

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA  
CURSO DE MEDICINA

GABRIEL CARVALHO DE SOUZA

**EFEITO CICATRIZANTE DA GEOPRÓPOLIS DA ABELHA SEM FERRÃO  
*MELIPONA FASCICULATA SMITH* EM FERIDAS DE UM MODELO  
EXPERIMENTAL DE CAMUNDONGOS DIABÉTICOS**

IMPERATRIZ  
2019

GABRIEL CARVALHO DE SOUZA

**EFEITO CICATRIZANTE DA GEOPRÓPOLIS DA ABELHA SEM FERRÃO  
*MELIPONA FASCICULATA SMITH* EM FERIDAS DE UM MODELO  
EXPERIMENTAL DE CAMUNDONGOS DIABÉTICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado  
ao Curso de Medicina da Universidade Federal  
do Maranhão, Campus Imperatriz, como parte  
dos requisitos para a obtenção do título de  
Bacharel em Medicina

**Orientador:** Prof Dr Aramys Silva dos Reis

IMPERATRIZ  
2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Carvalho De Souza, Gabriel.

EFEITO CICATRIZANTE DA GEOPRÓPOLIS DA ABELHA SEM FERRÃO  
MELIPONA FASCICULATA SMITH EM FERIDAS DE UM MODELO  
EXPERIMENTAL DE CAMUNDONGOS DIABÉTICOS / Gabriel Carvalho  
De Souza. - 2019.

32 p.

Orientador(a): Aramys Silva dos Reis.

Curso de Medicina, Universidade Federal do Maranhão,  
Imperatriz, 2019.

1. Cicatrização. 2. Diabetes. 3. Própolis. I. Silva  
dos Reis, Aramys. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA  
CURSO DE MEDICINA

---

Candidato: Gabriel Carvalho de Souza

Título do TCC: Efeito cicatrizante da geoprópolis da abelha sem ferrão *Melipona fasciculata Smith* em feridas de um modelo experimental de camundongos diabéticos

Orientador: Aramys Silva dos Reis  
Co-orientador:

A Banca Julgadora de trabalho de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso, em sessão pública realizada a ...../...../....., considerou

**Aprovado**

**Reprovado**

Examinador (a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Examinador (a): Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

Presidente: Assinatura: .....  
Nome: .....  
Instituição: .....

## COMITÊ DE ÉTICA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS-CEUA**

**CIAEP:01.0341.2014**



Comissão de Ética no Uso de Animais

### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “**Caracterização do potencial cicatrizante da propolis de *Scaptotrigona aff. postica* (tubi) como base para certificação do produto natural**” registrada com o nº 23115.000300/2018-34, sob a responsabilidade de **Aramys Silva dos Reis**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão.

FINALIDADE	( ) ENSINO (X) PESQUISA ( ) EXTENSÃO
Vigência da autorização	20/04/2018 à 01/02/2020
Espécie/linhagem/raça	Camundongos, Swiss
Nº de animais	66
Peso/Idade	8 a 10 semanas
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central da UFMA

*Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho*  
Presidente da Comissão de Ética no uso de Animais – CEUA/UFMA

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus, a quem sou grato pela minha vida e pelas conquistas que tenho alcançado. Agradeço também a minha família, a minha namorada e amigos, sem os quais eu não teria motivos e nem forças para chegar até aqui. Agradeço ao professor Dr. Aramys Silva dos Reis que tem sido um verdadeiro mestre na arte de ensinar, que desde o início da graduação até o presente momento tem me impulsionado a me envolver com a pesquisa científica, além de ter contribuído de maneira significativa na forma como estou sendo moldado enquanto acadêmico de medicina. E por último, mas não menos importante, agradeço a todos os membros do laboratório de fisiopatologia e investigação terapêutica de Imperatriz e do laboratório de imunofisiologia do centro de ciências biológicas e da saúde, ambos localizados nos campus da Universidade Federal do Maranhão.

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS

**CA – Califórnia**

**CGP2.5 – Creme geoprópolis 2,5%**

**CGP5 – Creme geoprópolis 5%**

**CL – Creme Lanette**

**COBEA – Comissão de ética e experimentação animal**

**DFC – Desoxirribonuclease, fibrinolisina e clorafenicol**

**DM – Diabetes Mellitus**

**EHG – Extrato hidroalcolico de geoprópolis**

**ELISA – Ensaio imunoenzimático**

**EUA – Estados Unidos da América**

**HIV – Vírus da imunodeficiência humana**

**ICAM1 – Molécula-1 de adesão intercelular**

**IL-1 – Interleucina 1**

**IL-6 – Interleucina 6**

**MD – Média aritmética entre o diâmetro maior e o diâmetro menor**

**MPO – Mieloperoxidases**

**NOD – *Non obese diabetic***

**TBARS – Ácido tiobarbitúrico**

**TGF- $\beta$  – Fator de crescimento e transformação- $\beta$**

**TNF – Fator de necrose tumoral**

**VCAM1 – Molécula-1 de adesão de célula vascular**

**Efeito cicatrizante da geoprópolis da abelha sem ferrão *Melipona fasciculata Smith* em feridas de um modelo experimental de camundongos diabéticos**

Gabriel Carvalho de Souza,<sup>2</sup> Aramys Silva dos Reis,<sup>1,2</sup>

1. *Laboratório de Imunofisiologia, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão, São Luis, MA, Brasil*
2. *Laboratório de Fisiopatologia e intervenção terapêutica, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, MA, Brasil*

**Corresponding Author:** Dr. Aramys Silva dos Reis

Endereço: Av. dos Portugueses s/n, Prédio do Integrado, Bloco 1, Sala 1A, Laboratório de Imunofisiologia, Universidade Federal do Maranhão, Campus do Bacanga, CEP: 65085-580 São Luís, Maranhão – Brasil.

Telefone: +55-98-32728548

\**Endereço de email:* [aramysfar@gmail.com](mailto:aramysfar@gmail.com)

**ABSTRACT:** Diabetic foot is one of the most serious and impacting complications of diabetes mellitus (DM) and affects about 15% of patients with diabetes mellitus and is also the main cause of non-traumatic lower limb amputations. This study aimed to evaluate the healing effect of the *M. fasciculata* geoprópolis on wounds of diabetic mice. Lesions were induced on the back of these animals and divided into four groups of twelve. Each group received a topical daily treatment with: Lanette cream (CL group); fibrinolysin or chloramphenicol (DFC group) or 2.5% (CGP2.5) and 5% (CGP5) geoprops. four animals from each group were sacrificed on days 3, 7 and 14 and wounds removed for histological analysis, measurement of epithelial closure areas and cytokine dosages. Compared with the other groups, the animals treated with geopropolis had a higher rate of reepithelialization and epithelial closure area. Regarding the histological analysis, it was verified that the geopropolis groups had a greater presence of fibroblasts and collagen fibers, as well as a smaller amount of inflammatory infiltrate. The intensity of edema and the rate of angiogenesis were similar across all groups. Cytokine dosing



is not a significant variable in TGF- $\beta$  and IL-6 in the geopropolis groups compared to other groups. The cream based on geopropolis presented an important healing effect in NOD mice, and may be an important therapeutic alternative for the treatment of diabetic ulcers.

