolar entre a tíbia e a pele que a recobre e, na parte posterior, um grande conjunto de tendões com um pobre revestimento de proteção. Pela posição ortostática em que o ser humano se apresenta durante o ciclo vital e pela importância dos membros inferiores para a mobilidade e locomoção humana, a úlcera de perna torna-se um grave problema para a pessoa com diagnóstico de hanseníase é um desafio para os profissionais da saúde (22).

No sistema tegumentar o correto funcionamento do sistema glandular cutâneo supre a oleosidade natural da pele, garantindo sua hidratação. Assim, uma vez comprometido o sistema glandular cutâneo, há diminuição ou ausência da transpiração e da oleosidade natural e perda da umidade do estrato córneo necessária à plasticidade, à flexibilidade e à resistência da pele, tornando-a seca, descamativa, frágil e com tendência a fissuras. Verifica-se então que pacientes acometidos pela hanseníase perdem a capacidade de resistir a pequenos traumas, com isso a tendência a ulcerações aumenta, favorecendo o aparecimento de deformidades (23). Portanto, estas lesões devem ter intervenções rapidamente e/ou serem prevenidas, pois constituem porta de entrada para infecções que podem evoluir para complicações e até mesmo à amputação (19).

1.3 Cicatrização

Quando o tecido é lesado, ocorrem diversos eventos bioquímicos, celulares e vasculares que o próprio organismo produz para poder recuperar-se da melhor maneira, visando substituir as células lesadas por novas células. Este mecanismo ocorre após a cura de um processo inflamatório, ou seja, quando se tem o desaparecimento do exsudato, dos sinais locais e sistêmicos de inflamação, o que evolui para o reparo de células e tecidos necrosados (24).

O tecido pode se recuperar por dois mecanismos distintos, a regeneração e/ou pela cicatrização, estes dependem do tipo de células que formam o tecido lesionado. Na regeneração, ocorre a substituição das células lesadas por novas células iguais ao tecido de origem, enquanto na cicatrização, as células lesadas e antigas são substituídas por tecido conjuntivo fibroso. A forma que o tecido lesado vai se restabelecer dependerá do tipo de células que o compõem, de qual órgão foi lesado e de sua extensão (25).

A cicatrização pode ser dividida em fases, sendo a primeira a inflamatória, a segunda de proliferação ou granulação e por fim a terceira a de remodelamento ou também conhecida como de maturação. Ela ainda pode ocorrer de duas formas (intenções), a de primeira intenção ou primária, que ocorre quando o tecido apresenta um mínimo edema, o local lesionado não possui

infecção e suas bordas estão aproximadas, sendo assim, apresenta perda mínima de tecido, já a de segunda intenção apresenta uma lesão mais ampla, com suas bordas distantes ou que seja uma lesão séptica (26).

Fisiopatologicamente, cada fase tem suas características individuais. Na fase inflamatória, ocorre uma vasoconstrição e chegada de plaquetas para fins de diminuição do aporte sanguíneo, após isso se inicia a uma cascata de reparação tecidual e migração de leucócitos. A migração de leucócitos para a área em que está o coágulo, bem como para a matriz extracelular dispostas na periferia da ferida depende da liberação de agentes quimiotáticos. Pode-se observar que nas primeiras horas, há intensa migração de neutrófilos pela ação de fatores quimiotáticos gerados da fibrina (fibrinopeptídeos) e do sistema complemento, bem como, pela disponibilidade das quimiocinas do grupo CXC. Após 18 horas, ocorre a liberação de quimiocinas CC, que promovem atração de monócitos, e quimiocinas CXC, que estimulam linfócitos, os quais estão em maioria no exsudato após 1 semana (27).

Já no processo de proliferação ocorre uma grande migração de fibroblastos (fibroplasia) que atua na síntese de colágeno e elastina, ocorrendo também um quadro de angiogênese para que os tecidos de crescimento possam ser oxigenados e nutridos (28). A proliferação de fibroblastos, bem como, a ativação de componentes da matriz extracelular é feita pelo FGFa e b, TGF- β e fator de crescimento derivado de plaquetas - PDGF. Os fibroblastos se proliferam e deslocam-se depositando os componentes da matriz, no início pode-se observar grande quantidade de poliglicanos como o ácido hialurônico e de colágeno do tipo III, apresentando fibras finas. Ao mesmo tempo, se tem angiogênese, a partir do endotélio de capilares vizinhos, por estímulo do fator de crescimento endotelial vascular - VEGF. Com isso, células endoteliais proliferadas produzem metaloproteinasas que se deslocam a membrana basal e são atraídas por estímulos quimiotáticos de produtos de degradação da matriz e de quimiocinas formando uma rede capilar compõe a nova matriz, dando origem a um tecido conjuntivo bem vascularizado (25).

Na última fase, a de remodelação, dá-se a mudança do tipo e composição do colágeno, tendo uma produção maior do tipo 1 do que o 2, essas mudanças geram uma maior resistência ao tecido que substitui as células lesadas. Nesta fase observa-se que o número de colágeno se eleva e, após 2 semanas, suas fibras predominam na constituição da matriz extracelular. Concomitantemente, ocorre uma redução da síntese de glicosaminoglicanos. Assim, o colágeno do tipo I passa a ser predominante quando comparado ao tipo III, nota-se que as fibras colágenas se tornarão mais espessas e organizadas, com isso comprime os capilares o que provoca a redução da sua quantidade. As células que realizam fagocitose vão sofrendo apoptose, e o tecido

de granulação torna-se constituído por um tecido conjuntivo mais denso com pouca vascularização (29).

Nota-se no tecido cicatricial que, apesar deste estar consolidado por volta de 10 dias, a formação deste tecido conjuntivo fibroso demora algumas semanas para se remodelar e obter resistência máxima. A troca do colágeno do tipo III pelo colágeno do tipo I é devido ao controle na síntese e na degradação destas fibras. São as metaloproteinases e glicosidases produzidas ao longo do processo que garantem a degradação destes componentes, que serão substituídos por outros. São as atividades das metaloproteinases na remodelação que liberam peptídeos antiproliferativos que irão dificultar a migração celular e induzir apoptose, limitando assim, a angiogênese e a proliferação dos fibroblastos (30).

Pode-se verificar que em lesões destrutivas de qualquer órgão apresentam o mecanismo de cicatrização semelhante aos que ocorrem em feridas na pele. Se a lesão apresenta grande extensão ou está infectada, o processo ocorre de forma mais intensa, cursando com uma maior produção de tecido de granulação. Sabe-se que fatores como idade, nutrição, temperatura, distúrbios hematológicos, infecção local, diabetes, corticosteróides e irrigação influenciam diretamente no reparo tecidual. É notório que as feridas podem ser colonizadas por bactérias, principalmente as abertas. Através do procedimento de higienização, consegue-se minimizar uma colonização crítica e até mesmo prevenir um quadro de infecção. Contudo, os profissionais da saúde vêm tentando vários procedimentos para facilitar e acelerar a cicatrização, especialmente em feridas crônicas (27). Dentre às diversas terapias alternativas, os produtos naturais estão sendo amplamente utilizados, devido à suas propriedades terapêuticas, disponibilidade dos ativos e um fator muito importante, o baixo custo.

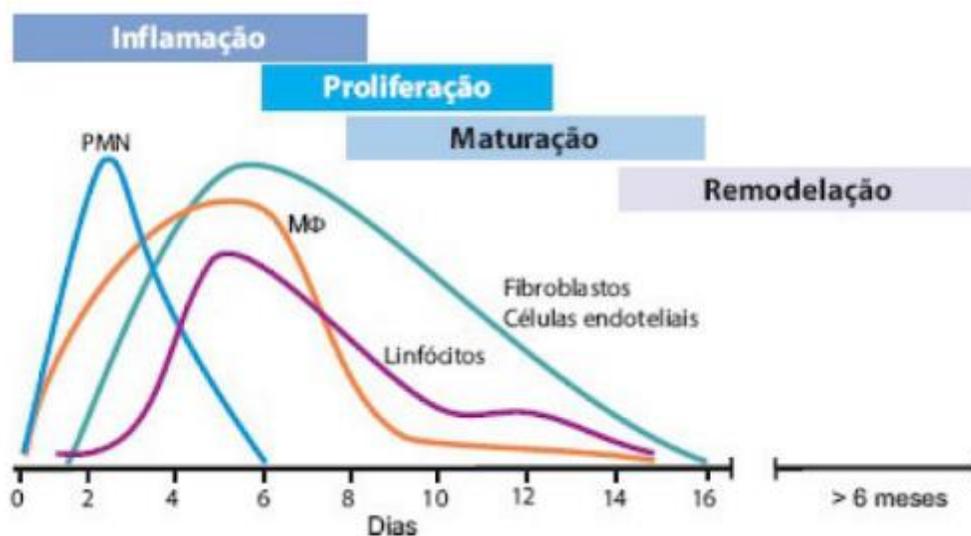


FIGURA 2. Fases da cicatrização (Fonte: CAMPOS, 2007).

1.4 Própolis e potencial farmacológico cicatrizante

A própolis é uma mistura complexa de substâncias resinosas, gomosas e balsâmicas coletadas pelas abelhas de brotos, flores e exsudados de plantas. As abelhas transportam estas substâncias até a colméia e as modificam por meio da adição de cera, pólen e produtos do seu metabolismo, como a enzima salivar β -glicosidase, aumentando a sua ação farmacológica, resultando em um produto pegajoso que serve como revestimento e proteção da colmeia (31).

Devido à grande variedade de espécies que compõem a flora brasileira e que são visitadas pelas abelhas, pode ocorrer uma grande variação de seus princípios ativos. Sua coloração pode variar do verde, vermelho ao marrom escuro, e esta alteração está relacionada com a origem geográfica e o tipo de vegetação que ocorre sua extração (32).

As amostras de própolis verde, também denominada de própolis brasileira, vem apresentando diferenças significativas em suas composições químicas quando se compara à própolis da zona temperada. A própolis verde é produzida pela espécie de abelha *Apis mellifera* após coletar resinas das folhas de *Baccharis dracunculifolia*, uma planta nativa do Brasil, popularmente conhecida como “alecrim-do-campo” ou “vassourinha-do-campo” (31).

As formulações a base de própolis apresentam grande aceitação advindo das suas propriedades terapêuticas. Este ativo é citado desde a antiguidade, em que já era utilizada e considerada para o tratamento de moléstias cutâneas. No final do século XIX, foi utilizada como

um agente cicatrizante, sendo também utilizada na Segunda Guerra Mundial em diversas clínicas soviéticas (33).

As propriedades do extrato de própolis na cicatrização de feridas vêm sendo muito estudadas ao longo dos anos, mas os dados científicos versam principalmente sobre estudos in vitro e in vivo, em diversos modelos animais (34-35). Como resultados, tem-se que a utilização do extrato de própolis no tratamento de feridas diminui o tempo de cicatrização, acelera o processo de contração e de reparação tecidual principalmente devido suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias (36). Devido ela ser desprovida de efeitos colaterais, o que não ocorre com os antibióticos sintéticos, apresentar baixo custo em relação aos curativos utilizados atualmente, torna-se mais acessível à população (34).

Pesquisadores relatam a existência de mais de trezentas substâncias identificadas em amostras de própolis (37). Acredita-se que em especial são os flavonóides os principais compostos responsáveis pelos benéficos que a própolis promove. Estes são definidos como compostos fenólicos derivados de plantas, que atuam em diferentes processos fisiológicos, tanto na ação e absorção de vitaminas, bem como, nos processos de cicatrização como antioxidantes, exercendo também função antimicrobiana e moduladora do sistema imunológico (34,38). A própolis verde brasileira produzida em São Paulo e Minas Gerais é constituída principalmente de derivados prenilados do ácido p-cumárico e Artepelin C e possui grande quantidade de flavonóides (Figura 2), muitos dos quais não estão presentes em própolis da Europa, América do Norte e Ásia e por isso tem se tornado objeto de grande interesse por parte dos pesquisadores (39).

