



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA**

JULIANA HOCSIS BRAGA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE PÓ PARA OSTOMIA À BASE DE
PRÓPOLIS**

**BRASÍLIA – DF
JUL/2018**



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA**

JULIANA HOCSIS BRAGA

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE PÓ PARA OSTOMIA À BASE DE PRÓPOLIS

Parte manuscrita do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Farmacia da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília como requisito parcial pra obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto.

**BRASÍLIA – DF
JUL/2018**

HH686a Hocsis Braga, Juliana
AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE PÓ PARA OSTOMIA À BASE DE
PRÓPOLIS / Juliana Hocsis Braga; orientador Livia Cristina
Lira de Sá Barreto. -- Brasília, 2018.
34 p.

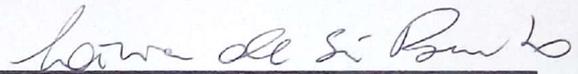
Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de
Brasília, 2018.

1. Própolis. 2. Estomas. 3. Hidrocolóides. 4. Spray Dryer.
5. Antioxidantes. I. Cristina Lira de Sá Barreto, Livia,
orient. II. Título.

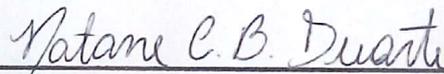
JULIANA HOCSIS BRAGA

AValiação DA QUALIDADE DE Pó PARA OSTOMIA À BASE DE PRÓPOLIS

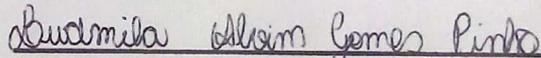
COMISSÃO EXAMINADORA:



Prof. Dra. Lívia Cristina de Sá Barreto
Presidente da Banca



Msc. Natane Castelo Branco Duarte
Examinadora



Msc. Ludmila Alvim Gomes Pinho
Examinadora

Agradecimentos

Sou grata a minha família pelo apoio e compreensão durante todos esses anos de graduação, principalmente aos meus pais Verônica Hocsis Braga e José Geraldo Ribeiro Braga.

À minha família de Brasília, tios e primos que me acolheram e me apoiaram na decisão de cursar farmácia desde o início.

À minha irmã Denise por suportar momentos de crise e dividir momentos de felicidade e conquistas.

À minha avó Júlia Konc, por ter me mostrado desde o início da minha mudança a melhor sensação que se pode existir na vida, a de se ter um refúgio nos momentos de crise e ter sua falta sentida, obrigada por todo carinho e compreensão de uma vida inteira.

Aos meus amigos de curso e profissão.

Aos amigos que conheci durante minha passagem por Brasília, principalmente ao Bruno Vilas Boas, Luíza Sant'Anna, Bruna Urueña, Thaís Urueña, Eduarda Leão, Leylanne Alencar, Lucas Rocha, Laura Teixeira, Ivan Prado, Ana Flávia Reis, Bruna Lepesqueur, Jéssica Larissa, Gustavo Pereira, Michelly Fontoura, Lucas Campos, Ana Laura Botelho, Fernando Ricardo, Silvino Chaves e Jadson Ramos, que atrapalharam muito no desenvolvimento e conclusão desta pesquisa, entretanto ajudaram a manter minha sanidade mental durante os momentos difíceis da vida pessoal e acadêmica, espero que apesar da distância essa amizade se mantenha.

À doutoranda do LTMAC – FS/UnB, Ludmila Alvim, por ter sido meu braço direito e cérebro nos momentos de condução de experimentos e desenvolvimento geral deste trabalho, obrigada por me acompanhar e me ensinar.

Aos amigos de São Paulo por estarem presente mesmo durante minha ausência, apoiando minhas decisões e me acolhendo com carinho durante minhas idas e vindas.

Aos amigos e incríveis profissionais que tive a honra de conhecer durante meu estágio na CETER/ANVISA por terem me ajudado a descobrir a paixão pelo meu trabalho e acrescentado de forma tão singular na minha vida profissional.

À minha orientadora Lívia pela oportunidade do desenvolvimento desse

projeto e toda ajuda e a professora Eliana Gris pela ajuda no desenvolvimento da parte experimental desse trabalho.

Ao LTMAC – FS/ UnB e seus colaboradores por ceder todo material e espaço físico necessário.

Às empresas Mel do Sol e Evonik pela doação dos insumos necessários para composição do curativo elaborado no presente estudo.

Lista de Figuras

- Figura 1.** Estrutura química da Carboximetilcelulose (CMC).....13
- Figura 2.** Estrutura de película curativa adesiva de hidrocolóide.....14
- Figura 3.** Curva de inibição do radical livre DPPH pelo padrão de Trolox.....23
- Figura 4.** Ilustração da comparação da concentração equivalente em Trolox (mM) entre as amostras: própolis *in natura*, extrato comercial de própolis verde (mínimo 11% de extrato seco) Mel do Sol e curativo produzido com extrato de própolis verde comercial utilizando a tecnologia de *Spray Dryer*.....28

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Principais produtos em pó para ostomizados e sua composição de acordo com a bula de cada produto..... 15
- Tabela 2.** Teste de sólidos solúveis - TSS (% p/ p) (%) realizado com soluções hidroalcoólicas da propolis *in natura* e extrato comercial de própolis verde (Mel do Sol)25
- Tabela 3.** Testes fitoquímicos qualitativos para a determinação de alcalóides, antraquinonas, triterpenos e alcalóides.....26
- Tabela 4.** Resultados em triplicada das absorvâncias obtidas na diluição 1:150 das amostras estudadas e seu percentual de inibição.....27
- Tabela 5.** Valores obtidos na Análise de Variância (ANOVA) em teste que estudou a própolis *in natura*, extrato alcoólico de própolis e o curativo produzido por Spray Dryer.....28

Sumário

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	9
1.1. Introdução.....	9
1.2. Própolis.....	10
1.3. Análises Fitoquímicas.....	11
1.4. Carboximetilcelulose (CMC)	12
1.5. Curativos Hidrocolóides: cremes, pastas e pós	13
1.5.1. Cremes.....	14
1.5.2. Pastas	15
1.5.3. Pós	15
1.6. <i>Spray Dryer</i>	16
2. Objetivos.....	16
2.1. Objetivos Específicos.....	16
3. Justificativa	17
4. Avaliação da qualidade de pó para ostomia à base de própolis	18
4.1. Resumo	18
4.2. Introdução.....	20
4.3. Materiais	21
4.4. Metodologia	20
4.5. Resultados e Discussão	24
4.6. Conclusão.....	29
4.7. Referências.....	30

1. Revisão Bibliográfica:

1.1.Introdução:

Frequentemente realizada em cirurgias emergenciais, a abertura de pequenos orifícios na porção dos tratos digestivo, urinário ou respiratório, são comumente chamados de estomas (MAURICIO *et al.*, 2017). De acordo com a Associação Brasileira de Ostomizados (ABRASO), a abertura desses estomas podem ser de três principais tipos: colostomia, ou abertura no cólon; ileostomia, que comunica o intestino delgado com o meio exterior e urostomias, realizadas com o intuito de desviar o curso da urina. Sua principal função é a criação de um canal temporário ou definitivo com o meio externo e proporcionar a eliminação de secreções, dejetos, fezes, gases e urina (GEMELLI e ZAGO, 2002)

Diversas são as causas que podem acarretar na necessidade de uma ostomia, sendo as mais frequentes: neoplasias malignas de reto e sigmóide e colorretal, trauma abdominal, tumores, doenças congênitas e inflamatórias e úlceras de pressão que necessitam de desvio de trânsito intestinal (GEMELLI e ZAGO, 2002; SANTOS *et al.*, 2007). O paciente ostomizado requer um cuidado especial, uma vez que podem surgir variadas complicações incluindo retração, prolapso, estenose e inflamações e infecções na mucosa ao redor da lesão (SANTOS, 1994).