**KEYWORDS:** Healing. Propolis. Diabetes.

**RESUMO:** O pé diabético é uma das complicações mais graves e impactantes do diabetes melitos (DM) e afeta cerca de 15 % dos portadores dessa doença, sendo também a principal causa de amputações não traumáticas de membros inferiores. Este estudo teve como objetivo avaliar o efeito cicatrizante da geoprópolis de *M. fasciculata* em feridas de camundongos diabéticos. As Lesões foram induzidas no dorso desses animais e os mesmos divididos em quatro grupos de doze. Cada um dos grupos recebeu um tratamento tópico distinto diariamente com: creme Lanette (grupo CL); fibrinolisina ou clorafenicol (grupo DFC) ou creme de geoprópolis nas concentrações de 2,5% (CGP2.5) e 5% (CGP5). quatro animais de cada grupo foram sacrificados nos dias 3, 7 e 14 e as feridas retiradas para realização de análise histológica, mensuração das áreas de fechamento epitelial e dosagens de citocinas. Comparados com os outros grupos, os animais tratados com geoprópolis apresentaram uma maior velocidade de reepitelização e área de fechamento epitelial. Em relação a análise histológica, foi constatado que os grupos geoprópolis tiveram uma maior presença de fibroblastos e fibras colágenas, bem como uma menor quantidade de infiltrado inflamatório. A intensidade de edema e a velocidade de angiogênese foi semelhante entre todos os grupos. A dosagem de citocinas não evidenciou diferença significativa na quantidade de TGF- $\beta$  e IL-6 nos grupos geoprópolis em relação aos outros grupos. O creme à base de geoprópolis apresentou importante efeito cicatrizante em camundongos NOD, podendo ser uma importante alternativa terapêutica para o tratamento de úlceras diabéticas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cicatrização. Própolis. Diabetes.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
2.1	Coleta e preparação do extrato hidroalcoólico de geoprópolis (EHG) .....	12
2.2	Preparação do creme .....	12
2.3	Animais .....	12
2.4	Indução e tratamento das lesões .....	13
2.5	Avaliação macroscópica e microscópica .....	13
2.6	Dosagem de citocinas .....	14
2.7	Análise estatística.....	14
<b>3</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>15</b>
3.1	Creme de geoprópolis de <i>M. fasciculata</i> acelera o fechamento das lesões.....	15
3.2	Creme geopropolis de <i>M. fasciculata</i> altera parâmetros histopatológicos das lesões.....	15
3.3	Creme de geopropolis de <i>M. fasciculata</i> não altera produção de citocinas séricas dos camundongos .....	17
<b>4.</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>18</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>22</b>
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>23</b>
	<b>ANEXOS .....</b>	<b>29</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O pé diabético é uma das complicações mais graves e impactantes do diabetes melitos (DM) e afeta cerca de 15 % dos portadores dessa doença, sendo também a principal causa de amputações não traumáticas de membros inferiores<sup>20</sup>. Estima-se que por ano mais de 1 milhão de pessoas percam uma parte do membro inferior e que uma amputação ocorra a cada 20 segundos em todo o mundo<sup>5,11</sup>.

A incidência do pé diabético tende a se elevar à medida que a epidemia global do DM ascende juntamente com os crescentes aumentos na expectativa de vida da população e progressiva associação com a obesidade. estima-se que 8,8% da população mundial com 20 a 79 anos de idade (415 milhões de pessoas) viva com diabetes. Se as tendências atuais persistirem a previsão é de que em 2040 o número de pessoas com diabetes seja superior a 642 milhões<sup>28</sup>.

Os mesmos fatores que deflagram as lesões no pé diabético também retardam sua cicatrização, isto é, a neuropatia e a isquemia da doença arterial periférica. Associada com as deformidades mecânicas do pé, esses fatores promovem alterações metabólicas que provocam uma inflamação persistente bem como aumentam as chances de infecções e deficiência de fatores de crescimento e de matriz extracelular, dentre outros fatores importantes para a cicatrização<sup>39</sup>.

Em países em desenvolvimento, estima-se que o tratamento de um caso complexo de ulceração em pé diabético tenha um custo equivalente a 5,7 anos da renda anual, representando muitas vezes ruína financeira para os pacientes e suas famílias<sup>14</sup>. Portanto, os produtos específicos para o tratamento dessa enfermidade possuem valores muito altos, tendo pouca disponibilidade para populações de baixa renda.

A utilização de produtos naturais como coadjuvantes no processo de cicatrização seria uma alternativa mais acessível. Dentre esses, destaca-se a própolis de abelha, uma goma resinosa e balsâmica obtida de uma variedade de plantas e enriquecida com secreções mandibulares das abelhas<sup>12</sup>. A própolis é usada pelas abelhas para selar ou preencher rachaduras nas colmeias, para isolamento térmico e para proteção contra doenças<sup>3</sup>. Existe uma variedade de comprovadas propriedades terapêuticas para a própolis, incluindo atividades antimicrobianas,<sup>6, 36, 15, 52</sup> anti-inflamatórias,<sup>21, 50</sup> imunomoduladoras,<sup>36, 49</sup> antitumorais,<sup>49, 13</sup> antioxidantes,<sup>42, 21</sup> possuindo também efeitos hipotensor, cicatrizante, anestésico, anti-HIV e anti-cariogênico.<sup>43, 4, 47</sup>

Contudo, a ampla maioria dos estudos das propriedades terapêuticas da própolis têm sido concentradas quase que exclusivamente na própolis das abelhas do gênero *Apis*,<sup>7</sup> existindo poucas informações sobre as atividades biológicas da própolis das abelhas nativas sem ferrão. Nas regiões tropicais e neotropicais, especialmente na América do Sul, encontram-se as abelhas da espécie *Melipona fasciculata*<sup>7</sup>.

As abelhas dessa espécie produzem a geoprópolis a partir de materiais resinosos de plantas e enriquecida com secreções mandibulares das abelhas, porém, com adição de terra<sup>3</sup>. Sua composição química depende da flora local e da região geográfica. Povos indígenas do Nordeste do Brasil têm utilizado a geoprópolis dessa espécie há séculos e no âmbito da medicina popular a mesma tem sido usada para o tratamento de doenças respiratórias e dermatoses<sup>22</sup>.

As propriedades biológicas dessa geoprópolis são atribuídas a substâncias das classes dos compostos fenólicos, triterpenos, esteroides, álcoois, açúcares, ácidos orgânicos e ácidos graxos<sup>42</sup>. Já foi demonstrado que a geoprópolis de *Melipona fasciculata* possui atividade antiinflamatória e anti-nocepitiva,<sup>24</sup> antimicrobiana<sup>19</sup>, imunomoduladora e antitumoral<sup>3</sup>.

Diante das várias complicações decorrentes do estado diabético, essas propriedades podem auxiliar, em muito, o processo de reparo das lesões de pacientes com essa doença, com eficiência igual ou superior aos medicamentos já padronizados, além de ser mais acessível à população, principalmente os mais pobres. Este estudo avaliou o efeito cicatrizante da geoprópolis de *Melipona fasciculata* em lesões cutâneas induzidas em camundongos NOD (*non obese diabetic*).

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

### 2.1 Coleta e preparação do extrato hidroalcoólico de geoprópolis (EHG)

As amostras de geoprópolis foram coletadas com auxílio de espátula, diretamente das colméias da abelha *Melipona fasciculata* Smith e mantidas sob refrigeração até a preparação do extrato. A amostra de geoprópolis (700g) foi triturada em turbolizador e macerada em etanol 70% por 48h, filtradas para separação da parte inorgânica (terra), obtendo-se uma solução hidroalcoólica de geoprópolis, a qual foi concentrada em evaporador rotativo e seca até peso constante. O extrato hidroalcoólico de geoprópolis foi acondicionado em frascos âmbar e mantido sob refrigeração até o momento de uso <sup>30</sup>.

### 2.2 Preparação do creme

O creme de geoprópolis foi preparado em ambiente isento de impurezas nas concentrações de 2.5% e 5% tendo como veículo o creme Lanette. O controle microbiológico foi realizado antes e após o tratamento, não foi encontrada qualquer contaminação.