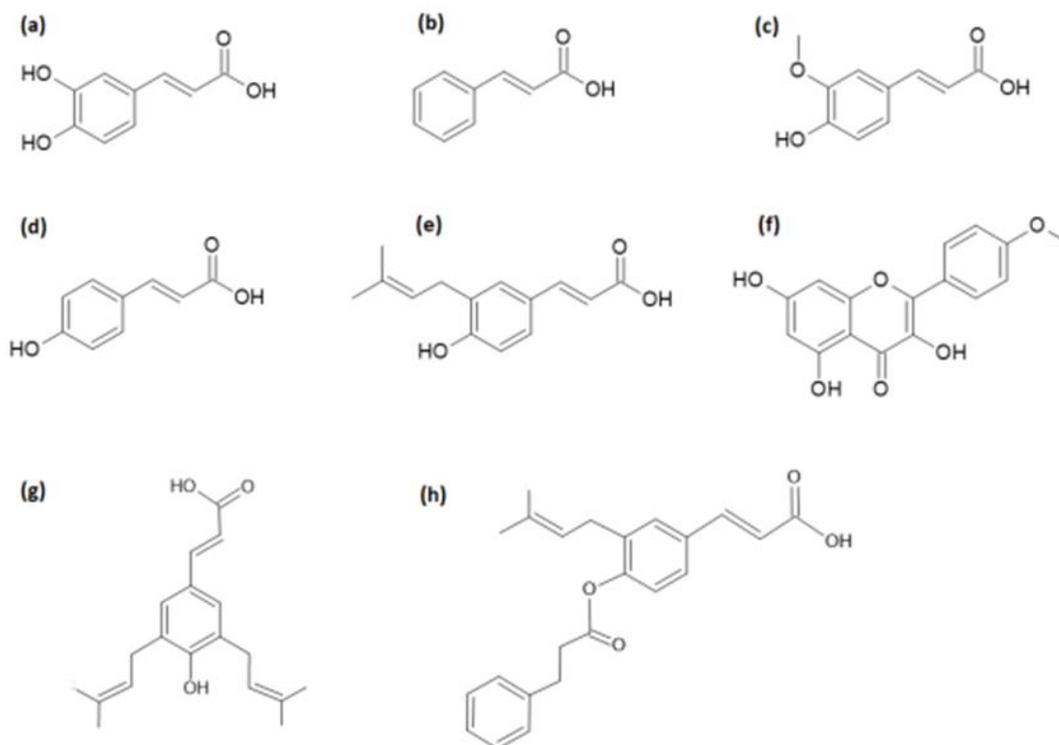


FIGURA 3. Estruturas químicas dos principais compostos isolados da própolis verde brasileira: ácido cafeico (a), ácido cinâmico (b), ácido felúrico (c), ácido p-cumárico (d), drupanina (e), canferida (f), artemelin C (g) e bacarina (h). (Fonte: Elaborado pelo autor).

Atualmente, quando se verifica a utilização da própolis como um remédio popular, esta encontra-se disponível em diversas formulas farmacêutica, tais como: cápsulas, extrato (hidroalcoólico ou glicólico), como enxaguante bucal, na forma de pó, dentre outras, podendo também ser empregada na constituição de alimentos funcionais, em cosméticos e sob a forma de pomadas (39).

Ainda há a necessidade de um tratamento financeiramente acessível e que acelere o processo cicatricial da úlcera proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes, além de reduzir os gastos hospitalares. Nos últimos anos, tem ocorrido um grande interesse pela medicina popular com o uso de produtos naturais para o controle e tratamento de diversas afecções. Utilizada desde a antiguidade, a própolis já era utilizada e considerada por alguns povos como medicamento para moléstias cutâneas. Entretanto, à parte do conhecimento empírico acerca do potencial farmacológico e terapêutico da própolis, os dados científicos

existentes são voltados para os estudos *in vitro* e *in vivo*, existindo pouca literatura ainda disponível acerca da comprovação de sua eficácia clínica.

Neste sentido, esta dissertação está subdividida em dois capítulos. No Capítulo I, objetivou-se fazer uma revisão de literatura acerca do potencial cicatrizante da própolis em feridas cutâneas comprovado por estudos clínicos. No capítulo II, objetivou-se investigar a ação da própolis verde brasileira sobre a cicatrização de um tipo de úlcera neurotrófica. Vale salientar que não existem dados clínicos acerca do potencial cicatrizante da própolis verde em úlceras decorrentes da hanseníase, o que torna este estudo inédito. Neste âmbito, se faz necessário aprofundar o tema para servir como fonte segura de informação para tomada de decisões no manejo de úlceras decorrentes de hanseníase pelos profissionais de saúde.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Investigar a atividade cicatrizante de pomada contendo própolis verde em pacientes com úlceras em membros inferiores decorrentes da hanseníase.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar os dados existentes em literatura acerca do potencial clínico cicatrizante da própolis;
- Acompanhar semanalmente a evolução do tratamento das úlceras dos pacientes pelas imagens obtidas através de fotografias das feridas e pela técnica de decalque, a fim de predizer o potencial cicatrizante da própolis verde;
- Predizer a segurança e possíveis efeitos adversos da própolis verde.

3. CAPÍTULOS

Capítulo 1: SUBMETIDO PARA A REVISTA ANTIOXIDANTS (IF:7.675, Quartil 1).

Trata-se de uma revisão bibliográfica, em que foram levantados e tabulados os estudos clínicos que relatam o potencial cicatrizante da própolis em feridas cutâneas.

Type of the Paper- Review

Healing potential of propolis in skin wounds evidenced by clinical studies

ROSA, Cristiano da 1.2 ; BUENO, Ian Lucas 2 ; QUARESMA, Ana Clara Martins 2 ; LONGATO, Giovanna Barbarini 1.2

¹ *Stricto Sensu* Postgraduate Program in Health Sciences, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brazil;

² Laboratory of Molecular Pharmacology and Bioactive Compounds, building VII, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brazil.

* Correspondence: Cristiano.rosa@usf.edu.br ; Tel.: 0800 727 8855 Av. São Francisco de Assis, 218 São Paulo (SP) Brasil.

Citation: Lastname, F.; Lastname, F.; Lastname, F. Title. *Antioxidants* 2022, 11, x. <https://doi.org/10.3390/xxxxx>

Academic Editor: Firstname
Lastname

Received: date

Accepted: date

Published: date

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Propolis has been used since ancient times in the treatment of skin diseases and is currently widely cited in the literature for its pharmacological potential for healing and repairing various types of wounds. It has popularly known healing properties that are mainly attributed to its rich composition in phenolic compounds and arouses interest in the pharmaceutical industry for being a low-cost product compared to other coverages and medications; however, most of the published data refer to its effects in vitro and in vivo, and few clinical studies have already been carried out proving its therapeutic efficacy. This article aimed to review data published in Portuguese, Spanish and English on Clinical trials, Scielo, PubMed, Google Scholar, Medline and Lilacs between 1990 and 2021 on the clinical use of propolis in skin ulcers. It is evident, without divergence between the articles, the healing potential of propolis in skin wounds such as diabetic, venous and surgical ulcers, caused by burns and others, as an alternative therapy, mainly due to its evidenced properties, such as antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic and angiogenesis promoter. However, it is necessary to standardize the form of administration and concentration of propolis for each type of wound. Furthermore, further clinical studies are essential for adding information about propolis and obtaining the best possible therapeutic benefits from it.

Keywords: Propolis, skin ulcers, clinical studies.

1. Introduction

The occurrence of skin wounds is considered a worldwide problem due to high morbidity and treatment costs; in addition to causing negative psychological and social consequences, it directly interferes with the quality of life of those affected [1]. These wounds are characterized by interruptions in the continuity of the skin, which can extend from the superficial layer to deeper structures, such as muscles, tendons and bones [2].

In Brazil, due to the increase in the population's life expectancy, the prevalence of chronic diseases and conditions has increased, which can lead to the development of skin lesions, such as vascular ulcers and pressure injuries [3].

Epidemiologically, pressure ulcers, diabetic foot and venous ulcers are chronic lesions with significant relevance. The occurrence of pressure ulcers is used as an indicator to assess the quality of care provided by health services [4].

Wound healing can occur spontaneously, but when treated, it is considerably faster and presents more satisfactory functional and aesthetic results [5]. The treatment of skin wounds depends on intrinsic and extrinsic factors of the lesion, occurring dynamically and depending on the evolution of the healing phases. There are currently numerous treatment options on the market. The choice depends on the financial resources of the patient and/or the health unit and they generally try to be adequate to the nature, location and size of the wound [6].

In open wounds, the old controversy between dry bandage and wet bandage has given way to a current proposal of occlusion and maintenance of the moist environment. Commonly used bandages contain substances such as: silver sulfadiazine, which has antibacterial action; collagenase enzymatic ointment, for wounds with devitalized tissue; essential fatty acids, for pressure ulcer prevention or treatment of superficial open wounds with or without infection. There are also bandages developed with well-defined proposals, which have a high cost, based on the use of hydrocolloids, hydrogel, calcium alginate, activated carbon and hydropolymer adhesive [7].

Among alternative therapies, natural products have been widely used due to their therapeutic properties, availability and low cost. Among these products, propolis stands out. Cited since ancient times, propolis was already used and considered by some peoples as a medicine for skin diseases. At the end of the 19th century, it was used as a healing agent, later being used in the Second World War in several Soviet clinics [8].

Propolis is a resin-like product, in which it is created from the secretions of various plants and mixed with bee saliva, which is rich in enzymes. Its composition is given by 50% resins, 30% waxes, 10% essential oils, 5% pollen and the remaining 5% correspond to other organic and mineral compounds [9].

It is estimated that flavonoids are the main compounds responsible for the beneficial effects of propolis. They are defined as phenolic compounds from plants, which act in different physiological processes, acting in the

absorption of vitamins, in the healing processes as antioxidants and exerting an antimicrobial and modulating function of the immune system [10].

In view of the above and with the objective of contributing to the growth of alternative healing therapy with natural products in skin lesions, this study aimed to investigate the literary data regarding the healing potential of propolis and its therapeutic effect confirmed in clinical studies.

2. Materials and Methods

This is a literature review. A bibliographic survey on the clinical use of propolis in skin ulcers was carried out with journals indexed in national and international databases: Clinical trials, Scielo, PubMed, Google Scholar, Medline and Lilacs, in the period between 1990 and 2021. Keywords were used in Portuguese, Spanish and English: Propolis, healing, skin ulcers and clinical studies.

3. Results

Table 1 shows the clinical studies found in the databases, from 1990 to 2021. Twelve articles were included that investigated the healing potential of propolis in formulations such as ointment, spray and liquid extract. The results were discussed according to the type of skin ulcer. Figure 1 summarizes the types of ulcers that were described in these works and on which propolis has shown to have a healing action.

Table 1 . Summary of results about the healing potential of propolis in skin wounds obtained through clinical studies conducted between 1990-2021.