Bandagem ou coberturas, cremes, aerossóis (*sprays*), pastas e pós são alternativas criadas pela indústria farmacêutica como forma de proteção da lesão e seus possíveis agravamentos (HENDREN *et al.*, 2015 e BURCH, 2011). Um dos tratamentos mais aceitáveis são os pós para ostomia à base de carboximetilcelulose, goma guar e goma xantana, que, segundo a bula de seus fabricantes, auxilia na prevenção de dermatites e irritações e, assim como os curativos, absorvem exsudatos e secreções.

A produção de pós farmacêuticos é relativamente simples e pode incluir, basicamente, os processos de cominuição, mistura e envase. Entretanto, há tecnologias que permitem a elaboração de pós com características diferenciadas, como maior estabilidade, liberação modificada do ativo, alterações na porosidade e melhor fluxo (RIGO *et al.*, 2014; OLIVEIRA e PETROVICK, 2010).

Entre as tecnologias de elaboração de pós farmacêuticos, o *spray-drying*, permite a obtenção de partículas esféricas ou quase esféricas devido a secagem, quase que instantânea, das gotículas de uma dispersão ou solução do sólido. A temperatura de secagem costuma ser elevada, mas a rapidez do processo garante a estabilidade dos materiais (RIGO et al, 2014). Exemplo disso foi verificado no trabalho de da Silva *et al* (2011), que avaliou a influência de diferentes temperaturas de secagem (80, 100 e 120°C) sobre o conteúdo de compostos fenólicos presentes na própolis.

1.2.Própolis

É uma resina produzida por abelhas a partir de diferentes sítios de plantas, folhagens e árvores em conjunto com sua própria secreção salivar com exclusivo propósito de proteger sua colmeia contra fissuras e, conseqüentemente, do ingresso de insetos invasores (MOREIRA, 1968; DE-MELO et. al., 2014; BANKOVA, 2005).

Sua composição, assim como sua coloração, é diretamente dependente de variáveis como a época, a espécie de abelha e dos locais de coleta e produção, todavia, sabe-se que no geral é integrado de resinas e bálsamos, ceras, óleos essenciais, vitaminas e diversos microelementos essenciais (LUSTOSA *et al.*, 2008), enquanto suas colorações se apresentam desde a marrom esverdeada e verde, passando pelas cores castanha, amarela e marrom avermelhado até a vermelha (EMBRAPA, 2015).

Sua constituição rica em flavonóides, compostos fenólicos (BURIOL *et al.*, 2009; COUTINHO, MUZITANO e COSTA, 2009), ácidos graxos, alcoóis, aminoácidos, vitaminas e minerais a conferem diversas atividades biológicas já comprovadas, sendo algumas delas: antioxidante, antibacteriana, antifúngica, antiinflamatória e antiviral (PEREIRA *et al.*, 2008; COUTINHO, MUZITANO e COSTA, 2009; BARBOSA *et al.*, 2009), tornando-a uma aliada a diversos processos terapêuticos e agindo também como um adjuvante em alguns tratamentos. Sendo assim, tem sido amplamente utilizada no mercado farmacêutico e cosmético, principalmente em forma de extrato alcoólico, obtida com álcool de cereais a 70% v/v (BURIOL *et al.*, 2009), mas também na elaboração de cápsulas, pós, pomadas, xaropes e soluções devido sua tolerabilidade e estabilidade nos processos de

produção (TAVARES *et al.*, 2006; SANTOS *et al.*, 2007; LUSTOSA *et al.* 2008).

Capaz de reparar lesões cutâneas e teciduais, estudos como o de Barbosa *et al.*, 2009, que buscou avaliar trinta e oito estudos, sendo estes, clínicos em humanos e experimentais em animais, constatam que o extrato alcoólico da própolis quando em concentrações a 30% é capaz de diminuir microrganismos, e quando em soluções alcoólicas de 10% e 30% atuam na regeneração tecidual devido à sua atuação anti-inflamatória (BARBOSA *et al.*, 2009). Suas atividades cicatrizante e anti-inflamatória são diretamente ligadas à quantidade de flavonóides presentes (PARK *et al.*, 1998; BARBOSA *et al.*, 2009; LUSTOSA *et al.*, 2008), estes, responsáveis pela inibição da liberação de mediadores inflamatórios como o ácido araquidônico e supressão da COX-1 e COX-2 (BORRELLI *et al.*, 2002).

1.3. Análises Fitoquímicas:

Compostos fenólicos são produtos originados do metabolismo de diversas plantas (SARTORI, 2014), e abrangem substâncias mais conhecidas como taninos, cumarinas, flavonóides, ácidos fenólicos, entre outras (VERMERRIS & NICHOLSON, 2006).

Atualmente são amplamente estudados por apresentarem uma variedade de benefícios ao organismo humano por terem ação antimicrobiana e antioxidante (ROSSA, 2013). Substâncias com capacidade antioxidante têm sido consideradas adjuvantes na prevenção de doenças autoimunes e determinados tipos de câncer por possuírem um efeito protetor repondo os componentes da membrana celular que são naturalmente autoxidados e podem entrar em desequilíbrio em casos de estresse oxidativo (MELO *et al.*; 2006). Diversos são os protocolos e métodos criados que propõe a quantificação ou identificação desses em plantas e outros derivados naturais.

O Método DPPH se baseia na eliminação do radical livre estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) que visa medir a capacidade antioxidante de uma determinada amostra. Criado em 1958 por Blois e posteriormente modificado no ano de 1995, por Brand-Williams; Cuverlier; Berset, com o intuito de simplificar sua interpretação apenas medindo uma concentração eficaz que inibe 50% da concentração inicial do DPPH na amostra (IC₅₀). Quanto menor o valor do EC₅₀, menor terá sido o valor do

extrato utilizado para reduzir o radical DPPH• e maior a sua atividade antioxidante (ORLANDA, J.F. F*1; VALE V.V.2, 2015)

O antioxidante da amostra reage com o radical DPPH e o converte em sua forma mais reduzida por doação de hidrogênio ou transferência de elétrons; sua reação inicial possui uma coloração violeta que se transforma em amarelo pálido ou em violeta claro - essa mudança de cor indica a capacidade do antioxidante em sequestrar o radical (OLIVEIRA, 2015; MELO *et al.* 2006).

Por outro lado, o teor de fenóis presente pode ser determinado utilizando o método colorimétrico de acordo com o procedimento de Folin-Ciocalteu (SINGLETON; ROSSI JÚNIOR, 1965), pelo qual é possível observar que o reagente é reduzido pelos compostos fenólicos da amostra culminando em uma amostra de coloração azulada.