### 2.3 Animais

Foram utilizados camundongos da linhagem NOD (Non Obese Diabetic), fêmeas, com aproximadamente 120 dias de idade e pesando cerca de 25-35g. Os camundongos dessa linhagem desenvolvem autoimunidade espontânea devido à destruição das ilhotas pancreáticas e conseqüentemente deficiência ou ausência na produção de insulina levando ao diabetes tipo 1 semelhantemente como ocorre em humanos <sup>31</sup>. Tanto fatores genéticos quanto fatores ambientais influenciam na incidência de diabetes tipo 1 nesses modelos experimentais, por isso neste trabalho foi dada ênfase as condições de habitação, sanitárias, dietéticas e de gênero dos animais envolvidos <sup>46,35</sup>.

A preferência pelos camundongos NOD fêmeas deve-se ao fato de que a incidência de diabetes é aproximadamente quatro vezes maior em fêmeas do que em machos <sup>10</sup>. A destruição seletiva dessas células inicia-se em 3 a 4 semanas. Por volta de 3 a 4 meses já é possível observar a destruição de cerca de 95% das células beta e conseqüente manifestação da doença, <sup>26</sup> sendo o modelo de preferência quando se deseja estudar a diabetes e/ou suas complicações, tais como as lesões crônicas.

Todos os camundongos que fizeram parte desse estudo tinham obrigatoriamente, no momento da indução da lesão, glicemia maior ou igual a 150 mg/dl, o que garantiu certa uniformidade nas condições metabólicas e mais confiança quanto a padronização dos grupos.

Os animais foram fornecidos pelo Biotério Central da Universidade Federal do Maranhão e aclimatados para as condições do biotério de experimentação do Laboratório de Imunofisiologia por 2 semanas, antes do início do experimento. A pesquisa foi conduzida de acordo com as normas do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA) foi considerado APROVADO pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão registrada com o nº 23115.000300/2018-34.

#### 2.4 Indução e tratamento das lesões

Inicialmente, os animais foram anestesiados com 0,04 mL de uma solução de cloridrato de xilazina a 2% (Rompum®) (20 mg/kg) + Cloridrato de ketamina a 5% (Vetanarcol®) (25 mg/kg) (2:1) via intramuscular, sendo mantidos aquecidos e com os olhos hidratados com soro fisiológico até a recuperação do efeito da anestesia. Posteriormente foi feita a tricotomia e assepsia no dorso do animal com álcool 70%. Após fazer a marcação da área a ser retirada do dorso do animal utilizando um molde circular com 1 cm de diâmetro foi realizada a retirada da pele com auxílio de pinça e tesoura estéreis. Posteriormente foi realizada a hemostasia com pressão digital utilizando gaze estéril embebida em solução salina durante 1 a 2 minutos.

Após a indução das lesões os animais foram divididos em 4 grupos de 12. 2 grupos controles e 2 grupos experimentais. Cada um dos grupos recebeu um tratamento tópico distinto diariamente até a completa reparação do tecido. Os grupos controle foram tratados com 0,01 mL de creme Lanette (**grupo CL**) e pomada composta de desoxirribonuclease (666U/g), fibrinolizina (1U/g) e clorofenicol (10mg/g) (**grupo DFC**). Os grupos experimentais foram tratados com creme de geoprópolis nas concentrações de 2,5% (grupo **CGP2.5**) e 5% (grupo **CGP5**). Toda a manipulação do creme foi feita em ambiente estéril e antes do tratamento da lesão as feridas foram limpadas com 2mL de salina estéril e enxutas com gaze limpa.

#### 2.5 Avaliação macroscópica e microscópica

Nos dias 0, 3, 7 e 14 foram medidos o diâmetro maior (D) e diâmetro menor (d) da lesão com auxílio de um paquímetro digital. A área da lesão foi calculada através da fórmula da circunferência:  $A = MD^2 \times \pi$ , onde MD é a média aritmética do “D e d”. As lesões foram

examinadas diariamente com auxílio de lupa para verificação de crostas, secreções, brilho e cor das lesões.

Para a análise histopatológica, quatro animais de cada grupo foram sacrificados nos dias 3, 7 e 14 e as lesões retiradas, fixadas em formol 10% e colocadas em parafinas. Secções de 5µm de diâmetro foram obtidas e coradas com hematoxilina-eosina e tricrômico de masson. As lâminas foram analisadas em microscópio óptico de luz comum, com objetivas de 10 e 40. Os cortes foram fotografados em fotomicroscópio, com aumento de 100X e 400X. Os seguintes parâmetros foram avaliados: infiltrado inflamatório, edema, angiogênese, proliferação fibroblástica e fibras colágenas. As alterações teciduais foram pontuadas como: 0 para ausente, 1 para escasso, 2 para moderado e 3 para intenso.

## **2.6 Dosagem de citocinas**

As concentrações de TGF-β e IL-6 foram quantificadas por ensaio imunoenzimático (ELISA), de acordo com instruções do fabricante (eBioscience, San Diego, CA, EUA), no soro dos animais. Para a dosagem foram utilizados 100µL dos sobrenadantes. Todos os ensaios foram realizados em placas de 96 poços (CostaR, Corning, Lowell, MA, EUA). A conversão dos valores de absorbância em concentração foi feita por regressão linear a partir de curva padrão obtida com concentrações conhecidas de citocinas recombinantes.

## **2.7 Análise estatística**

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software GraphPad versão 5.0. Os resultados foram expressos pela média ± desvio padrão de 12, 8 ou 4 animais por grupo e comparadas por ANOVA Two-way, sendo o nível de significância, considerado quando  $p \leq 0,05$ .

### 3 RESULTADOS

#### 3.1 Creme de geoprópolis de *M. fasciculata* acelera o fechamento das lesões

A mensuração do diâmetro maior (D) e diâmetro menor (d) das lesões, forneceu a média dos percentuais das áreas de fechamento epitelial e velocidade de reepitelização de cada um dos agrupamentos (Figura 1). Inicialmente no 3º dia os grupos DFC e CGP 5% tiveram uma maior área de fechamento epitelial em relação aos demais conjuntos. No 7º dia houve aceleração na velocidade de reepitelização dos dois grupos experimentais juntamente com o DFC e no 14º observou-se, nestes mesmos grupos, uma elevação ainda maior na velocidade e no percentual de fechamento das áreas epiteliais, sem haver, contudo, grandes diferenças estatísticas entre os animais dos conjuntos experimentais e os animais tratados com DFC. Tais resultados indicam uma aceleração no fechamento das lesões promovidas pelo creme à base de geoprópolis.

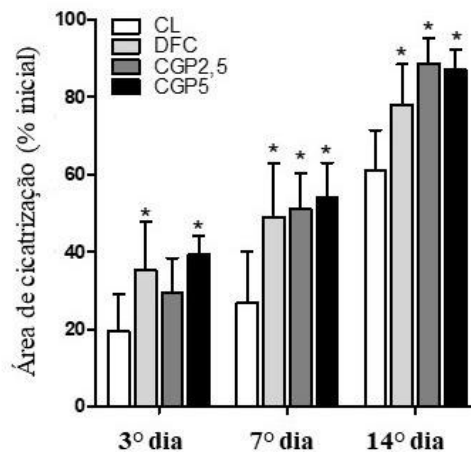


Figura 1: Reparo da lesão em camundongos NOD. A área da lesão foi medida logo após a indução da lesão e no 3º, 6º e 14º dia subsequente e calculado o percentual de reparo. Os valores expressam a média  $\pm$  DP de 10, 8, 6 e 4 animais por grupo. \* $p \leq 0,05$  quando comparado ao grupo CL no mesmo dia (Análise de variância ANOVA two-way).