Year	Ref.	Type of propolis	Goals	Results
1990	[11]	Propolis (3 and 30%)	To describe the biochemical action of propolis and to evaluate its bactericidal and bacteriostatic potential.	The presence of granulation tissue was observed in the patients' wounds, there was an improvement in the odor of the secretions and in pain sensitivity, demonstrating the anesthetic action of propolis.
2007	[9]	Propolis ointment	To evaluate the evolution of chronic ulcers (vascular, diabetic and pressure) with topical use of propolis.	The mean wound healing time was 13.1 weeks and the study follow-up was 20 weeks. 74.1% of ulcers healed before 13 weeks. Venous ulcers healed in 35% of patients and pressure ulcers in 10%. Patients reported analgesic effect and improvement of local heat, odor, swelling, secretion and itching. There was an improvement in the appearance of the lesions, amount of secretion and increase in granulation tissue.
1996	[12]	Propoline (alcoholic vehicle) and propodal	To evaluate the effects of propolis in surgical treatments and mouth ulcers.	Tissue recovered after treatment with propolis.
2017	[13]	Propolis ointment	To analyze the effect of 30%	The ointment was effective as an alternative

		(30%)	propolis ointment on the healing of different types of ulcers.	therapy, with a short healing time, only 45 days. 20% of patients had complete wound closure.
2019	[14]	Propolis spray (3%)	To evaluate the effect of propolis as an adjuvant in the healing of human diabetic foot ulcers	Propolis promoted the closure of the diabetic foot wound and the reduction of the area of the lesion related to the increase in the deposit of extracellular matrix, which aids in healing.
2018	[15]	Propolis ointment (5%)	To investigate the effect of topical administration of propolis on the healing of diabetic foot ulcers.	The results of the present study indicated that although changes in erythema and ulcer secretion were not significantly altered, the area of ulceration was decreased and the wound healing process was improved within 4 weeks.
2012	[16]	Formulation containing propolis, honey, granulated sugar, butter and powdered albumen.	To report the mean healing time of oncological wounds after excision, observed with the aforementioned formulation.	The minimum healing time observed was 30 days and the maximum was 45 days.
2018	[17]	Propolis ointment (7%).	Investigation of the effectiveness of topical treatment of non-healing chronic venous leg ulcers with propolis ointment.	The ulcers healed successfully within the first 6 weeks of treatment using a two-layer bandage and topical application of propolis ointment.
2004	[18]	Propolis ointment	To compare propolis ointment and silver sulfadiazine in mild burns.	Although silver sulfadiazine showed good results, propolis was superior, reducing the inflammatory process and promoting faster healing.
2006	[19]	800 mg of propolis, 50 mg of myrrh and bee honey.	To investigate the effect of the mixture of propolis, myrrh and bee honey in a diabetic foot ulcer.	Effective healing after four weeks.
2014	[20]	Propolis in watery liquid form originated from Australia	To determine whether Australian propolis is effective in a pilot study of human diabetic foot ulcer healing.	Ulcer area was reduced by an average of 41% in the propolis group compared to 16% in the control group at week 1 and by 63% vs 44% at week 3, respectively.
2021	[21]	Anatolian Propolis (15%)	To compare the wound healing rate between well-evaluated and standardized use of propolis (Anatolian propolis) and routine bandages in patients with sacrococcygeal pilonidal treated with marsupialization.	Ulcers had a better evolution in the interval of 7 and 14 days of the postoperative period in the investigational group.

4. Discussion

Diabetic ulcer

One of the most prevalent diseases these days is diabetes. This disease affects a large part of the world population and involves several secondary health problems, such as diabetic foot, for example. It is known that diabetic foot is mainly caused by hyperglycemia, leading to an increase in sorbitol and other compounds, which leads to diabetic macro and microangiopathy, generating peripheral neuropathy and favoring the appearance of diabetic foot [22]. Therefore, the need arose for topical therapies to reverse this disease of diabetes and among them is propolis.

A clinical study conducted in 2019 with the aim of evaluating the effect of propolis as an adjuvant product in diabetic foot ulcers reports, as a result, that propolis has healing power and that it also influences local inflammation by decreasing some inflammatory cytokines, such as TNF- γ and increasing anti-inflammatory cytokines, such as IL-10 [14].

In this aspect, Afkhamizadeh et. al. [15] analyzed the effect of 5% propolis ointment on human diabetic foot ulcers (Wagner grades 1 and 2) in two groups. The results obtained showed that, although the erythema and exudate in the wound milk were not significantly altered with this treatment, the area of the lesion decreased and a healing process was achieved in 4 weeks of treatment with the topical use of 5% propolis ointment.

Another diabetic foot ulcer was treated with a mixture containing: propolis, myrrh and bee honey (MPH). After debridement of non-viable tissues, the patient was instructed to clean the ulcer and then fill the cavity with the MPH paste. After four weeks of treatment, the ulcer healed and the patient returned to work [19].

Another study conducted by Henshaw and colleagues aimed to assess whether propolis ointment is well tolerated in diabetic foot ulcers. In conclusion, from 1 to 3 weeks of treatment it was possible to observe improvement in healing compared to the control group. Furthermore, the antibiotic effect of propolis was evidenced from the collection of material from wound beds, showing that propolis reduced local infection in the wound bed [20].

Surgical ulcer

Tumor excision comprises a surgical procedure in which there is an additional tissue loss to the tumor area, the margin, otherwise it has high recurrence rates due to the remains of cancer cells present in that tissue. Therefore, the post-surgical period requires the administration of topical compounds to promote healing [23].

A very important study used a formula containing pure propolis in the healing of oncological ulcers after excision. Six patients over 60 years of age of both sexes were evaluated and instructed to apply a thin layer of the formulation on the wound with the aid of a spatula, once a day. In view of the results obtained, the minimum time for ulcer healing was 30 days and

the maximum was 45 days, with an average of 39 days to close the lesion of the research participants [16].

Venous ulcers

Venous ulcers comprise a health problem due to their high rate of interference in the social and work life of society. Its main cause is venous insufficiency of the lower limbs. The decision regarding the type of treatment and guidelines for wound prevention requires technical and scientific knowledge [24]. In 2013, KUCHARZEWSKI, M. et. al directed a study investigating the action of propolis in patients with venous ulcers. In group 1, 28 patients participated (ulcer area ranging from 6.9 to 9.78 cm²). Patients were treated with propolis ointment associated with the use of a short-term compressive bandage. In group 2, there were 29 patients (ulcer area: 7.2–9.4 cm²) treated by compression of Unna's boot without topical treatment with propolis. The healing time of group 1 was 6 weeks of treatment. On the other hand, group 2 had a healing time of 16 weeks. The results show the effectiveness of healing and repair, as well as the faster healing in the use of propolis ointment compared to the Unna boot [25].

Wound due to sacrococcygeal pilonidal disease

Sacrococcygeal pilonidal disease is the occurrence of infection in the subcutaneous tissue of the intergluteal groove. The most common target audience includes young male adults. Evidence suggests a higher incidence in individuals with more body hair, those who are obese, those with a deep intergluteal groove, and those with a history of boils elsewhere [26]. One study included 33 patients with sacrococcygeal pilonidal disease wounds after marsupialization who were divided into a control and placebo group. One group was routinely treated with bandages already used in this area and the other with 15% Anatolian propolis. It is notable that the ulcers had a better evolution in the interval of 7 and 14 days of the postoperative period in the investigational group. The conclusion is that the treatment with propolis in these lesions, as long as they are not complicated, accelerate the healing process [21]. Propolis can be used to accelerate wound healing when the marsupialization method is preferred in patients diagnosed with uncomplicated sacrococcygeal pilonidal cyst because of its low cost, good patient compliance, low side effect profile, absence of toxicity and high efficacy.

Burn wounds

Mild burns (second degree) are those that are generally classified as superficial, involving only the epidermis and superficial dermis, but sparing dermal skin attachments such as sweat glands and hair follicles. Treatment at this level consists in bandages soaked in saline or equivalent coverage, promoting epithelialization of the lesion [27].

One study compared the effectiveness of propolis versus silver sulfadiazine in mild (superficial second degree) burns. Among the selection

criteria, participants should have bilateral burns of similar size and depth, so each wound received a compound. Initially the wounds were debrided and cleaned and every 3 days the participants returned to the unit to change the bandage. In short, the antimicrobial effect was not of great significance between the two compounds. However, propolis has shown to be efficient in reducing the inflammatory process and promoting faster healing compared to silver sulfadiazine [18].

Mouth ulcers

Since the last century, propolis has been the target of research that evaluates its healing potential in wounds. In 1996, in Cuba, a study was carried out with 78 patients, which evaluated the effects of propolis used in the form of propolin (in an alcoholic vehicle) and propodal (prepared with propylene glycol) on mouth ulcers and in patients treated surgically. When comparing the results of the groups treated with propolis and the control group that received no treatment, there was an improvement in the healing of mouth ulcers and a faster regression of symptoms [12].

Other studies

In 1990, Bernardo et al. evaluated the bactericidal and bacteriostatic potential of propolis. Using propolis at a concentration of 3 to 30%, the presence of granulation tissue was observed in chronic ulcers of different etiologies of the patients, there was an improvement in the odor (of the secretions) and an improvement in the sensitivity to pain, demonstrating the anesthetic action of propolis. The results of the culture of the secretions indicated a decrease in microorganisms, which even became negative (11).

In 2007, Santos and other colleagues, during a Brazilian study in Paraná, evaluated the action of a propolis ointment on chronic ulcers in 20 patients. Chronic ulcers were vascular, diabetic and pressure ulcers. Topical propolis therapy has shown improvement in the appearance of the lesions, in the amount of secretion, increase in granulation tissue, improvement in pain, swelling and local itching, in addition to the analgesic effect. More than 70% of ulcers healed before the median wound healing time of 13 weeks (9).

Years later, Silva et al. (2017) also bet on propolis ointment for the healing of different types of ulcer (venous, pressure and diabetic). With the use of propolis ointment at a concentration of 30%, the mean healing time was only 45 days and 20% of the patients had complete wound closure (13).



Figure 1. Main ulcers on which propolis was clinically evaluated in the studies described in this work.

5. Conclusions

The therapeutic properties of propolis have been demonstrated from the mid-1990s to the present day, mainly through in vitro and in vivo studies. Studies on the therapeutic use of propolis in wounds are still scarce, although there has been a notable increase in research since 2002. As for the therapeutic action of propolis in wound healing, studies have shown positive results, with a reduction in wound healing time compared to the controls used. This healing action is due to the antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic and neoangiogenic effects of propolis. It is evident, without divergence between the articles, the healing potential of propolis in skin wounds such as diabetic, venous, surgical ulcers, caused by burns or even by sacrococcygeal pilonidal disease, as an alternative therapy. However, it is necessary to standardize the form of administration (topical ointment, ethanol extract, spray, aqueous liquid form, etc.) and concentration of propolis for each type of wound. In addition, further clinical studies are essential for adding information about propolis safety and obtaining the best possible therapeutic benefits from it, in order to increase scientific evidence, thus subsidizing new treatment alternatives for people with skin lesions. and also enabling safe and quality care.

Author Contributions: Conception and design of the work, C.da Rosa, G.B. Longato; drafting the manuscript, I. L. Bueno, A.C.M.Quaresma; critical revision of the manuscript, I. L. Bueno, C. da Rosa, G.B. Longato.

Conflicts of Interest: “The authors declare no conflict of interest.”