1.4. Carboximetilcelulose (CMC)

A carboximetilcelulose (CMC) é um polímero natural, insolúvel em água e obtido a partir de celulose (NOBREGA e AMORIM, 2015). É utilizado na indústria farmacêutica como um excipiente aglutinante e incrementador da viscosidade, e, em sólidos, como agente desintegrante (VILLANOVA, OREFICE e CUNHA, 2010).

Suas características físico-químicas e aplicações dependem de fatores como o grau médio de substituição (DS) e grau médio de polimerização (DP), viscosidade e grau de pureza. O DS é o número médio de grupos carboximetílicos substituídos por unidade monomérica e se correlaciona diretamente com a solubilidade do polímero, sendo que, DS maiores que 0,45 conferem a característica de um CMC solúvel em água, e quanto maior, sendo diretamente proporcional a solubilidade e viscosidade, enquanto o DP, diz respeito ao número médio de unidades monoméricas da cadeia do polímero, atuando no peso molecular e viscosidade, tendo uma relação diretamente proporcional em ambos (NOBREGA e AMORIM, 2015).

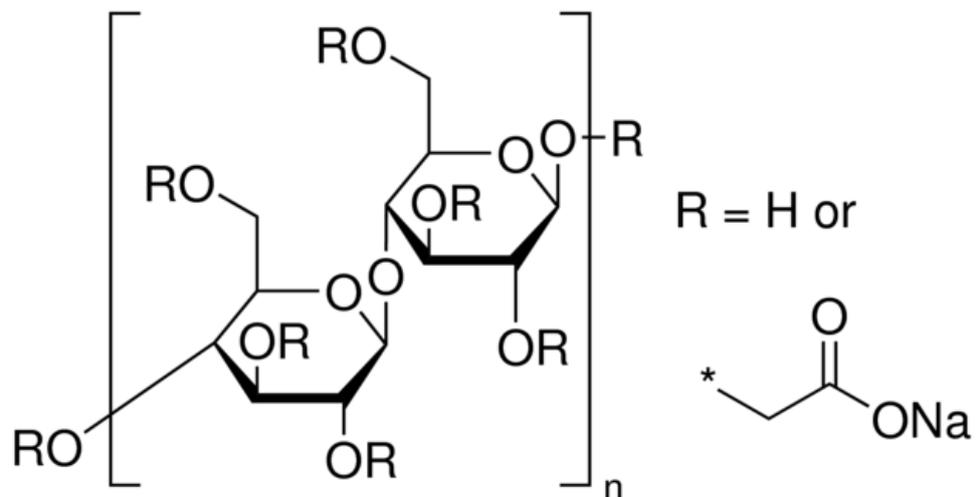


Figura 1: Estrutura química da Carboximetilcelulose (CMC) *Fonte:*
Sigma-Aldrich

1.5. Curativos Hidrocolóides: cremes, pastas e pós.

Há vários modelos de bandagens curativas disponíveis no mercado contendo hidrocolóides. Entretanto, todos eles apresentam duas camadas principais, uma camada mais externa composta por espuma de poliuretano ou poliisobutileno e, em sua face interna, outra camada composta de hidrocolóides como a gelatina, pectina e/ou carboximetilcelulose (*cf.* Figura 1) (FRANCO e GONÇALVES, 2008). Foram criados na década de 1960 para o tratamento exclusivo de estomas e são empregados principalmente no tratamento de lesões e feridas por proporcionarem um ambiente adequado de tensão de O₂ reduzida e manter uma superfície limpa semipermeável ou impermeável, além da temperatura adequada e do estímulo a mitose celular (HEYNEMAN *et al.*, 2008; PINHEIRO e BORGES e DONOSO, 2013). Sua composição hidrofílica permite absorver exsudatos em volumes pequenos e o transformam em um gel (PINHEIRO e BORGES e DONOSO, 2013; COCKBILL e TURNER, 2007)

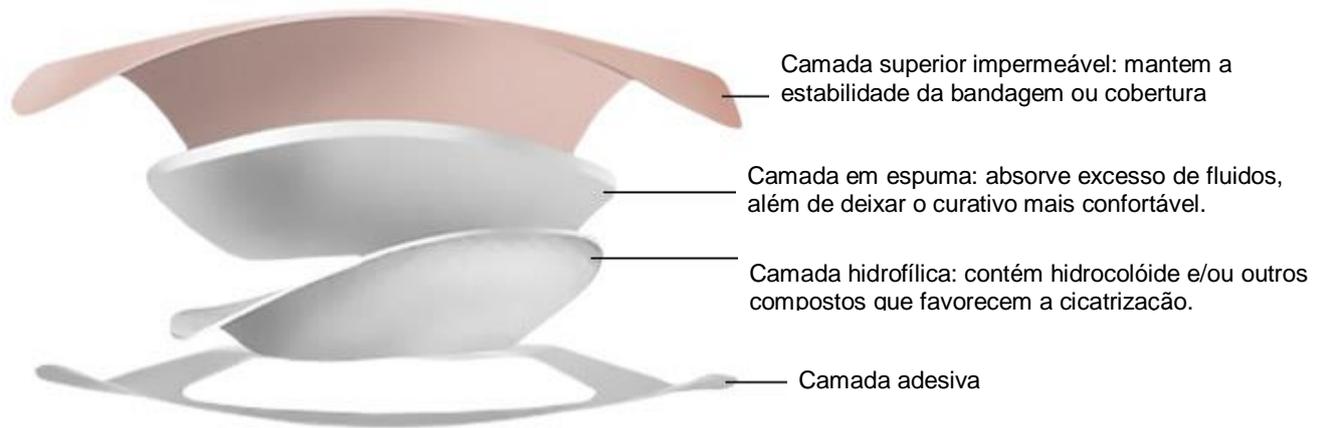


Figura 2. Estrutura de película curativa adesiva de hidrocolóide. *Fonte:* adaptado de Aquacel (<http://www.aquacel.pl/>).

São frequentemente utilizados em práticas de enfermagem e mais efetivos quando comparados a curativos de gaze, como mostrou o estudo de Heyneman *et al.*, 2008; enquanto em metanálise Pinheiro *et al.*, 2013 concluiu que, ao ser comparado aos curativos tradicionais, o hidrocolóide apresentou resultados distintos em estudos de lesões por cirurgias abdominais e neurológicas, um resultado indiferente sobre a superioridade do curativo e outro o mostrando como muito superior, onde também constata que esta alternativa apresenta um melhor custo benefício para o paciente.

1.5.1. Curativo hidrocolóide: cremes

Os curativos em creme são utilizados como protetores da mucosa exposta e para prover umidade à pele ressecada, diminuindo assim o risco de possíveis ferimentos.

Devem ser utilizados com cautela e em quantidades adequadas para que não haja comprometimento da adesão da bolsa de colostomia. Por serem oleosos e dificultarem o uso da bolsa, são menos utilizados (BURCH, J. 2011).

1.5.2. Curativo hidrocolóide: pastas

As pastas hidrocolóides também fazem parte de uma gama aceitável de tratamentos, são adotadas devido ao fácil manuseio e aplicação, porém, podem ser causadoras de dermatite peristomal e dermatite alérgica de contato por conter possíveis componentes irritantes como fragrâncias e colofônia (CRESSEY *et al.*, 2017).