#### 3.2 Creme geoprópolis de *M. fasciculata* altera parâmetros histopatológicos das lesões

Em relação a análise histopatológica, como já citado, foram avaliados os seguintes parâmetros: infiltrado inflamatório, edema, angiogênese, proliferação fibroblástica e fibras colágenas (Tabela 1). Em referência a presença de infiltrado inflamatório foi observado que nos 3º e 7º dias houve predominância de células polimorfonucleares em todos os grupos, enquanto



no 14° a predominância foi de células mononucleares com uma menor intensidade do infiltrado inflamatório nos grupos tratados com geoprópolis, principalmente no CGP2.5.

Sobre a intensidade do edema os resultados mostraram que em comparação aos demais, o conjunto experimental CGP5 apresentou menor edema no 3° dia enquanto os outros apresentaram resultados semelhantes entre si. No 7° dia não houve diferença de intensidade entre os agrupamentos e no 14° o CGP2.5 foi o que apresentou menor edema.

No que diz respeito a angiogênese, não houve diferença significativa no 3° dia. No 7° dia do estudo os conjuntos CL e DFC apresentaram angiogênese ligeiramente maior que os grupos experimentais. No 14° dia o CGP2.5 teve intensidade de vascularização pouco menor que os outros grupos, os quais tiveram resultados semelhantes entre si. Tais resultados supõem que o creme de geoprópolis não exerceu influência positiva na vasculogênese das feridas.

No 3° dia observou-se que os agrupamentos experimentais (CGP2.5 e CGP5) tiveram concentração fibroblástica um pouco maior do que os grupos controle. No 7° dia houve aumento na concentração de fibroblastos nas séries experimentais e o CL foi o que teve menor concentração. No 14° dia essa diferença se manteve, contudo houve redução dos níveis nos grupos experimentais e DFC. Esses dados indicam que o creme de geoprópolis elevou a concentração de fibroblastos nas feridas analisadas.

A observação da concentração de fibras colágenas nas feridas revelou que não houve diferença significativa entre os agrupamentos no 3° e 7° dia do estudo, contudo, no 14° dia constatou-se uma maior concentração nos grupos tratados com geoprópolis, indicando que o creme à base do produto apícola pode ter influenciado no processo de síntese das fibras colágenas nas feridas.

Parâmetros Avaliados	3° dia				7° dia				14° dia			
	CL	DFC	CGP2.5	CGP5	CL	DFC	CGP2.5	CGP5	CL	DFC	CGP2.5	CGP5
<b>Infiltrado inflamatório</b>	++	++	++	++	++	++	++	++	+++	+++	+	++
<b>Edema</b>	++	++	++	-	+	+	+	+	+	+	-	+
<b>Angiogênese</b>	+	+	+	+	++	++	+	+	++	++	+	++
<b>Fibroblastos</b>	-	+	++	++	+	++	+++	+++	+	+	++	++
<b>Fibras colágenas</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	++	++

Tabela 1. Parâmetros avaliados na análise histológica nos dias 3, 7 e 14, evidenciando a ação da geoprópolis de *M. fasciculata* na cicatrização de feridas. A intensidade dos achados foi classificada em uma escala de +/-4. \*p<sub>≤</sub> 0,05 quando comparado ao grupo CL no mesmo dia (Análise de variância ANOVA two-way).

### 3.3 Creme de geopropolis de *M. fasciculata* não altera produção de citocinas séricas dos camundongos

A quantificação de TGF- $\beta$  mostrou que no 3º dia de experimento as concentrações de TGF- $\beta$  eram maiores nos grupos DFC e CGP2.5. No dia 7 houve uma queda no CGP2.5 enquanto os outros grupos se mantiveram estáveis. Curiosamente, no 14º dia as concentrações de TGF- $\beta$  voltaram a aumentar no conjunto CGP2.5 e alcançou valores maiores que o restante dos grupos que continuaram com níveis estáveis, sem grandes variações dos dias anteriores. Contudo, tais diferenças não tiveram significância estatística. (figura 2).

As dosagens de IL-6 também foram quantificadas. O grupo DFC apresentou a maior concentração no 3º dia, mantendo-se como o grupo com maior dosagem, contudo, com redução progressiva no 7º e 14º dia de análise. O grupo CL foi o que apresentou menores níveis no 3º, 7º e 14º dia (com níveis equiparáveis ao CGP5 no 14º dia). Depois do grupo DFC, o agrupamento CGP2.5 teve a 2º maior concentração no 3º e 14º dia, sendo que no 7º essa posição foi ocupada pelo CGP5. (figura 2).

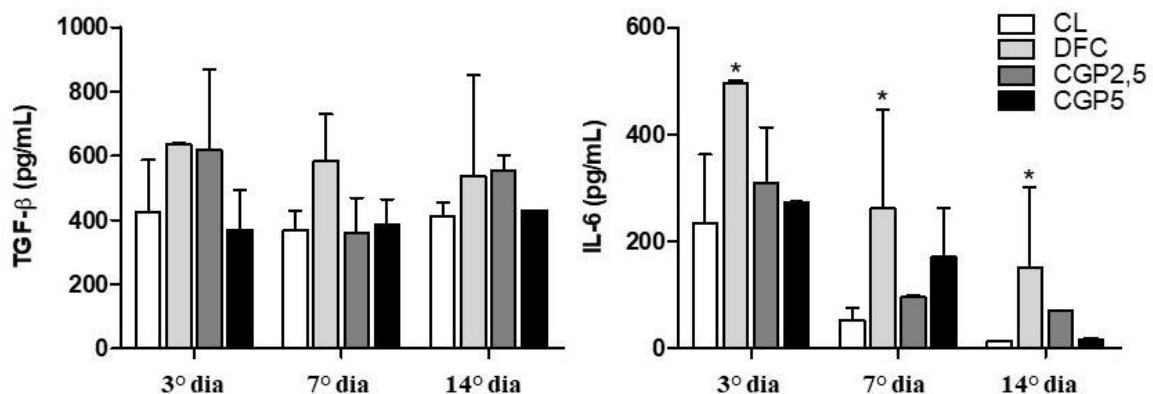


Figura 2. Quantificação das dosagens de TGF- $\beta$  e IL-6 no soro dos animais retirado para análise nos dias 3, 7 e 14 do experimento. As concentrações foram obtidas por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA). Os valores expressam a média  $\pm$  DP de 10, 8, 6 e 4 animais por grupo. \* $p \leq 0,05$  quando comparado ao grupo CL no mesmo dia (Análise de variância ANOVA two-way).

#### 4. DISCUSSÃO

Com o avanço da epidemia global de DM associada conseqüentemente ao aumento na incidência do pé diabético, produtos naturais de baixo custo e que tenham boa eficácia na otimização do processo de cicatrização possuem grande utilidade para o meio médico. A geoprópolis de *Melipona fasciculata* é um produto de abelha de baixo custo e que tem sido utilizada empiricamente no tratamento de dermatoses <sup>22</sup>. Apesar de ainda não terem sido encontrados na literatura relatos que comprovem sua ação cicatrizante, já foi observada a eficácia de outras própolis no tratamento de lesões agudas, <sup>48</sup> bem como em crônicas, tanto em modelos animais <sup>40</sup> como em seres humanos <sup>18</sup>.

Os resultados provenientes da mensuração das feridas e cálculo das áreas de fechamento epitelial mostraram que aplicações diárias de creme de geoprópolis, logo nos primeiros dias de experimento, causaram um aumento na velocidade de reepitelização e fechamento epitelial, indicando que a geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith acelera o processo de cicatrização em camundongos NOD desde suas fases iniciais.