References

1. Resende, NM, Nascimento TC, Lopes FRF, et al . Care for people with chronic wounds in Primary Health Care. J Manag Prim Heal Care. 2017
2. Lima, NBA, Agra G, Sousa ATO, et al. Sociodemographic, clinical and therapeutic profile of patients with acute and chronic wounds. J Nurs UFPE / Rev Enferm UFPE.2016
3. Vieira, CPB , Araújo TME. Prevalence and factors associated with chronic wounds in the elderly in primary care. Rev da Esc Enferm da USP. 2018
4. Rabeh, SAN, Caliri MHL. Pressure ulcer: strategies for disseminating knowledge in the nursing literature. Rev Paul Enferm. 2003.
5. Batista, EKF et al. Influence of propolis on the leukocyte and protein profiles of mice and time to close excisional wounds clean and infected by *Staphylococcus aureus*. Rev. Brazil pl. Med. v. 17, no. 3, p. 413-419, 2015.
6. Trivellato, Maria Luiza de Medeiros et al. Advanced practices in comprehensive nursing care for people with skin ulcers. Acta Paulista de Enfermagem [online]. 2018
7. Franco, Diogo and Gonçalves, Luiz Fernando. Skin wounds: choosing the appropriate dressing. Magazine of the Brazilian College of Surgeons. 2008
8. Park YK Ikegaki M. Abreu JA S.; Alcici, NMF Study of the preparation of propolis extracts and their applications. Ciênc Tecnol Aliment. V.18(3):313-8. 1998
9. Santos, Marinaldo José dos; Vianna, Lucila do Amaral Carneiro; Gamba, Monica Antar. Evaluation of the effectiveness of propolis ointment in patients with chronic wounds. Paulista Nursing Act, [SL], v. 20, no. 2, p. 199-204, Jun. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-21002007000200014>.
10. Barbosa, MH et al. Therapeutic action of propolis on skin lesions. Paulista Nursing Act. v. 22, no. 3, pp. 318-322. 2009
11. Bernardo, Cecília de Lourdes E.; SOUZA, Ivana A. Freschi de; COLAVITTI, Caterina; GARCIA, Christina. Propolis: healing and natural antibiotic. Brazilian Journal of Nursing, [SL], v. 43, no. 1-2-3-4, p. 101-106, Dec. 1990. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-71671990000100016>.
12. Diaz, Juan Carlos Quintana. Effects of drugs in surgical treatments and mouth ulcers. Rev Cubana Estomatol, v. 33, no. 1, p. 42-48, 1996.
13. Silva, APR ; Soares, APS; Pessanha, CS; Roza, CM Tavares, LS; Silva, DM; Cardoso, MM; Palermo, TAC; Santos, CM & Silva, ATMS Therapeutic use of propolis ointment in different chronic wounds. Online Perspectives: Biological and Health, v.7, n.24, p. 40-46, 2017.
14. Mujica, Verónica et al. Propolis as an adjunct in the healing of human diabetic foot wounds treated at the diagnostic and treatment center of the Talca regional hospital. Journal of diabetes research, vol. 2019, 2019.
15. Afkhamizadeh, Mozghan et al. Topical propolis improves wound healing in diabetic foot ulcer patients: a randomized controlled trial. Research of natural products, v. 32, no. 17, p. 2096-2099, 2018.
16. Pereira Filho, José Sales; Bicalho, Luiza; Silva, Denise Aparecida. Use of propolis associated with other components in the treatment of oncological wounds after excision. Acta Biomedica Brasilinesia, v. 3, no. 2, p. 15-25, 2012.
17. April-piróg, Joanna; Skowron, Krzysztof; Śniegowska, Agata; Chew, John; Balcerek, Maciej; Załuski, Daniel; ECONOMY-KOMKOWSKA, Eugenia. The impact of ethanol extract of propolis on biofilm forming by *Proteus Mirabilis* strains isolated from chronic wounds infections. Natural Product Research, [SL], v. 33, n. 22, p. 3293-3297, May 4, 2018 . Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14786419.2018.1470513>.
18. Gregory, Scott 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 & Complementary Medicine, v. 8, n. 1, pp. 77-83, 2002.
19. Lotfy, M. et al. Combined use of honey, bee propolis and myrrh in the healing of a deep and infected wound in a patient with diabetes mellitus. British Journal of Biomedical Science, v. 63, no. 4, p. 171-173, 2006.
20. Henshaw, Frances R. et al. Topical application of bee hive protective propolis is well tolerated and improves human diabetic foot ulcer healing in a prospective feasibility study. Journal of Diabetes and its Complications, v. 28, no. 6, p. 850-857, 2014.
21. Kubat, Mehmet; Karabulut, Zülfikar; Şengul, Serkan. Effect of propolis on wound healing in sacrococcygeal pilonidal disease: A randomized controlled clinical trial. Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 34, 2021.
22. Stratton, IM Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Bmj, [SL], v. 321, no. 7258, p. 405-412, 12 Aug. 2000. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
23. HAMILTON, Patrícia Dutra et al. Prevalence of compromised surgical margins of non-melanoma cut tumors operated by a plastic surgery service in southern Brazil in 2020. Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 51, no. 1, p. 151-155, 2022.
24. Carmo, Sara da Silva et al. Current affairs in nursing care for patients with venous ulcers. Rev. Enferm electronics, 2007.
25. Kucharzewski, M.; Kózka, M.; Urbanek, T. Topical treatment of non-healing venous leg ulcer with propolis ointment. Evidence -Based Complementary and Alternative Medicine, v. 2013, 2013.
26. DA Silva, Caio Cirillo Freitas et al. Surgical treatment of recurrent pilonidal sacrococcygea disease with lipocut neo v-y FLAP. Journal of Coloproctology, v. 37, p. 135, 2017.
27. Hettiaratchy, S.; Dziewulski, P. ABC of burns: pathophysiology and types of burns. BMJ: British medical journal, London, v. 328, p. 1427-1429, 2004.

Capítulo 2: EM ELABORAÇÃO.

Trata-se de estudo clínico que buscou investigar o potencial cicatrizante da própolis verde em feridas cutâneas decorrentes da hanseníase.

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA ATIVIDADE CICATRIZANTE DE POMADA CONTENDO PROPOLIS VERDE EM PACIENTES COM ÚLCERAS EM MEMBROS INFERIORES DECORRENTES DA HANSENÍASE

ROSA, Cristiano da^{1,2}; BUENO, Ian Lucas²; LONGATO, Giovanna Barbarini^{1,2}

¹ Programa de Pós-graduação *Stricto Sensu* em Ciências da Saúde, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil. ² Laboratório de Farmacologia Molecular e Compostos Bioativos, prédio VII, Universidade São Francisco, Bragança Paulista, São Paulo, Brasil.

cristiano.rosa@usf.edu.br

RESUMO. O tratamento de feridas crônicas representa uma importante parcela dos gastos do SUS. A busca de tratamentos alternativos acessíveis vem crescendo, com isso, a utilização de compostos naturais está sendo muito explorada nos tratamentos destas lesões, devido ao seu baixo custo quando comparado aos fármacos sintéticos. Dentre os produtos, a própolis vem se destacando pelas suas propriedades cicatrizantes. A própolis verde brasileira tem mostrado diferença significativa na sua composição química em relação a outras própolis e por esta razão tem se tornado objeto de grande interesse por parte dos cientistas. Este estudo teve como objetivo investigar a atividade cicatrizante de pomada contendo própolis verde em pacientes com úlceras em membros inferiores decorrentes da hanseníase. O estudo clínico cego e randomizado (CAAE: 48002021.0.0000.5514) foi conduzido no ambulatório de feridas da Associação Filantrópica Humanitas (São Jerônimo da Serra/PR/Brasil) e contou com a análise de 13 feridas divididas randomicamente em dois grupos intitulado como investigacional (G1) e controle (G2). Como resultados, nenhum participante apresentou sensibilidade ao ativo, verificou-se em G1 melhor atividade durante a fase inicial do tratamento, correspondendo às fases inflamatória e proliferativa do processo cicatricial e uma diminuição da área da lesão e formação de um tecido de granulação mais revitalizado e diminuição do exsudato inflamatório, concluindo que a utilização da pomada própolis é segura e favoreceu o reparo tecidual.

Palavras-chave: Própolis verde brasileira. Cicatrização. Úlcera. Hanseníase. Estudo clínico.

INTRODUÇÃO

A principal via de transmissão da hanseníase é o trato respiratório e seu patógeno é o *Mycobacterium leprae*. Este bacilo é um parasita intracelular obrigatório que infecta preferencialmente macrófagos da pele e células de Schwann da parte periférica do sistema nervoso. Sabe-se que a hanseníase se manifesta por meio de sinais e sintomas neurológicos cutâneos e tem sido descrita como doença de alto risco, pois o bacilo age causando distúrbios de sensibilidade nas fibras sensoriais, autonômicas e motoras (1-2). Por mais que exista a cura para a hanseníase, esta doença deixa sequelas que incapacitam e prejudicam a qualidade de vida dos pacientes curados.

Em alguns casos pode ocorrer lesão do nervo tibial posterior causada pela bactéria, o que acarreta em distúrbios sensitivos da em membros inferiores, que podem ser acompanhados de consequências secundárias, como as úlceras. Essas úlceras são de difícil cicatrização, podendo permanecer abertas por anos mesmo com tratamento. Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse da parte da medicina popular para o uso de produtos naturais no controle e tratamento de diversas afecções. Citada desde a antiguidade, a própolis já era utilizada e considerada por alguns povos como medicamento para moléstias cutâneas (2-3).

Atualmente a própolis é considerada um dos produtos naturais em destaque, sendo conhecida por suas diversas propriedades biológicas, como antibacteriana, antioxidante, atuando também no combate à inflamação, apresentando característica imunomoduladora, e hipotensora, estimula a atividade de cicatrização, além de apresentar atividade anestésica, antineoplásica e anti-HIV. Essas propriedades são atribuídas à sua composição química, e até o momento já foram identificados cerca de 200 elementos, divididos principalmente em: flavonóides, álcoois, aminoácidos, ácidos graxos, vitaminas e minerais (3-10).

A composição química da própolis é considerada complexa, pois as substâncias nela presentes variam de acordo com sua origem geográfica e as diferenças genéticas das abelhas responsáveis por sua coleta. Essas alterações levam a alterações em suas propriedades farmacológicas, que tendem a ser maiores em regiões tropicais e menores em regiões temperadas devido à abundância de plantas existentes. O momento da coleta é outro fator importante sobre a sua composição química, pois em países como o Brasil ela ocorre o ano todo, com possíveis variações sazonais. Esses fatores podem acabar interferindo nos efeitos curativos que a própolis proporciona (2-4,6,10).

Verifica-se que as amostras tropicais de própolis, especialmente as brasileiras, têm mostrado diferenças significantes nas suas composições químicas em relação à própolis da zona temperada. Por essa razão, a própolis brasileira têm se tornado objeto de grande interesse por parte dos cientistas (11). A própolis verde é produzida pela espécie de abelha *Apis mellifera* após coletar resinas das folhas de *Baccharis dracunculifolia*, uma planta nativa do Brasil, popularmente conhecida como “alecrim-do-campo” ou “vassourinha-do-campo” (13). A própolis verde brasileira produzida no Sudeste apresenta em sua constituição derivados prenilados do ácido p-cumárico e Artepelin C e possui elevada concentração de flavonóides, estes, em sua maioria não estão presentes em própolis oriundas da Europa, América do Norte e Ásia (13-14).

À parte do conhecimento empírico acerca do potencial farmacológico e terapêutico da própolis, os dados científicos existentes são voltados para os estudos *in vitro* e *in vivo*, existindo pouca literatura ainda disponível acerca da comprovação de sua eficácia clínica. Frente ao exposto, este estudo pretendeu analisar o uso terapêutico da pomada de própolis verde em úlceras cutâneas de membros inferiores em paciente acometidos por hanseníase e analisar sua eficácia no processo de cicatrização dessas lesões.