Conforme o relatado em estudo retrospectivo de pacientes ostomizados, alguns componentes da formulação como: polimetil vinileter, peróxido de benzoíla, sulfato de neomicina, bacitracina e a um mix de fragrâncias (LANDIS *et al.*, 2012) podem apresentar risco a saúde do paciente e agravar ou até mesmo causar dermatites. Componentes como álcool etil e álcool butil também se apresentaram como irritantes e alergênicos (CRESSEY *et al.*, 2017).

1.5.3. Curativo hidrocolóide: pós

Além dos curativos mencionados previamente, os curativos hidrocolóides em pó são capazes de manter o local seco e auxiliar na prevenção de contaminações, podendo durar até 7 dias na pele ou até absorver as secreções do local. Também se mostram menos agressivos quando comparados às bandagens adesivas, por não provocar irritação na pele durante as trocas (SOOD e GRANICK e TOMASELLI, 2014).

Tabela 1. Principais produtos em pó para ostomizados e sua composição de acordo com a bula de cada produto.

Marca	Apresentação	Composição
Brava®	25mg	Carboximetilcelulose (CMC) , goma guar e goma xantana.
Adapt®	28g	Pectina, gelatina e carboximetilcelulose sódica .
Convatec®	28.3g	Pectina, carboximetilcelulose e gelatina.

Fonte: própria autora.

1.6. *Spray Dryer*

A técnica de *spray drying* ou secagem por aspersão é parte da cadeia produtiva de formas farmacêuticas e consiste na secagem do material até a formação de pós ou grânulos. É dividida em três etapas: atomização, desidratação e obtenção do pó ou grânulo, sendo essas, a dispersão do fluido como gotículas para a produção de uma área superficial, a passagem destas para uma corrente de ar aquecido para que, por fim, ocorra a evaporação do solvente a formação do sólido, que geralmente se apresentarão com o mesmo tamanho e formato. Foi escolhido por permitir a produção de partículas uniformes, de maneira rápida, rentável em termos de volume de produção e de baixo custo (OLIVEIRA e PETROVICK, 2010).

A alta temperatura do processo oferece o benefício de um controle da proliferação de microrganismos, inibe reações químicas indesejáveis, auxilia na manutenção da estabilidade, além de criar partículas de fácil armazenamento e transporte para a produção de um novo fármaco (OLIVEIRA e PETROVICK, 2010).

2. Objetivos:

Propor a criação de uma nova formulação para o tratamento de pacientes ostomizados unindo os diversos benefícios previamente estudados da própolis como produto terapêutico, avaliando suas possíveis alterações fitoquímicas e sua estabilidade química após sua submissão à técnica de *Spray Dryer* e sua combinação com copolímero Eudragit® L100 e carboximetilcelulose.

2.1. Objetivos Específicos:

- Caracterizar os constituintes químicos, metabólitos secundários, presentes no extrato de própolis a ser usado como insumo ativo principal do curativo em pó;
- Avaliar se o processo produtivo, *Spray-drying*, provoca alterações na composição química da própolis.

3. Justificativa:

As principais abordagens terapêuticas para o tratamento de estomas envolvem o uso de curativos de hidrocolóides sem qualquer atividade terapêutica comprovada apenas a manutenção de um ambiente propício para cicatrização, sendo assim, este trabalho buscou a inserção da própolis com insumo farmacêutico para auxiliar no tratamento.

Avaliação da qualidade de pó para ostomia à base de própolis

Juliana Hocsis Braga¹, Lívia Cristina Lira de Sá Barreto^{1,2}.

¹Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

²Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Resumo:

A própolis é uma substância resinosa produzida por abelhas capaz de diversas atividades benéficas ao organismo humano devido à grande quantidade de compostos antioxidantes e, fazendo com que esta seja amplamente estudada para sua utilização na clínica. Este artigo buscou identificar possíveis alterações na composição da própolis após sua utilização na preparação de um curativo em pó para tratamento de ostomia por técnica de *Spray Dryer* e sua combinação com polímeros de Eudragit® L100 e carboximetilcelulose. As amostras do curativo produzido apresentaram características semelhantes ao insumo de própolis verde utilizado na sua produção, sendo a principal, a conservação da atividade antioxidante responsável pelo desempenho como agente cicatrizante.

Palavras-chave: própolis, flavonóides, estomas, hidrocolóides, *spray dryer*.

Abstract:

Propolis is a resinous substance produced by bees, and has many beneficial activities in the human organism due to the large amount of phenolic compounds, flavonoids and antioxidants. This makes it widely studied for its use in the clinic. This article aims to identify possible changes in propolis composition after its use in the preparation of a powder dressing for ostomy treatment by Spray Dryer technique and its combination with Eudragit® L 100 copolymer and carboxymethylcellulose.

Samples of the bandage produced presented characteristics similar to the green propolis used in its production, product which is responsible for the antioxidant activity of healing agent.

Keywords: propolis, flavonoids, ostomy, spray dryer.

4.2. Introdução:

Estratégia cirúrgica que aumenta na casa dos milhares todo o ano, a ostomia é realizada em casos de câncer de intestino, cólon e reto e alguns traumas, o procedimento visa à criação emergencial de uma pequena abertura na altura dos tratos digestivo, urinário ou respiratório como alternativa para secreção de fluídos biológicos (MAURICIO et al., 2017).

Uma das maiores dificuldades do paciente ostomizado é o tratamento, que atualmente é baseado na utilização de correlatos hidrocolóides sem qualquer atividade terapêutica senão apenas a manutenção de uma superfície limpa, impermeável e com tensão adequada de O₂ que permite a hemostasia do ferimento e previne de possíveis complicações (HEYNEMAN *et al.*, 2008; PINHEIRO e BORGES e DONOSO, 2013). Tais produtos se encontram em forma de bandagem ou coberturas, cremes, aerossóis (*sprays*), pastas e pós e são considerados e registrados somente como correlatos e produtos para saúde (HENDREN *et al.*, 2015 e BURCH, 2011).

A adição de insumos farmacêuticos com propriedades farmacológicas comprovadas pode funcionar como um adjuvante à composição inicial desses correlatos constituídos principalmente de goma guar, carboximetilcelulose, goma xantana e pectina. A incorporação de própolis a formulação original poderia ser considerada uma alternativa viável tendo em vista todos os benefícios já estudados da substância como atividades antioxidantes, antibacterianas, antifúngicas, anti-inflamatórias e antiviral (PEREIRA *et al.*, 2008; COUTINHO, MUZITANO e COSTA, 2009; BARBOSA *et al.*, 2009), além da possibilidade de suportar métodos robustos como a técnica de *Spray Dryer*, processo que envolve altas temperaturas para atomização, desidratação e formação de grânulos muito utilizado na produção medicamentosa por apresentar baixo custo e alta rentabilidade (OLIVEIRA e PETROVICK, 2010).

Sendo assim, este trabalho teve como objetivo propor a criação de curativo em pó para o tratamento de pacientes ostomizados unindo os diversos benefícios previamente estudados da própolis como produto terapêutico, avaliando suas possíveis alterações fitoquímicas e sua estabilidade química após sua submissão à técnica de *Spray Dryer* e combinação com copolímero acrílico e polímero

hidrocoloide.

4.3. Materiais

Própolis *in natura* e o extrato comercial de própolis verde (extrato hidroalcolóico 70%, com mínimo de 11% de extrato seco de própolis verde) foram doados pela empresa Mel do Sol; copolímero acrílico Eudragit® L100 foi cedido pela Evonik; polímero hidrocolóide, carboximetilcelulose, água purificada e ultrapurificada, solventes e reagentes foram obtidos nos laboratórios de Tecnologias da Faculdade de Ceilândia e Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), da Faculdade de Saúde da UnB.