Após a indução das lesões houve um aumento nas áreas das mesmas em relação ao tamanho inicial, isso ocorreu devido as bordas da lesão terem sofrido retração centrífuga por causa da tensão elástica da pele circunjacente, mobilidade da pele e redução da aderência com a fáscia profunda. Contudo, essa diferença não interferiu nos resultados das análises das áreas nesse estudo, pois o cálculo das mesmas depende da diferença entre as áreas iniciais e as encontradas no dia das avaliações das feridas, sendo feito individualmente e não com as médias <sup>8</sup>.

A distância entre os folículos pilosos mais próximos das bordas das feridas não sofreu alteração nos animais tratados com o creme de geoprópolis, o que indica que o mecanismo de fechamento das feridas deveu-se a um processo de reepitelização e não de contração da ferida <sup>40</sup>. Em contraste com outros estudos feitos com própolis, não houve diferença significativa no fechamento epitelial e na velocidade de reepitelização entre diferentes concentrações da geoprópolis <sup>43, 8</sup>.

Em concordância com outras pesquisas, os resultados deste estudo apontaram que a intensidade do infiltrado inflamatório foi menor no 14º dia nos animais que receberam a aplicação tópica do creme de geoprópolis <sup>40</sup>. Esse efeito é particularmente importante para as úlceras diabéticas, pois a inflamação persistente das feridas, resultante da neuropatia e da isquemia, desregula as fases normais de cicatrização causando atraso em todo processo <sup>20, 39</sup>.

Quando expostos a injúria tecidual, os macrófagos ali presentes e as células endoteliais respondem liberando várias citocinas, dentre elas o fator de necrose tumoral (TNF) <sup>25</sup>. O TNF age nas células endoteliais e induz a expressão de numerosas moléculas de adesão de leucócitos, como os ligantes para integrinas VCAM1 (molécula-1 de adesão de célula vascular) e o ICAM-1 (molécula-1 de adesão intercelular) <sup>27</sup>. Agentes que bloqueiam o TNF, uma das principais citocinas recrutadoras de leucócitos, reduzem a adesão de leucócitos e conseqüentemente a intensidade do infiltrado inflamatório e estão entre as medicações mais bem-sucedidas para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas <sup>38</sup>.

A presença de um composto da classe dos triterpenos, a  $\beta$ -amirina, já foi identificada na geoprópolis de *Melipona fasciculata* <sup>9</sup>. Um estudo que teve como objetivo avaliar o efeito anti-inflamatório da  $\beta$ -amirina sobre um modelo experimental de ratos com periodontite aguda mostrou que tal substância reduziu os níveis de TNF-alfa, mieloperoxidases (MPO) e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) <sup>44</sup>. Esses resultados forneceram evidências de que a  $\beta$ -amirina diminuiu a inflamação aguda nos modelos estudados.

A inibição de mieloperoxidases induzidas pela  $\beta$ -amirina é de grande importância no tratamento de lesões crônicas, pois, a persistência de neutrófilos ativados na lesão estimula o aumento dessas proteases, o que compromete a migração celular e estimula a destruição de matrizes proteicas e fatores de crescimento necessários no processo de reparo <sup>34</sup>.

A presença de neutrófilos é essencial nas fases iniciais da cicatrização, sendo prejudicial quando persistem nas outras fases. Já foi observado na literatura que em lesões de camundongos diabéticos há redução no número dos neutrófilos durante a fase inflamatória do processo de reparo, porém permanecendo durante as fases subseqüentes <sup>32</sup>. Nessa pesquisa a diminuição de neutrófilos após a fase inflamatória e o perfil mononuclear do infiltrado mostra a atuação benéfica da geoprópolis sobre este parâmetro <sup>40</sup>.

O surgimento precoce dos neutrófilos no local da ferida é explicado por vários motivos: estas células estão em maior número no plasma sanguíneo, respondem mais rapidamente às quimiocinas e se ligam de maneira mais forte as moléculas de adesão endotelial. Após a diapedese, os neutrófilos, por possuírem vida curta, entram em apoptose em 24 a 48 horas. Por outro lado, os monócitos possuem ciclo de vida mais longo e além disso também podem proliferar nos tecidos, tornando-se a população predominante <sup>33</sup>.

Como já mencionado, a inibição de TNF-alfa pela  $\beta$ -amirina causa redução na expressão de moléculas de adesão leucocitária. Por isso há mudança no padrão do infiltrado inflamatório após o uso da geoprópolis, pois menos neutrófilos são recrutados e os monócitos que já haviam chegado no local da lesão conseguem se proliferar <sup>33</sup>.

Uma pesquisa sobre a composição química e atividade antioxidante da geoprópolis de *Melipona fasciculata* identificou nas amostras altos teores de ácidos fenólicos, ácido gálico e ácido elágico, atribuindo-se as estas substâncias a responsabilidade por seus efeitos antioxidantes<sup>9</sup>. A redução da injúria causada pelas espécies reativas de oxigênio ajudam na diminuição da resposta inflamatória<sup>40</sup>.

O cicloartenol é outro composto triterpênico encontrado em altas concentrações na geoprópolis de *Melipona fasciculata*<sup>9</sup>. Um estudo das propriedades anti-inflamatórias da fração cicloartenol da planta *Crataegus monogyna* Jacq. (Rosaceae) mostrou que esse triterpeno inibiu a infiltração de leucócitos peritoneais em camundongos. Neste mesmo estudo constatou-se que o cicloartenol também inibe a fosfolipase A<sub>2</sub> e conseqüentemente perturba a cascata do ácido araquidônico, reduzindo a inflamação<sup>1</sup>.

Os resultados obtidos nesse estudo no que se refere a concentração de fibroblastos e fibras colágenas indicam que apesar das condições das feridas diabéticas, o creme de geoprópolis se mostrou eficaz em acelerar a reversão de fibrócitos em fibroblastos, conforme mostram os resultados em todos os dias do experimento.

Um trabalho recente com extrato seco padronizado do gel de Aloe Vera utilizou fitoesteróis do tipo cicloartenol no tratamento de fibroblastos dermais humanos. Essa pesquisa demonstrou que o tratamento com cicloartenol aumentou a expressão mRNA de quatro enzimas responsáveis pela síntese do colágeno (COL1A1 e COL1A3) e ácido hialurônico (HAS2 e HAS3)<sup>51</sup>. Esses dados sugerem que além de diminuir a inflamação, este triterpeno presente em altas concentrações na geoprópolis de *Melipona fasciculata* também aumenta a produção de colágeno e melhora a hidratação da pele.

Esses achados corroboram com estudos que demonstraram que fibrócitos podem ser revestidos para o estado de fibroblastos com conseqüente reativação de sua capacidade de síntese quando adequadamente estimulados durante o reparo tecidual<sup>17</sup>. Um possível mecanismo adicional é descrito em trabalhos que mostraram que a própolis, em contato com a pele lesionada, poderia nutri-la com aminoácidos, vitaminas e oligoelementos, estimulando fibroblastos a produzirem colágeno e elastina, atuantes no processo de reparo<sup>23</sup>.

Os dados obtidos nesse trabalho indicam que os animais tratados com geoprópolis tiveram um desempenho ligeiramente inferior aos grupos controle, sugerindo que o creme de geoprópolis não exerceu influência positiva sobre a angiogênese. Sugere-se também que em feridas diabéticas a vasculogênese pode estar comprometida, sem, no entanto, ter importância crítica sobre a cicatrização de feridas diabéticas, como sustentado por outras publicações<sup>29</sup>.