MÉTODO

Produto investigacional

A pomada contendo extrato de própolis verde (Figura 1), objeto deste estudo, foi fabricada pela Associação Filantrópica Humanitas, localizada em São Jerônimo da Serra/PR/Brasil. Este produto está devidamente registrado no Ministério da Agricultura sob o SIF nº 3688 e segue rigorosamente os programas de autocontrole conforme ofício circular nº 24/2009 do próprio ministério. Também atende à instrução normativa nº 49/2006 através do preenchimento de formulário padronizado no recebimento de matéria prima, ingredientes, embalagens e produtos de limpeza e higienização. Como controle, foi produzida no mesmo local pomada contendo apenas a formulação base que consiste em lanolina e vaselina.



FIGURA 1. Pomada de própolis Humanitas (Fonte: Elaborado pelo autor).

Local do Estudo

O presente estudo foi realizado no ambulatório de tratamento de feridas/curativos da Associação Filantrópica Humanitas localizada em São Jerônimo da Serra/PR/Brasil.

Tipo de estudo

Foi realizado um estudo clínico piloto, randomizado, cego e controlado para avaliação da eficácia do produto investigacional. A realização desse estudo obedeceu a todas as etapas previstas pelo Comitê em Pesquisa da Universidade São Francisco (USF) e as exigências do Conselho de Ética em Pesquisa da Comissão Nacional de ética em Pesquisa (CONEP) do Ministério da Saúde (Resolução CNS 466/12). Foi aprovado sob o número 4.827.569.

Amostra

Foram inclusos no estudo pacientes de ambos os gêneros, com idade superior a 18 anos, já tratados e curados da hanseníase e que apresentavam, como sequelas da doença, feridas cutâneas em membros inferiores com área entre 3 e 75 cm². Como critério de exclusão adotou-se a não inclusão de pacientes com menos de 18 anos e/ou que apresentassem alergia à própolis, quadro de isquemia crítica e/ou infecção grave não controlada.

Grupo Investigacional e Controle

O estudo foi composto por dois grupos denominados G1 = Grupo investigacional, que utilizou a pomada de própolis Humanitas e G2 = Grupo controle, que utilizou a mesma base da pomada do produto investigacional, porém, sem o ativo. Os participantes foram randomizados por sorteio para compor cada grupo. Em ambos, a duração do tratamento foi de 61 (sessenta e

um) dias. Sendo 60 (sessenta) dias de tratamento + 1 (um) para avaliação final ou até o fechamento da lesão.

Tratamento

Em G1 e G2 o produto foi utilizado seguindo as orientações fornecidas pelos pesquisadores. Os participantes deveriam higienizar a região da ferida com sabonete neutro (cedido pelos pesquisadores) e água corrente antes das aplicações. Cada sujeito utilizou o produto diariamente duas vezes ao dia (ao acordar e antes de dormir) por 60 (sessenta) dias ou até o fechamento da lesão, caso ocorresse antes do término. Os participantes da pesquisa foram acompanhados semanalmente para avaliação e acompanhamento das lesões.

Avaliação clínica (macroscópica)

Tanto em G1 quanto em G2 os participantes da pesquisa foram acompanhados por avaliações semanais no local do estudo (Figura 2), totalizando 9 (nove) avaliações denominadas A0-A8.

- Em A0 foi realizada a assinatura do TCLE e termo de autorização do uso de imagem. Também foram realizados o preenchimento da ficha de avaliação/anamnese, coleta do exsudato, aplicação da escala PUSH, registro fotográfico da lesão mantendo a distância de 30 cm (campo) e 15cm (foco) entre a lente da câmera e a área da lesão, não sendo utilizado o recurso de zoom, por fim, foi realizada análise morfológica pela técnica de decalque (12).
- Em A1 e A2, foi realizada a coleta do exsudato e acompanhamento da ferida por fotografias (seguindo o mesmo padrão de A0), aplicação da escala PUSH e análise morfológica pela técnica de decalque.
- Em A3-A8 a coleta de exsudato não foi realizada, sendo realizada apenas a aplicação da escala PUSH e o acompanhamento da ferida por fotografias e técnica de decalque.

A morfometria dos decalques obtidos nas avaliações das lesões foi realizada através do software ImageJ 1.38x. O deslocamento dos participantes para as avaliações/acompanhamento foi oportunizado pelas prefeituras da cidade de origem em parceria com o local de estudo, não havendo custos para os mesmos.

Análise Estatística

Para a análise estatística foi utilizado o Teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Um alfa de 0.05 foi considerado em todas as análises. Os dados estão apresentados pelo Box e Whiskers (mínimo e máximo) *, P significativo no nível de 0.05; **, P significativo no nível de 0.01; ***, P significativo no nível de 0.001.

RESULTADOS

O tamanho amostral inicialmente estimado para compor o estudo foi de 20 participantes, porém, devido às adversidades encontradas durante a realização do estudo, este foi composto por 7 pacientes curados da doença sob a forma virchowiana, sendo 6 homens e 1 mulher. A média de idade dos pacientes é de 64,3 anos, variando entre 56 a 72 anos e a média do tempo em que os pacientes apresentavam a ferida tanto no grupo investigacional (G1) e grupo controle (G2) foi de 7,6 anos, variando entre 1 e 20 anos. No total, foram tratadas 13 feridas destes 7 pacientes, sendo estas divididas de forma randômica resultando em: seis (06) feridas compondo G1 e sete (07) feridas compondo G2. Os participantes foram bastante assíduos quanto ao cronograma do projeto e nenhum deles apresentou efeito adverso aos produtos utilizados.

Como resultado da mensuração da ferida pela técnica de decalque pôde-se observar uma diminuição gradativa da média (%) da área da lesão de ambos os grupos de pesquisa (G1 e G2), por todo o período tratado. Porém, notou-se que em G1 houve uma diferença significativa no percentual de redução em relação ao grupo G2 nas semanas 1 a 6, e esta diferença bastante acentuada durante as duas primeiras semanas de tratamento (Figura 2).

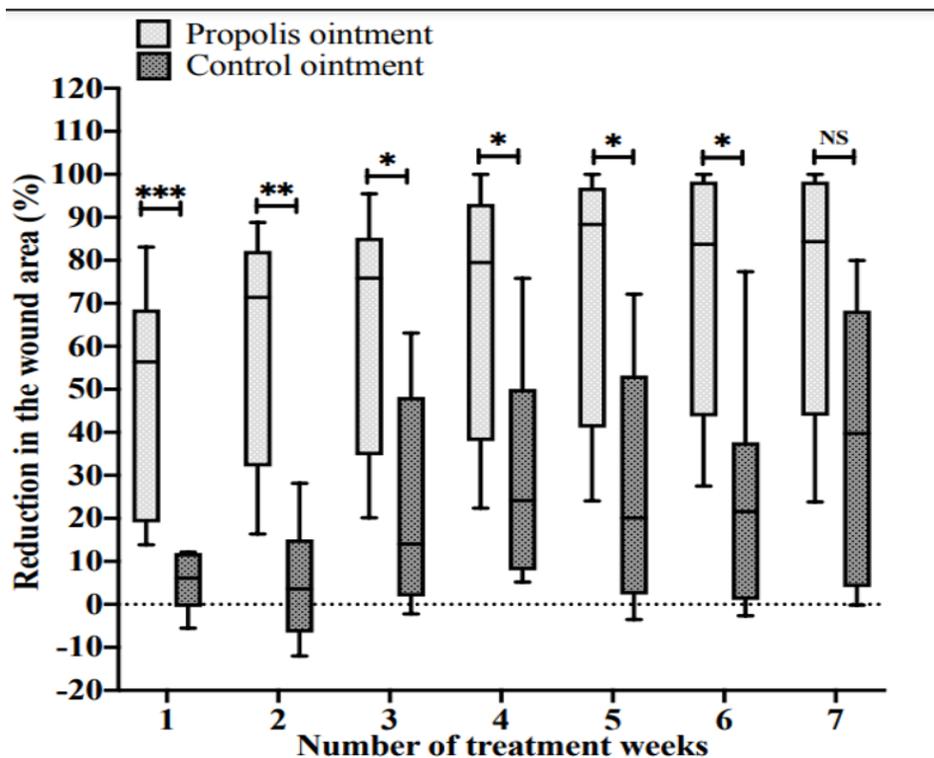


Figura 2 – Redução na área da ferida (%) durante as semanas de tratamento. Notar que ocorreu uma redução da área da ferida no grupo investigacional e controle durante todas as semanas de tratamento. Notar também que nas duas primeiras semanas de tratamento o grupo investigacional apresentou uma redução mais significativa quando comparado ao grupo controle.

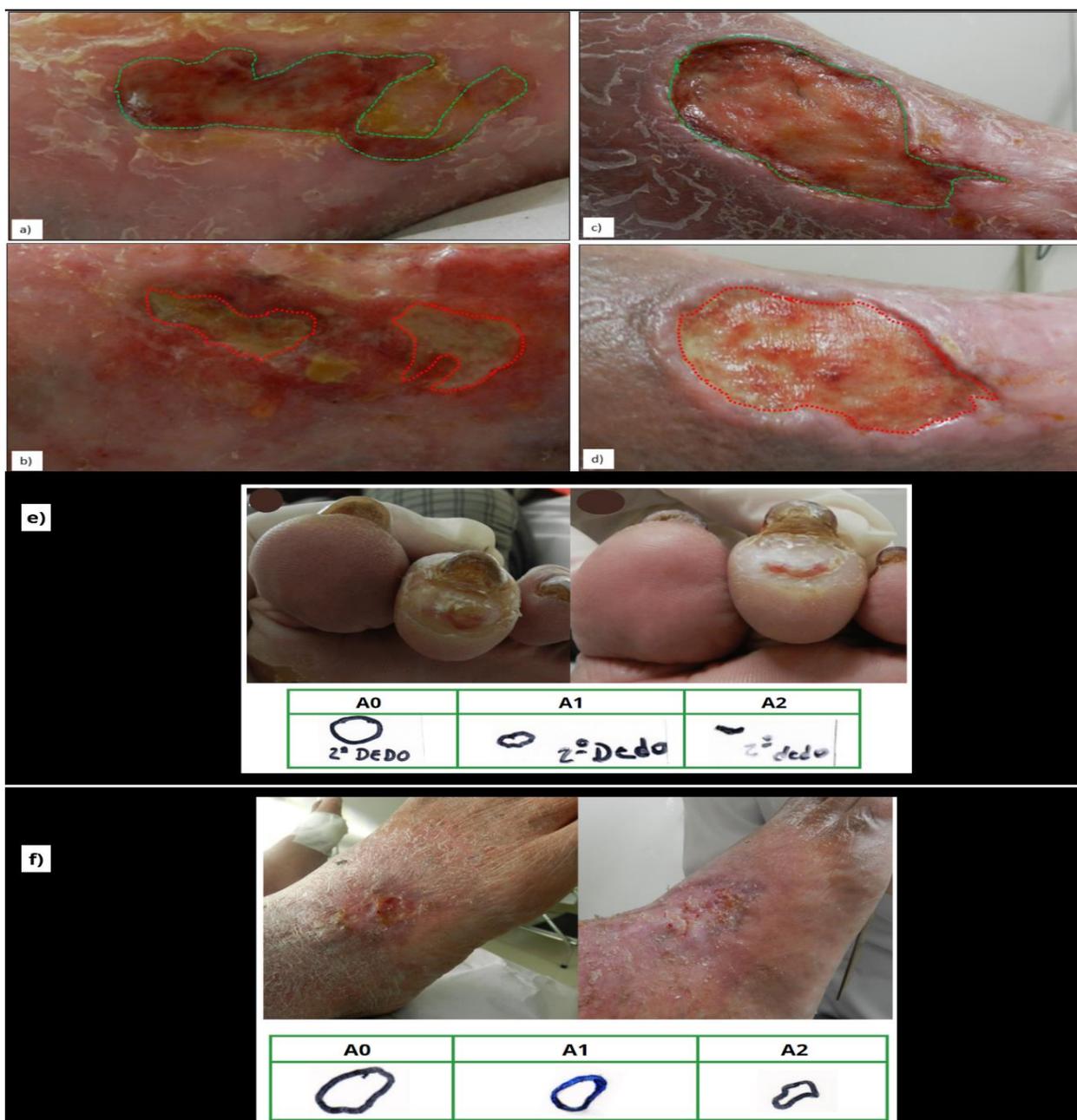


Figura 3 – Morfometria das úlceras. a) Ferida 1 – G1 avaliação inicial; b) Ferida 1 – G1 avaliação final; c) Ferida 3 – G2 avaliação inicial; d) Ferida 3 – G2 avaliação final.; e) Ferida 2 – G1 Avaliação inicial (imagem à esquerda) e Avaliação final (à direita), análise da evolução da lesão pela técnica de decalque (inferior); f) Ferida 4 – G2 Avaliação inicial (imagem à esquerda) e Avaliação final (à direita), análise da evolução da lesão pela técnica de decalque (inferior). As áreas tracejadas indicam as bordas das lesões.