4.4. Metodologia

4.4.1. Produção do curativo em pó

Micropartículas foram elaboradas por *Spray Dryer* a partir de extrato hidroalcolóico 70% de própolis verde (PRP) e Eudragit® L100 (EuL100), na proporção 1:3 p/p, respectivamente.

As condições de secagem utilizadas no equipamento *Spray Dryer* (Labmaq, MSD 1.0) foram: bico automatizador de 1,2mm; temperatura de entrada de 135°C; vazão do ar de secagem de 4,5m³/min. e vazão da amostra de 0,35L/h.

A produção do curativo à base de própolis foi então finalizada a partir da mistura manual em morteiro das micropartículas (PRP: EuL100, 1:3 p/p) e polímero hidrocolóide, carboximetilcelulose.

4.4.2. Caracterização dos produtos

4.4.3. Determinação de teor de sólidos solúveis: própolis *in natura* e extrato comercial.

Teste realizado em triplicata com aliquotas de 1mL de extrato comercial de propolis verde ou extrato de própolis *in natura* em béqueres de 50mL, previamente pesados.

A amostra foi submetida à pesagem e, em seguida, à secagem total. Após, o resíduo contido na vidraria foi pesado. O teor de sólidos solúveis (TSS) em

percentual foi então calculado pela equação 1.

Eq.1

$$TSS (\%) = \frac{M_f}{M_o} \times 100$$

Onde, M_o é a massa de extrato antes da secagem e M_f é a massa do resíduo seco.

Para a realização do TSS da própolis *in natura*, previamente foi elaborada uma solução a partir da sua dissolução (11mg própolis *in natura*) em 10mL de solução hidroalcoólica 50%, com auxílio de banho ultrassônico (40 min.) e filtração frontal com membrana hidrofílica.

4.4.5. Determinação de metabólitos secundários: própolis *in natura* e extrato comercial.

Foram realizadas análises fitoquímicas qualitativas com o intuito de identificar alguns metabólitos secundários: alcalóides, antraquinonas, esteróides, triterpenos e saponinas.

A determinação de alcalóides foi realizada através de ensaio de precipitação e coloração com os reagentes gerais (resultado positivo): *Dragendorff* (precipitado alaranjado), *Mayer* (precipitado branco) e *Bouchardat* (precipitado marrom).

A determinação de antraquinonas foi realizada pela reação de Bornträger, por visualização da coloração rósea-avermelhada quando presente as diacetonas.

A determinação de triterpenos e esteróides foi realizada de acordo com o protocolo de *Lieberman-Buchard*, que propõe a adição de anidrido acético e ácido sulfúrico para observar a formação da reação colorimétrica de esteróides (verde ou azul) ou triterpenos (marrom-avermelhada). Enquanto que a verificação da presença de saponinas foi realizada pelo ensaio de afrogenicidade.

4.4.6. Avaliação da atividade antioxidante pelo método de DPPH: própolis *in natura*, extrato comercial e curativo produzido.

A capacidade antioxidante foi determinada segundo os métodos de Brand-Williams (1995) e Kim *et al.* (2002). Utilizando 2,9mL do radical de DPPH preparada em solução de etanol e 0,1mL das diluições do extrato de própolis, curativo produzido ou própolis *in natura* dissolvidos em solução hidroalcoólica de etanol a 70%, onde se mediu a absorbância, em comprimento de onda de 517nm, do radical antes da adição da amostra (A_0) e trinta minutos após a adição da amostra (A_f). A % de inibição foi calculado através da equação 2.

Eq.2

$$\% \text{Inibição do radical} = \left(1 - \frac{A_f}{A_0}\right) \times 100$$

A quantidade equivalente ao Trolox foi calculada, utilizando-se a curva de inibição do radical livre DPPH pelo padrão Trolox (*cf.* Figura 3).

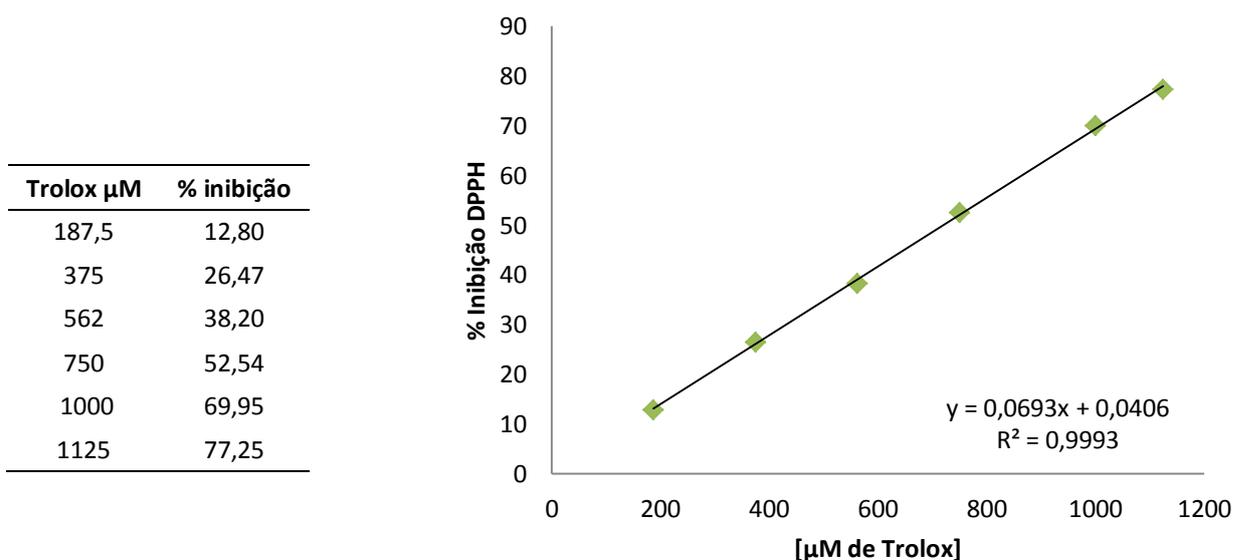


Figura 3. Curva de inibição do radical livre DPPH pelo padrão de Trolox.

Fonte: GRIS, E. F.

4.4.7. Avaliação de Polifenóis Totais: própolis *in natura*, extrato comercial e curativo produzido.

A quantificação de polifenóis totais foi realizada de acordo com os princípios de Singleton e Rossi (1965), que se baseia na adição do reagente de *Folin-Ciocalteu*, composto de ácido gálico.

A reação ocorreu após a adição de 50µL de amostra de interesse, 3,9mL de água destilada, 250µL do reagente de *Folin-Ciocalteu* e, por término, 750µL de solução de carbonato de sódio 20%, em local totalmente privado de iluminação, para que fosse possível a determinação da reação colorimétrica de redução em espectrofotometria a 750nm.

4.5. Resultados e Discussão:

4.5.1. Caracterização dos produtos

4.5.2. Determinação de teor de sólidos solúveis: própolis *in natura* e extrato comercial.

Na tabela 2 são encontrados os resultados de teor de sólidos solúveis observados na solução hidroalcoólica elaborada com própolis *in natura*, com mesma concentração teórica do extrato comercial de própolis verde, cujos resultados também são encontrados na mesma ilustração.