O fator de crescimento e transformação- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), considerado um dos agentes fibrogênicos mais potentes, necessário para a proliferação celular e deposição de matriz extracelular, é deficiente em úlceras diabéticas <sup>41</sup>. Já foi demonstrado que a própolis e alguns de seus constituintes estimulam a liberação de TGF- $\beta$ 1 por linfócitos humanos <sup>2</sup>.

Contudo, nessa pesquisa, não se constatou aumento significativo nas concentrações séricas de TGF- $\beta$  nos animais testados. Tal achado sugere que a melhora no reparo tecidual em resposta ao creme de geoprópolis não se deveu ao aumento desse fator de crescimento, e sim pelos mecanismos já citados.

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória que promove diferenciação/manutenção de linfócitos-T citotóxicos, células matadoras naturais, maturação e ativação de neutrófilos e maturação de macrófagos, além de exercer propriedades anti-inflamatórias por meio da liberação de receptores solúveis de FNT (sFNTRs) e L-1 AR <sup>37, 16, 45</sup>.

A dosagem de IL-6, embora com redução progressiva, foi maior no grupo DFC. Apesar de as dosagens de IL-6 nas séries de geoprópolis terem sido superiores ao controle negativo (CL), tal diferença não foi significativa e suas concentrações nas feridas foram baixas, sobretudo no 7° e 14° dia. Tais achados indicam que o creme de geoprópolis não alterou a produção de IL-6 nos animais tratados.

Uma das possíveis explicações para a redução progressiva da IL-6 em todos os grupos é que as concentrações plasmáticas de IL-6 têm pico máximo entre 4 e 6 horas após a indução da lesão, podendo durar em concentrações progressivamente menores por até aproximadamente 10 dias <sup>30</sup>. É importante relatar também que a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), importante no processo de cicatrização, é pouco expressa em pacientes diabéticos <sup>20</sup>. A IL-1, juntamente com FNT $\alpha$ , são potentes indutores da secreção de IL-6, logo, níveis reduzidos de IL-1 e FNT $\alpha$  em pacientes diabéticos reduzem, indiretamente, a secreção de IL-6.

## 5. CONCLUSÃO

Os resultados dessa pesquisa trazem evidências de que o creme à base da geoprópolis produzida por *Melipona fasciculata* Smith aumenta a velocidade e as áreas de fechamento epitelial em feridas diabéticas de camundongos NOD, bem como reduz e muda o perfil do infiltrado inflamatório de polimorfonuclear para mononuclear nas fases tardias da cicatrização. O creme de geoprópolis dessa espécie de abelha também aumenta a proliferação de fibroblastos e a produção de fibras colágenas, melhorando o processo de cicatrização.

Outros achados importantes também foram a constatação de que o creme testado não reduz significativamente o edema e nem melhora a angiogênese nas lesões, bem como não altera as dosagens das citocinas séricas TGF- $\beta$  e IL-6. Portanto, a conclusão principal que se chega é a de que o creme à base de geoprópolis pode ser uma importante alternativa para o tratamento de úlceras diabéticas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AHUMADA, C. ; SÁENZ, T. ; GARCÍA, D. ; DE LA PUERTA, R. ; FERNANDEZ, A. ; MARTINEZ, E. ; The effects of a triterpene fraction isolated from *Crataegus monogyna* Jacq. On different acute inflammation models in rats and mice. Leucocyte migration and phospholipase A2 inhibition. **The Journal of pharmacy and pharmacology**. London, Mar 1997. 49 (3): 329-31.
2. ANSORGE, S.; REINHOLD, D.; LENDECKEL, U.; Propolis and some of its constituents down regulate DNA synthesis and inflammatory cytokine production but induce TGF- $\beta$ 1 production of human immune cells. **Zeitschrift für Naturforschung**, v. 58c, p. 580–589, 2003.
3. Araújo, Maria José Abigail Mendes et al. The chemical composition and pharmacological activities of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* Smith in northeast Brazil. *Journal of Molecular Pathophysiology*, v. 4, n. 1, p. 12-20, 2015. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/137218>>.
4. Azevedo IBS, Sampaio RF, Montes JC, Contreras RLL. Tratamento de escaras de decúbito com própolis. *Rev Bras Enferm*. 1986;39(2/3):33-7.
5. Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA et al. The 2015 IWGDF Guidance on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32(Suppl 1):2-6.
6. Bankova V, Popova M, Trusheva B. Propolis volatile compounds: chemical diversity and biological activity: a review. *Chem Cent J* 2014; 8: 28, doi: 10.1186/1752-153X-8-28
7. BANKOVA, V.B.; CASTRO, S.L.; MARCUCCI, M.C. Propolis: recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, v.31, p.3-15. 2000
8. 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. plantas med.**, Botucatu , v. 17, n. 3, p. 413-



- 419, Sept. 2015. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-05722015000300413&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722015000300413&lng=en&nrm=iso)>. Acces on 06 Feb. 2019. [http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/12\\_116](http://dx.doi.org/10.1590/1983-084X/12_116).
9. BATISTA, Marisa Cristina Aranha et al. Chemical composition and antioxidant activity of geopropolis produced by *Melipona fasciculata* (Meliponinae) in flooded fields and cerrado areas of Maranhão State, northeastern Brazil. **Acta Amazonica**, v. 46, n. 3, p. 315-322, 2016.
  10. Bieg S, Lernmark A. Animal Models for Insulin-dependent diabetes mellitus. In: Totowa NJ. Contemporary endocrinology autoimmune endocrinopathies. Humana Press 1999: 113-39.
  11. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G et al. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet*. 2005; 366:1719-24
  12. BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**., v.36, p.347-363. 1998.
  13. Campos JF, dos Santos UP, Macorini LF, de Melo AM, Balestieri JB, Paredes-Gamero EJ, et al. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities of propolis from *Melipona orbignyi* (Hymenoptera, Apidae). *Food Chem Toxicol* 2014; 65: 374–380, doi: 10.1016/j.fct.2014.01.008.
  14. Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z et al. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012; 28(Suppl 1):107-11.
  15. Choudhari MK, Punekar SA, Ranade RV, Paknikar KM. Antimicrobial activity of stingless bee (*Trigona* sp.) propolis used in the folk medicine of Western Maharashtra, India. *J Ethnopharmacol* 2012; 141: 363–367, doi: 10.1016/j.jep.2012.02.047.
  16. Curfs JH, Meis JF, Hoogkamp-Korstanje JA – A primer on cytokines: sources, receptors, effects, and inducers. *Clin Microbiol Rev*, 1997;10:742-780.

17. DA PAIXÃO, Daniella Ribeiro et al. Efeitos da própolis na proliferação de fibroblastos em lesões cutâneas de ratos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 35, n. 3, 2014.
18. DOS SANTOS, M.J; VIANNA, L.A.C.; GAMBA, M.A. Avaliação da eficácia da pomada de própolis em portadores de feridas crônicas. **Acta Paul Enferm**, v. 20, n. 2, p. 199-204, 2007.
19. DUAILIBE, S.A.C.; GONÇALVES, A.G.; AHID, F.J.M. Effect of a propolis extract on *Streptococcus mutans* counts *in vivo*. **J. Appl. Oral Sci.** v. 15, p. 420-423, 2007.
20. Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet* 2005; 366: 1736–43.
21. Franchin M, da Cunha MG, Denny C, Napimoga MH, Cunha TM, Koo H, et al. Geopropolis from *Melipona scutellaris* decreases the mechanical inflammatory hypernociception by inhibiting the production of IL-1beta and TNF-alpha. *J Ethnopharmacol* 2012; 143: 709–715, doi: 10.1016/j.jep.2012.07.040.
22. Freitas MO, Ponte FA, Lima MA, Silveira ER. Flavonoids and triterpenes from the nest of the stingless bee *Trigona spinipes*. *J Braz Chem Soc* 2008;19:532-5.
23. Funari CSD. Análise de Própolis da Serra do Japi, determinação de sua origem botânica e avaliação de sua contribuição em processos de cicatrização. [Dissertação]. Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo; 2005.
24. GOMES, V. A Estudo das atividades antiinflamatória e antinociceptiva da própolis de *Melipona compressipis fasciculata* (tiúba). Monografia (Graduação Farmácia) – Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, UFMA, São Luís, 2005.
25. Hehlhans T, Pfeffer K: The intriguing biology of the tumour necrosis factor/tumour necrosis factor receptor superfamily: players, rules and the games. *Immunology* 115:1, 2005.