Ao longo da avaliação semanal dos participantes foi observado que os tecidos adjacentes às bordas da lesão apresentaram-se revitalizados e hidratados em ambos os grupos.

Porém, este achado não interferiu diretamente no score da escala PUSH, visto que este não era um quesito pontuado por ela, mas este fator está totalmente relacionado com o reparo tecidual devido à característica da lesão. A análise dos dados obtidos pela aplicação da escala PUSH evidenciou uma redução da média (%) do score da referida escala quando se comparou o score inicial e final em ambos os grupos (G1 e G2), fato que indicou melhora na evolução e reparo das lesões analisadas. Porém, nota-se que em G1 a diminuição da média (%) do score já é observada desde a primeira semana de tratamento A1, enquanto em G2 a redução da média (%) do score aconteceu apenas após a terceira semana de tratamento A3 (Figura 4).

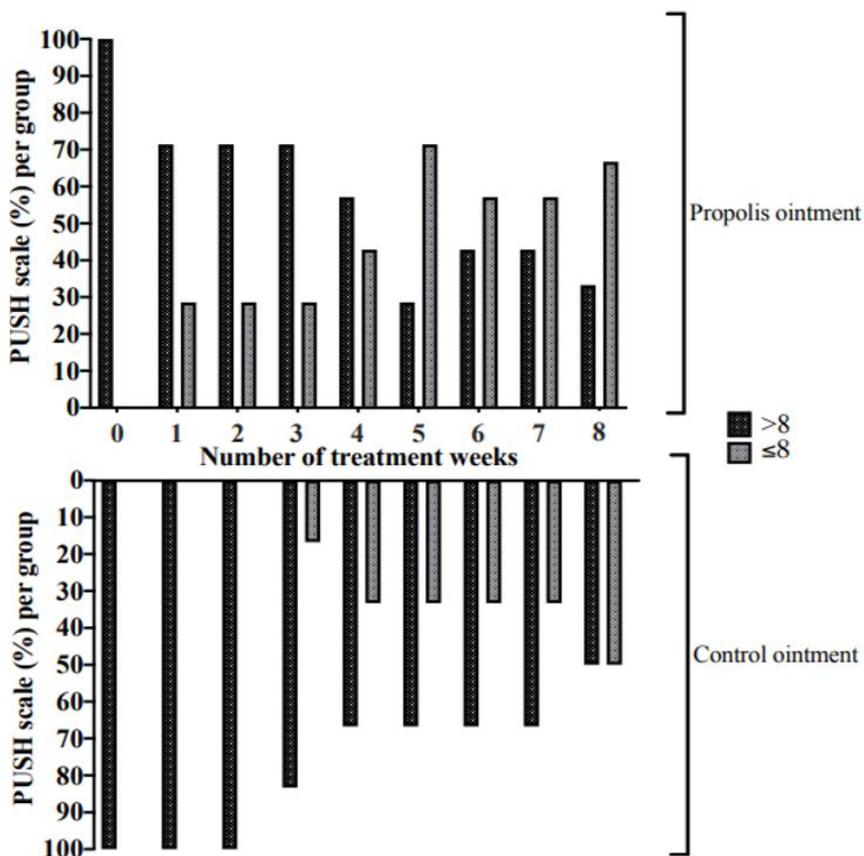


Figura 4 – Redução na área da ferida (%) durante as semanas de tratamento. Notar que a média (%) do score diminui de forma gradativa com a continuidade do tratamento em ambos os grupos. Notar também que no grupo investigacional esta diminuição ocorre desde o início do tratamento, enquanto no grupo controle, esta redução ocorre apenas após a terceira semana de tratamento.

DISCUSSÃO

A padronização da avaliação da lesão geralmente é um desafio neste tipo de estudo. Dadas as diferenças de conhecimento entre os profissionais que realizam essa prática, a avaliação da ferida pode levar a diferentes interpretações devido à sua diversidade de natureza, forma e localização, bem como as próprias percepções de cada profissional, a mesma ferida pode ser avaliada e documentada de forma diferente, o que pode gerar interpretações diferentes ou conflitantes (19-21). Neste projeto a avaliação foi realizada pelo mesmo pesquisador do início ao fim utilizando ferramentas validadas para minimizar variáveis.

Através da morfometria pela técnica de decalque, observou-se a melhor atuação do produto investigacional quanto à aceleração do processo de reparo tecidual que resultou em uma diminuição mais intensa da área da lesão evidenciada principalmente nas duas primeiras semanas de tratamento. Este resultado pode ser atribuído à ação anti-inflamatória da própolis, bem como por sua ação direta sobre a proliferação de fibroblastos, que estimula a reversão de fibrócito para fibroblasto, e, assim propicia a síntese e a deposição de fibras colágenas, melhorando o reparo tecidual e diminuindo o tempo de cicatrização (17-18).

Durante a avaliação das feridas, foram levados em conta parâmetros como a localização anatômica, tamanho da lesão, cor, tipo de tecido lesado e sua extensão, presença de corpos estranhos, fístulas, túneis, condição da pele ao redor e característica do exsudato (22-24). Para isso, a escala PUSH foi a ferramenta avaliativa que permitiu acompanhar a evolução do processo cicatricial da lesão, observando-se a redução do tamanho da lesão, a quantidade de exsudato e a aparência do leito da ferida analisando o tipo de tecido. Por meio da avaliação da evolução do processo cicatricial realizado através da referida escala foi observado que, além de redução do comprimento e da largura da lesão (área), também houve diminuição da quantidade do exsudato e melhora do tecido em G1 e G2. Porém, em G2 a redução do score da escala (fato que indica melhora do aspecto da lesão), só foi observada a partir da terceira semana, enquanto em G1 a diminuição do score foi observada desde o início do tratamento. Nas duas primeiras semanas a diminuição do score ocorreu de forma mais acentuada no G1 e posteriormente continuou tendo decréscimo, mas, de uma forma mais lenta. Sugere-se que isto possa ter acontecido pela característica da atuação do ativo existente no produto investigacional que deve estar atuando nas fases iniciais do reparo tecidual.

Visto que o tecido desvitalizado e o edema, que são características da patologia estudada neste projeto, podem favorecer a multiplicação bacteriana, o aparecimento da infecção e o retardo da cicatrização, a influência que a composição química da própolis exerce no tecido de

granulação nas feridas dos pacientes pode promover melhora em diversos aspectos encontrados nesta fase do reparo tecidual, tais como, melhora do odor (das secreções) e melhora da sensibilidade à dor, demonstrando ação anestésica da própolis, efeitos antimicrobianos e anti-inflamatórios que permitem uma recuperação dos tecidos de forma mais rápida, devido ao aumento do depósito de matriz extracelular, que auxilia na cicatrização (25-26). A revitalização do tecido lesionado observada neste projeto corrobora com outros estudos que também utilizaram a própolis no tratamento de feridas, em que durante o processo de avaliação de algumas lesões, puderam notar que estas possuíam tecido já necrosado em sua constituição, porém após a intervenção com o uso da pomada a presença da necrose foi excluída e o tecido de granulação estava apresentando características que favorecem o reparo (27). É provável que a atenuação do recrutamento de células por meio da própolis acelerou a fase proliferativa do processo de cura, promovendo a transformação rápida de colágeno do tipo III no tipo I e a modulação no processo inflamatório, proporcionando maior produção de fatores de crescimento atuantes na fase proliferativa de lesões cutâneas (19, 28-29).

A melhora apresentada nas avaliações pelo grupo controle (G2) é justificada pelos componentes do produto utilizado, que constituem a mesma base do produto investigacional sendo a lanolina e a vaselina. Estes compostos estão intimamente relacionados ao fator de hidratação do tecido cutâneo. Estudos demonstram que as feridas abertas com aspectos desidratados epitelizam-se mais lentamente. Inúmeros curativos são então utilizados para produzir umidade local, melhorando de 35% a 45% a taxa de reepitelização de feridas profundas, favorecendo o seu reparo (30). Ainda assim, a pomada contendo própolis apresentou resultados ainda mais satisfatórios do que o controle.

Vale ainda destacar que a higienização é um fator crucial que colabora para o reparo tecidual, e como os participantes foram orientados a realizá-la de forma correta e rotineiramente, este fato contribuiu para a melhora do quadro clínico. O sabonete neutro (insumo utilizado) auxilia na limpeza e manutenção dos microrganismos na área lesada, diminuindo assim, os vetores que predispõe infecções e processos inflamatórios no local (27-29).

Ao analisar as dificuldades encontradas, pode-se citar que a característica epidemiológica da doença foi um fator complicante quanto à captação de participantes, tendo em vista um número reduzido de pacientes quando se compara às demais doenças que também apresentam úlceras cutâneas como sequelas (14), fato que justifica o número baixo de participantes compondo a amostra. Além disso, o projeto contou com diversas adversidades que dificultaram a busca e participação no tratamento, dentre elas a distância para se ter o atendimento, visto que

a maioria dos pacientes eram residentes em cidades circunvizinhas ao local do estudo. Muitos deles necessitavam viajar em média 150 quilômetros para serem tratados. Outro aspecto, foi a característica social dos participantes. Baseando-se no preenchimento da ficha de avaliação, verificou-se que todos eram de classe média baixa e residiam em zona rural, fato que dependiam do transporte cedido pela prefeitura para participação do projeto. Contudo, como se tratava de um transporte coletivo, muitos necessitavam ficar um grande período no local do estudo, aguardando todos os dependentes do transporte do município que também utilizavam da condução para o deslocamento ao ambulatório de especialidades. O clima da região também foi um desafio, durante a busca ativa de participantes, muitos alegaram que devido a necessidade de acordar muito cedo para o deslocamento até o local do estudo e por conta do frio característico da região não estariam participando.

Observa-se que as barreiras para a adesão presente em contextos econômicos e socioculturais são diversas e relatadas em diversos estudos, destacando-se as limitações financeiras, o medo da descoberta do diagnóstico, esquecimento, ausência de compreensão dos benefícios do tratamento e dificuldades de acesso ao tratamento; todos pertinentes em países em desenvolvimento (15). Apesar das dificuldades, todos os sujeitos incluídos neste estudo seguiram assiduamente as orientações e frequentaram todos os encontros propostos no desenho do estudo e não apresentaram efeitos colaterais. Nesta perspectiva, a própolis é sugerida como produto que favorece a cicatrização, além de sua propriedade antibiótica natural desprovida de efeitos colaterais, o que não acontece com os antibióticos sintéticos, apresentando também baixo custo em relação às coberturas utilizadas atualmente, tornando-se acessível à população (16).