As características de qualidade da própolis no Brasil são controladas pelo Ministério da Agricultura (MAPA), que preconiza a determinação de resíduo seco em um mínimo de 35% e esse controle está relacionado à possibilidade de crescimento microbiano. Sendo assim, todas as amostras testadas apresentaram-se com qualidade, pois os teores foram bem superiores (acima de 87%) ao especificado pelo MAPA.

Tabela 2. Teste de sólidos solúveis - TSS (% p/ p) (%) realizado com soluções hidroalcoólicas da propolis *in natura* e extrato comercial de própolis verde (Mel do Sol).

Réplicas das amostras	TSS (% p/p)	
	Própolis <i>in natura</i>	Extrato comercial de própolis verde
1	90,00	86,9
2	98,88	87,77
3	87,36	86,02
Média	92,08	86,89
SD	4,92	0,71

Nota: quantidade mínima preconizada Ministério da Agricultura é de 35%; SD é o desvio padrão.

Fonte: BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA. Instrução Normativa nº 3 – ANEXO VI – Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de própolis. *Diário Oficial da República Federativa do Brasil*. Brasília, 19 jan. 2001.

4.5.3. Determinação de metabólitos secundários: própolis *in natura* e extrato comercial.

A análise fitoquímica consistiu em identificar qualitativamente alguns metabólitos secundários já relatados em outros trabalhos científicos realizados com a própolis verde, como: antraquinonas, triterpenos e alcalóides (VELIKOVA *et al.*, 2000; MENEZES, 2005)

A tabela 3 ilustra os resultados obtidos na investigação fitoquímica.

A presença de alcalóides divergiu nas amostras analisadas, possuindo resultados iguais apenas para o teste realizado com o reativo de *Bouchardat*, sendo, portanto, inconclusivo e necessitando outras análises, como a cromatografia, por exemplo. Apesar de diversas literaturas relatarem a presença desse composto na própolis verde, artigos sugerem que diferentes locais e métodos de coleta podem influenciar na ausência ou presença, como também na quantidade (NUNES *et al.*, 2009). A existência desse metabólito confere ao produto propriedades importantes como ação antibacteriana, citotóxica e anti-tumoral, antifúngica e antispasmódica (SILVA *et al.*, 2007).

Tabela 3. Testes fitoquímicos qualitativos para a determinação de alcalóides, antraquinonas, triterpenos e alcalóides.

Metabólito	Ensaio		Própolis <i>in natura</i>	Extrato comercial de própolis verde
Alcaloides	<i>Reativos gerais</i>	<i>Mayer</i>	+	-
		<i>Bouchardat</i>	-	-
		<i>Dragendorff</i>	+	+
Antraquinonas	<i>Bornträger</i>		-	-
Triterpenos	<i>Lieberman-Buchard</i>		+	+
Esteroides			+	+
Saponinas	Afrogenicidade		-	-

*Presença (+); ausência (-)

As antraquinonas possuem ação na tonicidade de músculos lisos, que a conferem uma ação laxativa e até mesmo abortiva se não usada moderadamente, pois além de atuarem no músculo liso do cólon, podem também agir contraindo a musculatura uterina em gestantes (PERON *et al.*, 2008). De acordo com os resultados obtidos, não há qualquer indício de presença desse metabólito em nenhuma das amostras testadas, embora alguns estudos sugiram quantidades significativas de antraquinonas em amostras de própolis coletadas na Europa (PINTO, 2011).

A presença de triterpenos e esteróides foi verificada, assim como a ausência de saponinas nas amostras testadas, contrariando as análises realizadas por Dutra (2008) que verificou a presença desse último componente em própolis de determinadas localizações da Baixada Maranhense, corroborando para a suspeita de que as características da própolis dependem do seu local de cultivo, podendo apresentar essa divergência por ter sido coletada de produtores das regiões centro-oeste e sudeste do Brasil.

4.5.4. Avaliação da atividade antioxidante pelo método de DPPH: própolis *in natura*, extrato comercial e curativo produzido.

A avaliação da atividade antioxidante foi realizada de acordo com a metodologia DPPH, a capacidade é medida com o sequestro do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazil pela substância de interesse, expressa de acordo com o valor

TEAC (Atividade Antioxidante Total Equivalente ao Trolox), considerada um padrão antioxidante.

A interpretação do teste se dá pelo decréscimo da absorbância, dessa maneira, foram testadas diversas diluições até que fosse encontrada uma com um percentual de descoloração alto, uma vez que esse fator é diretamente proporcional ao potencial antioxidante, e inversamente proporcional ao valor da concentração do trolox. Sendo assim, quanto menor o valor apresentado de concentração equivalente ao trolox, maior a atividade antioxidante do produto.

Tem como fundamento a determinação da concentração que é capaz de inibir 50% da concentração inicial do DPPH, termo chamado de IC₅₀ (OLIVEIRA, 2015). As amostras passaram por diluições seriadas até obter a diluição 1:150 (amostra de interesse: solução hidroalcoólica (v/v) como a que chegou mais próximo de inibir 50% do radical, conforme a tabela abaixo (cf. Tabela 4).

A atividade antioxidante age na neutralização e no início do processo oxidativo, relacionado também a processos de cicatrização (BARBOSA, 2009).

Tabela 4. Resultados em triplicada das absorbâncias obtidas na diluição 1:150 das amostras estudadas e seu percentual de inibição.

Parâmetros	Réplicas	Própolis <i>in natura</i>	Extrato comercial de própolis verde	Curativo produzido
Absorbância (nm)	1	0,489	0,476	0,480
	2	0,490	0,46	0,485
	3	0,498	0,46	0,486
Inibição do radical (%)	1	45,55	46,99	46,55
	2	45,43	48,78	45,99
	3	44,54	48,78	45,88
Concentração equivalente em trolox (µM)	1	98,50	101,63	100,67
	2	98,25	105,49	99,46
	3	96,33	105,49	99,22
Média da quantidade equivalente em trolox		97,69	104,20	99,78
SD		1,19	2,23	0,77
Média da Inibição do Radical (%)		45,17	48,18	46,14
SD		0,54	1,02	0,35

Nota: SD é o desvio padrão.