26. Hernandorena BH, Gonzales JCR, Garcia JCR. Animales de Laboratório en la Endocrinología: Biomodelos de la Diabetes Mellitus tipo 1. *Rev cuba endocrinol.* 2001; 12(3): 168-77.
27. Hynes RO: Integrins: bidirectional, allosteric signaling machines. *Cell* 110:673, 2002.
28. International Diabetes Federation. *IDF Atlas*. 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2015.
29. Jacobi J, Tam BY, Sundram U, von Degenfeld G, Blau HM, Kuo CJ, Cooke JP. Discordant effects of a soluble VEGF receptor on wound healing and angiogenesis. *Gene Ther* 2004; 11: 302–9.
30. Kato M, Suzuki H, Murakami M et al. – Elevated plasma levels of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor during and after major abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997;9:293-298.
31. Kodama S, Kuhreiber W, Fujimura S, Dale EA, Faustman DL. Islet regeneration during the reversal of autoimmune diabetes in NOD mice. *Science* 2003; 302: 1223-7.
32. KOMESU, M.C.; TANGA, M.B.; BUTTROS, K.R.; NAKAO. C. Effects of acute diabetes on rat cutaneous wound healing. **Pathophysiology**. v. 11, p. 63-67, 2004.
33. KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010;
34. LEE, K. W.; KANG, N.J.; KIM, J.H.; LEE, K.M.; LEE, D.E.; HUR, H.J.; LEE, H.J. Caffeic acid phenethyl ester inhibits invasion and expression of matrix metalloproteinase in SK-Hep1 human hepatocellular carcinoma cells by targeting nuclear factor kappa B. **Genes Nutr**. v. 2, p. 319-322, 2008.
35. Leiter EH, Staff S. NOD/Ltj Mice Available. [página on line]1993 [capturado 2004 maio 04]; Disponível em: <http://www.jax.org>.

36. Liberio SA, Pereira AL, Dutra RP, Reis AS, Araujo MJ, Mattar NS, et al. Antimicrobial activity against oral pathogens and immunomodulatory effects and toxicity of geopropolis produced by the stingless bee *Melipona fasciculata* Smith. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 108, doi: 10.1186/1472-6882-11-108.
37. Lin E, Calvano SE, Lowry SF – Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery*, 2000;127:117-126.
38. Luster AD et al: Immune cell migration in inflammation: present and future therapeutic targets. *Nat Immunol* 6:1182, 2005.
39. MALGRANGE, D. Physiopathology of the diabetic foot. **La revue de médecine interne**. v. 29, p. 231–237. 2008.
40. MCLENNAN, Susan V. et al. O agente anti-inflamatório Própolis melhora a cicatrização de feridas em um modelo de roedores de diabetes experimental. **Reparação de Feridas e Regeneração** , v. 16, n. 5, p. 706-713, 2008.
41. MENKE, N.B.; WARD, K.R.; WITTEN, T.M.; BONCHEV, D.G.; DIEGELMANN, R.F. Impaired wound healing. **Clinics in Dermatology**. v. 25, p. 19-25, 2007.
42. Miguel MG, Nunes S, Dandlen SA, Cavaco AM, Antunes MD. Phenols and antioxidant activity of hydro-alcoholic extracts of propolis from Algarve, South of Portugal. *Food Chem Toxicol* 2010; 48: 3418–3423, doi: 10.1016/j.fct.2010.09.014
43. 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;19(2):23-34.
44. PINTO, SA Holanda et al. Anti-inflammatory effect of  $\alpha$ ,  $\beta$ -amyrin, a pentacyclic triterpene from *Protium heptaphyllum* in rat model of acute periodontitis. **Inflammopharmacology**, v. 16, n. 1, p. 48-52, 2008.
45. Raeburn CD, Sheppard F, Barsness KA et al. – Cytokines for surgeons. *Am J Surg*, 2002;183:268-273.

46. Rosmalen JGM, Leenen PJM, Pelegri C, Drexhage HA, Homo-Delarche F. Islet abnormalities in the pathogenesis of autoimmune diabetes. *Trends endocrinol. metab.* 2002;13(5): 209-14.
47. 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.
48. SEHN, E.; HERNANDES, S L.; FRANCO, L.; GONÇALVES, C.C.M.; BAESSO, M.L. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. ***Analytica Chimica Acta.*** v, 635, p. 115–120, 2009.
49. Sforcin JM. Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol* 2007; 113: 1–14, doi: 10.1016/j.jep.2007.05.012.
50. Silva JC, Rodrigues S, Feas X, Estevinho LM. Antimicrobial activity, phenolic profile and role in the inflammation of propolis. *Food Chem Toxicol* 2012; 50: 1790–1795, doi: 10.1016/j.fct.2012.02.097.
51. TANAKA, M. et al. Effects of plant sterols derived from Aloe vera gel on human dermal fibroblasts in vitro and on skin condition in Japanese women. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 8, p. 95–104, 2015.
52. Wojtyczka RD, Dziejczak A, Idzik D, Kepa M, Kubina R, Kabala-Dzik A, et al. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* clinical isolates to propolis extract alone or in combination with antimicrobial drugs. *Molecules* 2013; 18: 9623–9640, doi: 10.3390/molecules18089623.

## ANEXOS

### ANEXO I – NORMAS DA REVISTA A QUE O ARTIGO SERÁ SUBMETIDO

## ACTA AMAZONICA

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Espera-se que os manuscritos submetidos à Acta Amazonica sejam preparados de acordo com as Instruções aos Autores (diretrizes). Portanto, certifique-se de que seu manuscrito siga estas diretrizes antes de enviar sua inscrição. Manuscritos que não aderem às instruções da Revista são devolvidos aos autores.

1. O tamanho máximo de um arquivo individual deve ser de 2 MB.
2. Uma carta submetendo o manuscrito (carta de apresentação) deve declarar que:
  - a) Os dados da pesquisa são originais e precisos; b) todos os autores participaram substancialmente e estão preparados para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo; c) a contribuição apresentada a este periódico não foi publicada anteriormente, nem foi submetida para publicação em outros lugares, no todo ou em parte. Faça o upload da carta de apresentação no momento da apresentação.
3. **Os manuscritos devem ser escritos em inglês** . A veracidade das informações contidas no manuscrito é de exclusiva responsabilidade dos autores.
4. O comprimento máximo para artigos e resenhas é de 30 páginas (ou 7500 palavras, desconsiderando a página de título), dez páginas (2500 palavras) para comunicações curtas e cinco páginas para outras contribuições.
5. Os manuscritos devidamente formatados de acordo com as "Instruções aos autores" são enviados aos Editores Associados para pré-avaliação. Neste primeiro julgamento, é levada em consideração a relevância científica e a inteligibilidade do manuscrito e seu escopo dentro do contexto amazônico. Nesta fase, as contribuições fora do escopo da revista ou de pouco valor científico são recusadas. Os manuscritos aprovados no primeiro julgamento são encaminhados aos avaliadores científicos para avaliação, com no mínimo dois revisores; especialistas de outras instituições que não as dos autores.
6. A aceitação de manuscritos será baseada no conteúdo científico e na formatação correta de acordo com as diretrizes do Journal.
7. Os manuscritos que exigem correções serão devolvidos aos autores para revisão. A versão revisada precisa ser carregada no sistema do Journal no prazo de duas semanas. Uma carta de resposta deve ser devolvida com a versão revisada. Nesta carta, por favor, detalhe as modificações feitas no manuscrito. Recomendações não incorporadas à versão revisada, se houver, precisam ser respondidas. Todo o processo é online e pode ser acompanhado no site da Revista, <http://mc04.manuscriptcentral.com/aa-scielo> .