CONCLUSÃO

A própolis é uma alternativa segura para o tratamento de lesões cutâneas derivadas de sequelas de hanseníase e demais feridas crônicas. Age de forma benéfica no reparo tecidual, promovendo a diminuição da área da lesão, favorecendo a formação de um tecido de granulação mais revitalizado e promovendo a diminuição do exsudato inflamatório. Sua atuação é mais intensa durante a fase inicial do tratamento, influenciando nos eventos celulares e químicos das fases inflamatória e proliferativa do reparo tecidual.

REFERÊNCIAS

1. Bernardo CLE, Souza IAF, Colavitti C, Garcia C. Própolis: cicatrizante e antibiótico natural. Rev Bras Enferm. 1990.
2. Peruchi CMS, Silva EB, Andrade RA, Franco SL, Ramatho LTO. Efecto del propóleos en la cicatrización de lesiones subcutáneas inducidas en el dorso de ratones: estudio histológico. Rev Fac Odontol Univ Chile. 2001.
3. Azevedo IBS, Sampaio RF, Montes JC, Contreras RLL. Tratamento de escaras de decúbito com própolis. Rev Bras Enferm. 1986.
4. Vargas AC, Loguercio AP, Witt NM, Costa MM, Silva MS, Viana LR. Atividade antimicrobiana "in vitro" de extrato alcoólico de própolis. Ciênc Rural. 2004.
5. Fernandes Júnior 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.
6. Silva RA, Rodrigues AE, Ribeiro MCM, Custódio AR, Andrade NED, Pereira WE. Características físico-químicas e atividade antimicrobiana de extratos de própolis da Paraíba, Brasil. Ciênc Rural. 2006.
7. Sforcin JM, Novelli ELB, Funari SRC. Seasonal effect of brazilian propolis on seric biochemical variables. J Venom Anim Toxins. 2002.
8. Sforcin JM, Fernandes Júnior A, Lopes CAM, Funari SRC, Bankova V. Seasonal effect of brazilian propolis on Candida albicans and Candida tropicalis. J Venom Anim Toxins. 2001.
9. Oliveira ACP, Shinobu CS, Longhini R, Franco SL, Svidzinski TIE. Antifungal activity of propolis extract against yeasts isolated from onychomycosis. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2006.
10. Santos MJ, Vianna LAC, Gamba MA. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. Acta Paul Enferm. 2007.
11. Guimarães, Heloísa Cristina Quatrini Carvalho Passos et al. Evidências científicas sobre as úlceras de pernas como sequela da hanseníase. Acta Paulista de Enfermagem. V. 32, n. 5 , pp. 564-570, 2019.
12. Oliveira, b. G. R. B.; castro, j. B. A., andrade, n. C., Técnicas utilizadas na aferição de feridas e avaliação do processo cicatricial. Saúde Coletiva, v. 2, n. 6, 2005.

13. BESERRA, F.P. et al. Artepillin C as an outstanding phenolic compound of Brazilian green propolis for disease treatment: A review on pharmacological aspects. *Phytother Res.* Sep 15. 2020.
14. Pereira, Sandra Valéria Martins et al. Avaliação da Hanseníase: relato de experiência de acadêmicos de enfermagem. *Revista Brasileira de Enfermagem.* v. 61, pp. 774-780, 2008.
15. Foresto, J. S., et al. Adesão à terapêutica antirretroviral de pessoas vivendo com HIV/aids em um município do interior paulista. *Revista Gaúcha de Enfermagem,* v. 38, n. 1, 2017.
16. Sforcin JM, Fernandes Júnior A, Lopes CAM, Funari SRC, Bankova V. Seasonal effect of brazilian propolis on *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *J Venom Anim Toxins.* 2001
17. Paixão, D.R. et al. Efeitos da própolis na proliferação de fibroblastos em lesões cutâneas de ratos. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.,* v.35, n.3, p.413-417, 2014.
18. Pereira filho, j.s.; bicalho, l.; silva, d.a. Uso de própolis associada a outros componentes no tratamento de feridas oncológicas após excisão. *Acta Biomed. Bras.,* v. 3, n. 2, p. 15-25, 2012.
19. Martinotti,s.; ranzato,e. Propolis: a new frontier for wound healing? *Burns & Trauma,* v.3, n. 9, p. 2-7, 2015.
20. Olczyk, P. et al. Propolis Modifies Collagen Types I and III Accumulation in the Matrix of Burnt Tissue. *Evid.Based Complement.Alternat. Med.* Article ID 423809, p. 1-10, 2013.
21. Sung YH, Park KH. Factors affecting the healing of pressure ulcers in a Korean acute care hospital. *J Wound Ostomy Continence Nurs.* 2011.
22. Salomé GM, Maria de Souza Pellegrino D, Blanes L, Ferreira LM. Self-esteem in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *J Tissue Viability.* 2011.
23. George-Saintilus E, Tommasulo B, Cal CE, Hussain R, Mathew N, Dlugacz Y, et al. Pressure ulcer PUSH score and traditional nursing assessment in nursing home residents: do they correlate? *J Am Med Dir Assoc.* 2009
24. Hon J, Lagden K, McLaren AM, O'Sullivan D, Orr L, Houghton PE, et al. A prospective, multicenter study to validate use of the PUSH in patients with diabetic, venous, and pressure ulcers. *Ostomy Wound Manage.* 2010.

25. Côrtes SMS, Alvarez RRA. Avaliação da cicatrização estimulada por aceleradores em pacientes adultos com hanseníase, portadores de úlcera plantares. Rev Nursing. 2011.
26. Silva, a. P. R.; Soares, A. P. S.; Pessanha, C. Da s.; Roza, C. M.; tavares, I. S.; Silva, d. De m.; cardoso, m. M.; palermo, t. A.; dos santos, c. M.; figueiredo silva, a. T. M. Uso terapêutico da pomada de própolis em diferentes feridas crônicas. Biológicas & saúde, v. 7, n. 24, 5 jul. 2017.
27. Santos, m. J.; vianna, I. A. C.; gamba, m. A. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. Acta Paul Enferm., v. 20, n. 2, p. 199-204, 2007.
28. Abreu, a. M. Et al. Effect of Topical Application of Different Substances on Fibroplasia in Cutaneous Surgical Wounds. International Scholarly Research Network: Dermatology, Diamantina, v. 2012. Fev. 2012.
29. KRÓL, W. Propolis: Properties, Application, and Its Potential. Evidence-Based, Complementary and Alternative Medicine. Oct. 2013.
30. Fazio MJ, Zitelli JA, Goslen JB. Cicatrização de feridas. In: Coleman III WP, Hanke CW, Alt TH, Asken S. Cirurgia Cosmética - Princípios e Técnicas. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2000.

4. CONCLUSÃO

Conclui-se que a utilização da pomada própolis é segura e favoreceu o reparo tecidual, evidenciado pela diminuição da área da lesão, formação de um tecido de granulação mais revitalizado e diminuição do exsudato inflamatório. Foi observado que a pomada teve sua melhor atividade durante a fase inicial do tratamento, que corresponde às fases inflamatória e proliferativa do processo cicatricial. Os dados de quantificação das citocinas presentes no exsudato dos pacientes no início e após 3 semanas de administração da pomada poderão elucidar em qual fase ela atua. Sendo assim, se faz necessário um estudo com um maior número de participantes e uma amostra mais homogênea, para se ter maiores características da evolução do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. TALHARI, C.; TALHARI S. PENNA, G. O. GONÇALVES H. S. OLIVEIRA, M. L. W. Hanseníase. 5a edição. Manaus, 2015.
2. SILVA, J. S. R. et al. Variáveis clínicas associadas ao grau de incapacidade física na hanseníase. *Revista Cuidarte*, v. 10, n. 1, 2019.
3. GOULART, I. M. B., P, G. OLIVEIRA C, G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* [online]. 2002
4. EIDT, L. M. Breve história da hanseníase: sua expansão do mundo para as Américas, o Brasil e o Rio Grande do Sul e sua trajetória na saúde pública brasileira. *Saúde e Sociedade* [online]. 2004.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de Hanseníase. Brasília, 2022.
6. MOURA, A.D.A.; ALBUQUERQUE, E.R.O.; CHAVES, E.S.; SOUZA, A.R.; LIMA, G.G.; CHAVES, C.S. Perfil dos portadores de hanseníase de um centro de referência de um estado brasileiro. *Rev enferm UERJ*, Rio de Janeiro; 24(6): e 9625, 2016.
7. BANDEIRA, R. A. Prevalência de hanseníase na macrorregião de Palmas, Estado do Tocantins, em 2009. 69 f., 2010. Universidade de Brasília, 2010.
8. BARBIERI, C. L. A.; MARQUES H. H. de S. Hanseníase em crianças e adolescentes: revisão bibliográfica e situação atual no Brasil. *Pediatria*, São Paulo, nº 31, v.4, p281-90, 2009.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional – Brasília, Ministério da Saúde, 2016.
10. HASTINGS RC. *Leprosy*. Churchill Livingstone, Singapore, 1994.
11. LIU, H.; ZHANG, A. I. F. Discovery of six new susceptibility loci and analysis of pleiotropic effects in leprosy. *Nature Genetics* 47, 267–271, 2015.
12. TALHARI S, Neves RG. *Dermatologia tropical Hanseníase*. Gráfica Tropical, Manaus, 1997.

13. PARDILO, E. F. FARJADO, T. T. ABALOS R. M. SCOLLARD, D. GELBER, R. H. Methods for the classification of Leprosy for Treatment Purposes. *Clinical Infectious Diseases*; 44(8): 1096- 1099, 2007.
14. WENDLER, S. A. et al. Perfil epidemiológico dos indivíduos com grau dois de incapacidade física nos casos novos de hanseníase, durante 10 anos, em Guarapuava-PR. *Revi. de Saúde Pública do Paraná*, v. 1, n. 2, p. 90-100, 2018.
15. PÊGO, A. F. F. et al. Hanseníase: correlação entre o número de lesões hansênicas, nervos afetados e o diagnóstico precoce no estado de Minas Gerais. *Rev. Eletrônica Acervo Saúde*, v. 12, n. 9, p. 2188-2188, 2020.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Guia prático sobre a Hanseníase. Brasília, 2017.
17. ARAÚJO, Marcelo Grossi. Hanseníase no Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical [online]* v. 36, n. 3, pp. 373-382, 2003.
18. SOARES SC, Cursi IB, Campos EM, Andrade FF, Carvalho MTF et al. Úlceras de perna: tratamento e cicatrização. *Revista Médica Oficial do Hospital Universitário da UFJF*, 2004.
19. GOMES, F.G; FRADE, M.A.C; FOSS, N.T. Úlceras cutâneas na hanseníase: perfil clínicoepidemiológico dos pacientes. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 82, n. 5, p. 433-437, set. 2007.
20. VIJAYAN, J. WILDER-SMITH, E. P. Neurological manifestations of leprosy. In Scollard DM, Gillis TP (ed), *International textbook of leprosy*, 2016.
21. CHAUHAN VS, Pandey SS, Shukla VK. Management of plantar ulcers in hansen's disease. *Int J Low Extrem Wounds*; 2:164-7, 2003.
22. GUIMARÃES, Heloísa Cristina Quatrini Carvalho Passos et al. Evidências científicas sobre as úlceras de pernas como sequela da hanseníase. *Acta Paulista de Enfermagem*. v. 32, n. 5 , pp. 564-570, 2019.
23. SANTOS, V.L.C.G.; Avanços tecnológicos no tratamento de feridas e algumas aplicações em domicílio. In: Duarte YAO, Diogo MJD. *Atendimento domiciliar: um enfoque gerontológico*. São Paulo: Atheneu; p.265-306, 2000.
24. PARIZOTTO GGNA, *Fisiopatologia da Reparação Cutânea: Atuação da Fisioterapia*. REV BRAS. Fisiot v 3, n 1. 1998.
25. ROBBINS & COTRAN, *PATOLOGIA - Bases Patológicas das Doenças*, 8ª Edição, Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
26. BANYARD, DA et al. Regenerative biomaterials: a review. *Plast Reconstr Surg*, 135:1740-8, 2015.