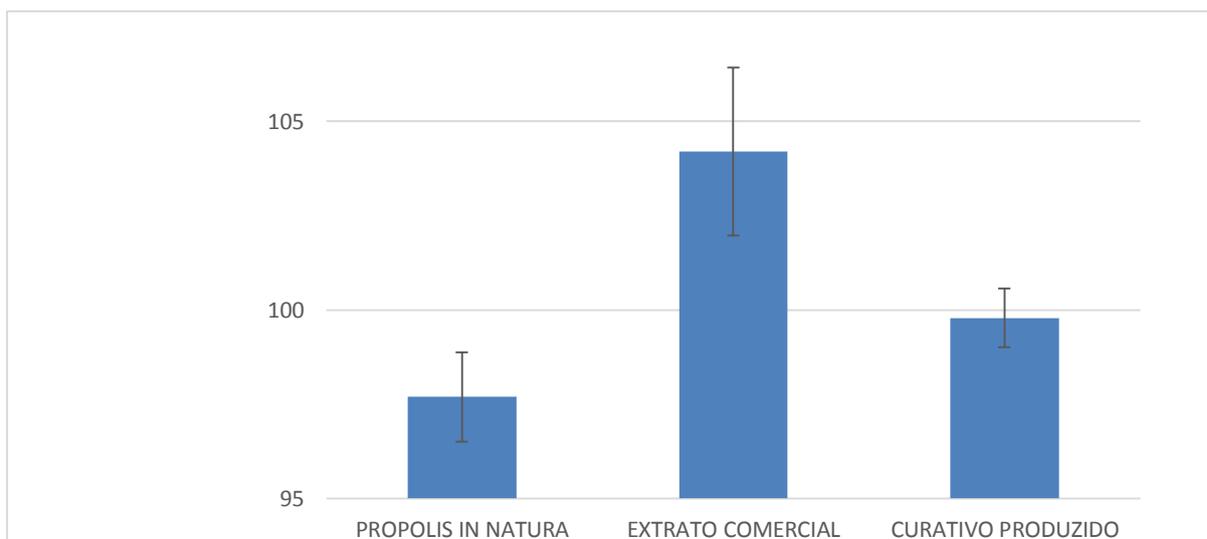


Figura 4. Ilustração da comparação da concentração equivalente em Trolox (mM) entre as amostras: própolis *in natura*, extrato comercial de própolis verde (mínimo 11% de extrato seco) Mel do Sol e curativo produzido com extrato de própolis verde comercial utilizando a tecnologia de *Spray Dryer*.

A análise estatística foi realizada pelo aplicativo Office Excel® e seus resultados foram expressos para comparação entre a concentração equivalente em trolox das três diferentes amostras, própolis *in natura*, extrato alcoólico de própolis e o curativo, desta forma, por meio do teste ANOVA, no qual $P < 0,05$ é possível estabelecer que há diferenças entre as médias de concentração dessas três amostras.

Tabela 5. Valores obtidos na Análise de Variância (ANOVA) em teste que estudou a própolis *in natura*, extrato alcoólico de própolis e o curativo produzido por *Spray Dryer*.

	<i>F</i>	<i>P - value</i>	<i>F crítico</i>
Varição entre grupos	14,24	0,005266	5,1432528

4.5.5. Determinação de Polifenóis Totais

As análises de polifenóis totais se mostraram inconclusivas por não apresentarem leitura espectrofotométrica apesar da realização em diferentes diluições nas amostras testadas. O estudo de Bankova *et al.* (1995) demonstrou que a própolis brasileira contém menores concentrações de flavonóides e compostos fenólicos comparados a própolis de outros países, o que poderia justificar a inconclusão do referido ensaio

Em resumo, apenas o ensaio antioxidante permitiu a comparabilidade entre as amostras de própolis *in natura*, extrato comercial e curativo produzido, comprovando a manutenção dessa característica terapêutica após processo produtivo, apresentando um comportamento semelhante de inibição do radical.

4.6. Conclusão:

Os ensaios iniciais com a própolis *in natura* e com o extrato comercial de propolis verde (mínimo de 11% de extrato seco) permitiram avaliar a qualidade dos insumos, de acordo com especificações do Ministério da Agricultura.

Os resultados obtidos com o ensaio antioxidante demonstram que essa característica terapêutica da própolis foi mantida no curativo produzido pelo procedimento de *Spray dryer*, que envolveu alta temperatura (135°C) durante o processamento. Sendo assim, o curativo produzido apresentou característica antioxidante mais elevada quando comparada ao seu componente principal sozinha, podendo, assim, atuar nos processos de cicatrização de estomas e melhorando o tratamento do paciente.

Referências:

- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OSTOMIZADOS (ABRADO). **Ostomia – A cirurgia da vida**. 2008
- BANKOVA V, Boudourova-Krasteva G, Popov S, Sforcin JM, Funari SRC 1998. Seasonal variations of the chemical composition of Brazilian propolis. *Apidologie* 29: 361-367.
- BANKOVA V, Castro S, Marcucci MC 2000. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. *Apidologie* 31: 3-15.
- BANKOVA V, Christov R, Kujumgiev A, Marcucci M C, Popov S 1995. Chemical composition and antibacterial activity of Brazilian propolis. *Z Naturforsch* 50c: 167-172.
- BARBOSA, Maria Helena et al . Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. **Acta paul. enferm.**, São Paulo , v. 22, n. 3, p. 318-322, June 2009 .
- BARBOSA, Maria Helena, Bonato Zuffi, Fernanda, Maruxo, Harriet Bárbara, Ruyz Jorge, Livia Loamí, Ação terapêutica da própolis em lesões cutâneas. *Acta Paulista de Enfermagem* [en linea] 2009, 22 (Junio-Sin mes)
- Bolzan, Rodrigo Cordeiro Bromatologia / Rodrigo Cordeiro Bolzan. – Frederico Westphalen : Universidade Federal de Santa Maria, Colégio Agrícola de Frederico Westphalen, 2013. 81 p. : il. ISBN: 978-85-63573-25-4
- Bonamigo, J. F. Campos, A. S. Oliveira et al., “Antioxidant and cytotoxic activity of propolis of *Plebeia droryana* and *Apis mellifera* (Hymenoptera, Apidae) from the Brazilian Cerrado biome,” *PLoS One*, vol. 12, no. 9, article e0183983, 2017.
- BORRELLI F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, Ialenti A 2002. Phytochemical compounds involved in the anflamatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* 73: S53-S63.
- BRAND-Williams, W.; CUVÉLIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie*, london, v. 28, p. 25-30, 1995.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA AGRICULTURA. Instrução Normativa nº 3 – ANEXO VI – Regulamento técnico para fixação de identidade e qualidade de própolis. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília, 19 jan. 2001.
- Burch J. Peristomal skin care and the use of accessories to promote skin health. *Br J Nurs*. 2011;20. S4, S6, S8 passim.
- BURIOL, Lilian et al . Composição química e atividade biológica de extrato oleoso de própolis: uma alternativa ao extrato etanólico. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 32, n. 2, p. 296-302, 2009.
- COCKBILL SME & Turner TD (2007) The development of wound management products. In *Chronic Wound Care: A Clinical Source Book for Healthcare Professionals* (Krasner DL, Rodeheaver GT & Sibbald RG eds). HMP Communications, Malvern, PA, pp. 233–248.
- Coutinho, M.A.S.; Muzitano, M.F.; Costa, S.S. (2009). Flavonóides: potenciais agentes terapêuticos para o processo inflamatório. *Revista Virtual de Química*, Vol.1, No.3, (June 2009), pp. 241-256, ISSN 1984-6835

DAUGSCH A, Moraes CS, Fort P, Park YK. Brazilian Red Propolis—Chemical Composition and Botanical Origin. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine: eCAM*. 2008;5(4):435-441.

Dutra RP, Nogueira AMC, Marques RRO, Costa MCP, Ribeiro MNS: Avaliação farmacognóstica de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith da Baixada maranhense. Brasil. *Rev Bras Farmacogn*. 2008, 18: 557-562. 10.1590/S0102-695X2008000400010.

FRANCO, Diogo; GONCALVES, Luiz Fernando. Feridas cutâneas: a escolha do curativo adequado. **Rev. Col. Bras. Cir.**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 3, p. 203-206, June 2008 .

FUNARI, Cristiano S.; FERRO, Vicente O.. Análise de própolis. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas , v. 26, n. 1, p. 171-178, Mar. 2006

GEMELLI, Lorena Moraes Goetem; ZAGO, Márcia Maria Fontão. A interpretação do cuidado com o ostomizado na visão do enfermeiro: um estudo de caso. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto , v. 10, n. 1, p. 34-40, jan. 2002. .

Hendren, S., Hammond, K., Glasgow, S.C., Perry, W.B., Buie, W.D., Steele, S.R. et al, Clinical practice guidelines for ostomy surgery. *Dis Colon Rectum*. 2015;58:375–387.

HEYNEMAN A, Beele H, Vanderwee K, Defloor T. A systematic review of the use of hydrocolloids in the treatment of pressure ulcers. *J Clin Nurs*. 2008;17:1164–1173.

Lucas Almeida Rigo, Viviane Frescura, Luana Fiel, Karine Coradini, Aline Ferreira Ourique, Tatiana Emanuelli, Andréia Quatrin, Solange Tedesco, Cristiane B. da Silva, Silvia Staniçuaski Guterres, Adriana Raffin Pohlmann, Ruy Carlos Ruver Beck. (2014) Influence of the type of vegetable oil on the drug release profile from lipid-core nanocapsules and *in vivo* genotoxicity study. *Pharmaceutical Development and Technology* 19:7, pages 789-798.

LUSTOSA, Sarah R. et al . Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa , v. 18, n. 3, p. 447-454, Sept. 2008 .

MAGEDANS, Y.V.S. Metabolismo do alcaloide antioxidante braquicerina de *Psychotria brachyceras* Müll. Arg. sob estresse de calor. 2017. Dissertação (Mestrado em Botânica) -Instituto de Botânica - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2017

MAURICIO, Vanessa Cristina et al . The view of nurses about educational practices targeted at people with a stoma. **Esc. Anna Nery**, Rio de Janeiro , v. 21, n. 4, e20170003, 2017 Epub Sep 21, 2017.

MELO, Enayde de Almeida et al . Capacidade antioxidante de hortaliças usualmente consumidas. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas , v. 26, n. 3, p. 639-644, Sept. 2006

Menezes H 2005. Própolis: Uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas. *Arq Inst Biol* 72: 405-411.

NOBREGA, K. C.; AMORIM, L. V.. Influência da massa molar de CMC no comportamento reológico e de filtração de suspensões argilosas. *Cerâmica*, São Paulo , v. 61, n. 360, p. 399-408, Dec. 2015 .

NUNES, Lívio César Cunha et al . Variabilidade sazonal dos constituintes da própolis vermelha e bioatividade em *Artermia salina*. **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa , v. 19, n. 2b, p.

524-529, June 2009 .

OLIVEIRA, G.L.S.. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH•: estudo de revisão. **Rev. bras. plantas med.**, Botucatu , v. 17, n. 1, p. 36-44, Mar. 2015

OLIVEIRA, Olivia Werner; PETROVICK, Pedro Ros. Secagem por aspersão (spray drying) de extratos vegetais: bases e aplicações. **Rev. bras. farmacogn.**, Curitiba , v. 20, n. 4, p. 641-650, Sept. 2010 .

PARK, Yong Kun et al . ESTUDO DA PREPARAÇÃO DOS EXTRATOS DE PRÓPOLIS E SUAS APLICAÇÕES. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas , v. 18, n. 3, p. 313-318, ago. 1998 .

Pedro Junqueira Sartori; Caroline Junqueira Sartori; Ana Castro; Fábio Akira Mori *et al.* TEORES DE FENÓIS TOTAIS NAS CASCAS DE ANGICO VERMELHO. In: ANAIS DO CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DA MADEIRA 2013,

PEREIRA, A., ANDRADE, S., SWERTS, M., *et al.* "First in vivo evaluation of the mutagenic effect of Brazilian green propolis by comet assay and micronucleus test", *Food and Chemical Toxicology*, v. 46, n. 7, p. 2580–2584, Apr. 2008.

Peron AP, Felipes J, Mattge GI, Cantagalli LB, Mariucci RG, Vicentini VEP 2008. Avaliação mutagênica das plantas medicinais *Baccharis trimera* Less. e *Solanum melongena* L. em células de medula óssea de ratos Wistar. *Rev Bras Biocien* 6: 127-130.

PINHEIRO, Luciane da Silva; BORGES, Eline Lima; DONOSO, Miguir Terezinha Vieccelli. Uso de hidrocolóide e alginato de cálcio no tratamento de lesões cutâneas. **Rev. bras. enferm.**, Brasília. v. 66, n. 5, p. 760-770, Oct. 2013.

PINTO, L. M. A. Do Prado, N. R. T. De Carvalho, L. B. Propriedades, usos e aplicações da própolis. *Revista Eletrônica de Farmácia* Vol. VIII (3), 76 - 100, 2011

Pinto, L. M. A. Do Prado, N. R. T. De Carvalho, L. B. *Revista Eletrônica de Farmácia*

ROSSA, U. B. Produtividade e compostos foliares de erva-mate sob efeitos de luminosidade e fertilização. 2013, 208f. Tese (Doutorado em Engenharia Florestal)– Universidade Federal do Paraná, Curitiba

SALATINO A, Teixeira ÉW, Negri G, Message D. Origin and Chemical Variation of Brazilian Propolis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2005;2(1):33-38. doi:10.1093/ecam/neh060.

Santos MJ, Vianna LAC, Gamba MA. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. *Acta Paul Enferm* 2007; 20(2): 199-204.

SANTOS, Carlos Henrique Marques dos et al . Perfil do paciente ostomizado e complicações relacionadas ao estoma. **Rev bras. colo-proctol.**, Rio de Janeiro , v. 27, n. 1, p. 16-19, mar. 2007.

SANTOS, V. L. C. de G. Como eu trato as dermatites perieetomas. **Rev . Esc . Enf. USP** , v. 28. ,nl. ,p. 67-71, abril, 1994.

SILVA, Denise Brentan da et al . Isolamento e avaliação da atividade citotóxica de alguns alcalóides oxaporfínicos obtidos de *annonaceae*. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 30, n. 8, p. 1809-1812, 2007 .

SINGLETON, V. L.; ROSSI, J. A. Colorimetry of phenolics with phosphomolybdic-phosphotungstic acid reagents. American Journal of Enology and Viticulture, v. 16, n. 3, p. 144-158, 1965.

SOOD A, Granick MS, Tomaselli NL. Wound Dressings and Comparative Effectiveness Data.

TAVARES, Janaina P. et al . Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico a base de associações de plantas, mel e própolis. **Rev. bras. farmacogn.**, João Pessoa , v. 16, n. 3, p. 350-356, Sept. 2006 .

VELIKOVA, M.; B ANKOVA , V.; MARCUCCI, M.C.; TSVETKOVA, I.; KUJUMGIEV, A. Chemical composition and biological activity of propolis from Brazilian meliponinae. Zeitschrift für Naturforschung, v.55, n.9/10, p.785-789, 2000.

VILLANOVA, Janaina C. O.; OREFICE, Rodrigo L.; CUNHA, Armando S.. Aplicações farmacêuticas de polímeros. Polímeros, São Carlos , v. 20, n. 1, p. 51-64, 2010 .

Vol. VIII (3), 76 - 100, 2011