27. GERALDO, B. F. Bogliolo - Patologia Geral. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018.
28. ISAAC, C.; LADEIRA, P.; RÊGO, F.; ALDUNATE, J.; FERREIRA, M. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. *Revista de Medicina*, v. 89, n. 3-4, p. 125-131, 19 dez. 2010.
29. MONTENEGRO M.R. & FRANCO M., Patologia. Processos Gerais, 5ª edição, Atheneu, São Paulo, 2010.
30. CLARK, Richard AF. Wound repair. In: *Kumar: Robbins, Cotran. Pathologic Basis of Disease*. 7.ed. [sl]: Saunders, p. 112, 2005.
31. FISCHER, G. et al. IMUNOMODULAÇÃO PELA PRÓPOLIS. *Arquivos do Instituto Biológico [online]*. 2008.
32. PARK, Y. K.; Alencar, S. M.; Aguiar, C. L.; *J. Agric. Food Chem.* 2002, 50, 2502; Silva-Carvalho, R.; Baltazar, F.; Almeida-Aguiar, C.; *Evidence-Based Complementary Altern. Med.* 2015.
33. PARK YK, Ikegaki M, Abreu JAS, Alcici NMF. Estudo da preparação dos extratos de própolis e suas aplicações. *Ciênc Tecnol Aliment*; 18(3):313-8, 1998.
34. BARBOSA, Maria Helena et al. Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. *Acta Paulista de Enfermagem*. v. 22, n. 3 , pp. 318-322, 2009.
35. CARVALHO, P. S. P.; TAGLIAVINI, D. G.; TAGLIAVINI, R. L. - Cicatrização cutânea após aplicação tópica de creme de Calêndula e da associação de Confrei, Própolis e Mel em feridas infectadas. Estudo clínico e histológico em ratos. *Rev. ciênc. bioméd.* São Paulo. 1991.
36. BATISTA, E.K.F. et al. Influência da própolis sobre os perfis leucocitário e proteico de camundongos e tempo de fechamento de feridas excisionais limpas e infectadas por *Staphylococcus aureus* *Rev. Bras. Pl. Med.*,v. 17, n. 3, p. 413-419, 2015.
37. ZHANG, J.; Cao, X.; Ping, S.; Wang, K.; Shi, J.; Zhang, C.; Zheng, H.; Hu, F.; *Evidence-Based Complementary Altern. Med.* 2015.
38. ARVOUET-GRAND. A, Vennat B, Pourrat A, Legret P. Standardization of propolis extract and identification of principal constituents. *J Pharm Belg* 49: 462-468, 1994.
39. LUSTOSA, Sarah R. et al. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. *Revista Brasileira de Farmacognosia* . v. 18, n. 3 , pp. 447-454, 2008.

ANEXO

Carta de aceite do comitê de ética e pesquisa do estudo presente no capítulo 2.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO IN VITRO DA PRÓPOLIS VERDE NA PROLIFERAÇÃO E MIGRAÇÃO CELULAR E AVALIAÇÃO CLÍNICA DA SUA ATIVIDADE CICATRIZANTE EM PACIENTES COM ÚLCERAS EM MEMBROS INFERIORES DECORRENTES DA HANSENÍASE

Pesquisador: CRISTIANO DA ROSA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 48002021.0.0000.5514

Instituição Proponente: Universidade São Francisco-SP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.827.569

Apresentação do Projeto:

Este trabalho tem como objetivo investigar o efeito da própolis verde na cicatrização de úlceras em membros inferiores em pacientes com sequelas da hanseníase, realizando um estudo clínico, randomizado, cego e controlado por placebo para avaliação da eficácia do produto investigacional pomada de própolis Humanitas em participantes da pesquisa que tenham úlcera em membros inferiores decorrentes da hanseníase. A parte clínica deste estudo será realizada nas dependências do ambulatório de tratamento de feridas/curativos da Associação Filantrópica Humanitas localizada em São Jerônimo da Serra no estado do Paraná. O produto investigacional (pomada de Própolis Humanitas), está devidamente registrado no Ministério da Agricultura sob o SIF nº 3688. O estudo contará com 40 participantes de pesquisa, que serão randomizados, contemplando uma proporção 1:1 (20:20 participantes, nos grupos Teste e Placebo, respectivamente, sendo denominados em G1 e G2). O estudo terá duração de 61 dias, sendo 60 dias de tratamento da lesão, sendo o 61º dia destinado à avaliação final. Tanto em G1 quanto em G2 os participantes da pesquisa serão acompanhados por avaliações semanais no local do estudo, totalizando 8 (oito) avaliações. Para análise da evolução do quadro, será realizada a coleta/análise do exsudato, análise morfológica da lesão pela técnica de decalque, por fotografia, bem como pela mensuração por paquímetro. Enquanto estudo in vitro irá analisar a ação da própolis verde no cultivo celular de

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 12.916-900
UF: SP **Município:** BRAGANCA PAULISTA
Telefone: (11)2454-8302 **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.827.569

queratinócitos, no ensaio de citotoxicidade/proliferação celular, bem como, no ensaio de migração celular (Scratch assay).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Investigar o efeito da própolis verde na cicatrização de úlceras em membros inferiores em pacientes com sequelas da hanseníase.

Objetivos secundários: Avaliar a citotoxicidade in vitro do extrato de própolis verde em queratinócitos e fibroblastos; Investigar o efeito do extrato de própolis verde na proliferação e na migração de queratinócitos e fibroblastos in vitro; Quantificar citocinas pró e anti-inflamatórias presentes no exsudato das úlceras localizadas em membros inferiores de pacientes com sequelas da hanseníase tratados com pomada contendo ou não o extrato de própolis verde; Investigar o papel da própolis verde na fase inflamatória do processo cicatricial in vivo; Fotografar as úlceras destes pacientes semanalmente para acompanhamento da evolução do tratamento; Mensurar as feridas com paquímetro, bem como pela técnica de decalque, a fim de prever o potencial cicatrizante da própolis verde nas úlceras localizadas em membros inferiores destes pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Todos os produtos a serem avaliados neste estudo foram atestados por seus fabricantes como sendo seguros para o uso a que se destinam. Entretanto, em virtude das características individuais, poderão ocorrer reações não esperadas, tais como: alergias, coceira e/ou vermelhidão. Todos os cuidados para reduzir, controlar e/ou eliminar estes riscos serão tomados e o participante de pesquisa será constantemente monitorado(a) pelos profissionais da saúde do ambulatório (local do estudo), que farão o atendimento no caso de qualquer ocorrência. Durante a aplicação da ficha de avaliação o participante de pesquisa poderá apresentar algum desconforto emocional. Porém, isso não é o esperado.

Benefícios: Com a participação nesta pesquisa os participantes contribuirão para que esse produto seja analisado e que o seu potencial de cicatrização seja investigado, bem como os participantes poderão se beneficiar com a evolução do tratamento de suas úlceras cutâneas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os dados dos experimentos in vitro serão expressos como a média \pm erro padrão e analisados pelo teste ANOVA, seguido do pós-teste Bonferroni para comparação múltipla das médias. Os dados do estudo serão registrados em documento-fonte do participante de pesquisa, podendo

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 12.916-900
UF: SP **Município:** BRAGANCA PAULISTA
Telefone: (11)2454-8302 **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.827.569

este ser eletrônico ou físico. Os dados inerentes à pesquisa serão tabelados e enviados ao estatístico responsável. As características demográficas, história médica e comorbidades, tratamentos prévios e concomitantes reportados durante a visita de triagem/seleção serão sumarizados e irão considerar os participantes que receberam pelo menos uma dose dos produtos sob investigação (Teste ou Placebo). As análises primária e secundária serão baseadas em uma população com intenção de tratar (ITT), composta portodos os participantes que receberem pelo menos uma dose da medicação do estudo. Na comparação entre os grupos G1 e G2 usaremos o Teste t para amostras independentes. Todo e qualquer desvio do plano estatístico original será descrito e justificado no relatório final do estudo, quando apropriado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Recomendações:

Vide "Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram observados óbices éticos.

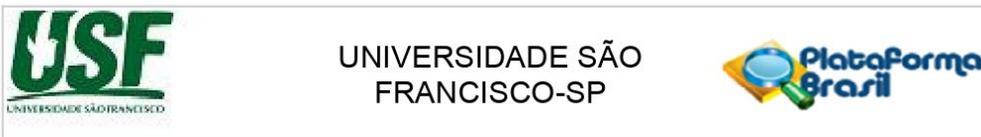
Considerações Finais a critério do CEP:

APÓS DISCUSSÃO EM REUNIÃO Ad Referendum DO DIA 05/07/2021, O COLEGIADO DELIBEROU PELA APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISAS. SENDO OBRIGATÓRIO O ENVIO DE RELATÓRIOS DE SEIS EM SEIS MESES E APÓS A CONCLUSÃO DO PROJETO É OBRIGATÓRIO O ENVIO DO RELATÓRIO FINAL PARA ENCERRAMENTO DO PROJETO.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1773049.pdf	01/07/2021 14:32:51		Aceito
Outros	Carta_resposta.pdf	01/07/2021 14:31:59	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Outros	Informacao_sobre_deslocamento_do_paciente.pdf	01/07/2021 14:29:36	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA_versao2.pdf	01/07/2021 14:28:26	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_BROCHURA_versao2.pdf	01/07/2021 14:27:36	CRISTIANO DA ROSA	Aceito

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 12.916-900
UF: SP **Município:** BRAGANCA PAULISTA
Telefone: (11)2454-8302 **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br



Continuação do Parecer: 4.827.569

Outros	Equipe_do_Projeto_Propolis_Hansenias e.pdf	11/06/2021 17:01:29	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	11/06/2021 15:09:36	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Outros	TERMO_DE_CONFIDENCIALIDADE.pdf	10/06/2021 21:42:47	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_brochura.pdf	10/06/2021 21:04:02	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Outros	TERMO_DE_AUTORIZACAO_DE_USO DE IMAGEM.pdf	10/06/2021 21:02:28	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Outros	Formula_do_produto_investigacional.pdf	10/06/2021 21:01:34	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Outros	Formula_do_produto_controle_placebo.pdf	10/06/2021 21:00:44	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Folha de Rosto	folhaDeRosto_assinada.pdf	10/06/2021 20:59:19	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Outros	FICHA_DE_AVALIACAO.pdf	10/06/2021 20:58:32	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Outros	ESCALA_PUSH.pdf	10/06/2021 20:55:34	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Outros	Carta_qualidade_tecnica_do_produto_investigacional.pdf	10/06/2021 20:53:45	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_de_autorizacao_Humanitas.pdf	10/06/2021 20:37:03	CRISTIANO DA ROSA	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.pdf	10/06/2021 20:33:01	CRISTIANO DA ROSA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRAGANCA PAULISTA, 05 de Julho de 2021

Assinado por:
CARLOS EDUARDO PULZ ARAUJO
(Coordenador(a))

Endereço: Av. São Francisco de Assis, 218, sala 35, prédio central
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 12.916-900
UF: SP **Município:** BRAGANCA PAULISTA
Telefone: (11)2454-8302 **E-mail:** comiteetica@usf.edu.br