8. Siga estas instruções para preparar e carregar o manuscrito:

Informações de autoria e manuscrito (Página de título, por favor use o formato de palavra): Esta página deve conter o título do manuscrito, autoria (sobrenome em letra maiúscula), endereço institucional completo dos autores e e-mail do autor correspondente. NÃO abrevie nomes de instituições. Use um asterisco (\*) para indicar o autor correspondente. Apenas o e-mail do autor correspondente é necessário na página de título do manuscrito.

**Após o envio, faça o upload deste arquivo selecionando a opção: "Página de título".**

b. Corpo principal do texto (documento principal, por favor use o formato de palavra). O texto do manuscrito deve seguir essa ordem: Título, Resumo, Palavras-chave, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões, Agradecimentos, Referências, Legendas das figuras e Tabelas. Também é necessário incluir um “ *Título, Resumo e Palavras-chave* ” em português ou espanhol.

**Após o envio, envie este arquivo como "Documento principal".**

c. Figuras Até sete figuras são permitidas para artigos. Cada figura DEVE ser enviada como um arquivo separado. As figuras devem estar no formato gráfico (JPG ou TIFF) e de alta qualidade e resolução (300 dpi). Use 600 dpi para ilustração de bitmap.

**Carregue cada um desses arquivos selecionando a opção: "Figura".**

d. Tabelas Cinco tabelas são permitidas para artigos. Use espaçamento simples e a função de tabela para digitar tabelas. Por favor, insira as Tabelas no final do texto do manuscrito (documento principal), após as "Legendas das figuras".

9. As comunicações breves devem ser escritas separando os tópicos (Introdução, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões) nos parágrafos, mas sem incluir seus títulos. Eles também devem incluir todas as seções do artigo completo (por exemplo: título, autoria, afiliação, endereço eletrônico, resumo, palavras-chave, agradecimentos, referências). Três figuras e duas tabelas são permitidas. Faça o upload da "página de título", "documento principal", figuras e tabelas, conforme descrito anteriormente (Item 8).

10. O nome completo dos autores e seus endereços institucionais e e-mails devem ser registrados no sistema do Journal.

11. NOTA IMPORTANTE: Manuscritos não formatados adequadamente de acordo com as "Instruções aos autores" NÃO são aceitos para publicação.

## **FORMATO E ESTILO**

12. O manuscrito deve ser preparado com um editor de texto (por exemplo, doc ou docx), digitado usando a fonte Times New Roman de 12 pontos. Deve ser espaço duplo com margens de 3 cm; páginas e linhas numeradas consecutivamente. Para tabelas, veja o item 8d.

13. Título. Ajuste para a esquerda e coloque em maiúscula a primeira letra da frase. Evite usar nomes científicos.

14. **Resumo.** Deve ter até 250 palavras (150 para comunicações curtas). Inicie o resumo com algumas linhas (racional), e depois disso, indique claramente os objetivos. O resumo deve conter sucintamente a metodologia, os resultados e as conclusões, enfatizando aspectos importantes do estudo. Deve ser inteligível por si mesmo. Os nomes científicos de espécies e outros termos latinos devem estar em *itálico*. Evite siglas, mas se elas forem necessárias, dê o seu significado. Não use referências nesta seção.

15. **Palavras-chave.** Eles devem consistir em quatro ou cinco termos. Cada termo de palavra-chave pode consistir em duas ou mais palavras. No entanto, as palavras usadas no título não podem ser repetidas como palavras-chave.

16. **Introdução.** Esta seção deve enfatizar o objetivo do estudo. Deve transmitir uma visão geral dos estudos relevantes anteriores, bem como indicar claramente os objetivos ou hipóteses a serem testadas. Espera-se que esta seção não exceda 35 linhas. Não antecipe dados ou conclusões do manuscrito e **NÃO** inclua legendas nesta seção. Termine a introdução com os objetivos.

17. **Materiais e Métodos.** Esta seção deve conter informações suficientes, organizadas cronologicamente para explicar os procedimentos realizados, de modo que outras pesquisas possam repetir o estudo. Tratamentos estatísticos dos dados devem ser descritos. Técnicas padrão só precisam ser referenciadas. As unidades de medida e suas abreviaturas devem seguir o Sistema Internacional e, quando necessário, incluir uma lista das abreviaturas utilizadas. Instrumentos específicos utilizados no estudo devem ser descritos (modelo, fabricante, cidade e país de fabricação, entre parênteses). Por exemplo: "A fotossíntese foi determinada usando um sistema portátil de troca gasosa (Li-6400, Li-Cor, Lincoln, NE, EUA)". O material do comprovante (amostra para referência futura) deve ser depositado em uma ou mais coleções científicas e informado no manuscrito. **NÃO** use sub-legendas nesta seção. Use **negrito**, mas não em *itálico* ou letras maiúsculas para legendas.

18. **Aspectos Éticos e Legais:** Para estudos que requeiram permissões especiais (ex. Comitê de Ética / Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, IBAMA, SISBIO, CNPq, CNTBio, INCRA / FUNAI, EIA / RIMA, outros) o número de registro / aprovação (e data de publicação) devem ser informados. Os autores são responsáveis por seguir todos os regulamentos específicos sobre esta questão.

19. **Resultados.** Esta seção deve apresentar uma descrição concisa das informações obtidas, com um mínimo de julgamento pessoal. Não repita no texto todos os dados contidos em tabelas e ilustrações. Não apresente as mesmas informações (dados) em tabelas e figuras simultaneamente. Não use sub-legendas nesta seção. Numeral deve ser um espaço separado das unidades. Por exemplo, 60 ° C e **NÃO** 60 ° C, exceto porcentagens (por exemplo, 5% e **NÃO** 5%).

**Unidades :** Use unidades e símbolos do Sistema Internacional. Use expoentes negativos em vez de barra (/). Por exemplo:  $\text{cmol kg}^{-1}$  em vez de  $\text{meq} / 100\text{g}$ ;  $\text{ms}^{-1}$  em vez de  $\text{m} / \text{s}$ . Use espaço em vez de ponto entre os símbolos:  $\text{ms}^{-1}$  em vez de  $\text{ms}^{-1}$ . Use um traço (**NÃO** é um hífen) para indicar números negativos. Por exemplo: -2, em vez de -2. Use kg em vez de Kg e km em vez de Km.



20. Discussão. A discussão deve se concentrar nos resultados obtidos. Evite a mera especulação. No entanto, hipóteses bem fundamentadas podem ser incorporadas. Somente referências relevantes devem ser incluídas.

21. Conclusões. Esta seção deve conter uma interpretação concisa dos resultados principais e uma mensagem final, que deve destacar as implicações científicas do estudo. Escreva as conclusões em uma seção separada (um parágrafo).

22. Agradecimentos devem ser breves e concisos. Inclua agência de financiamento. NÃO abrevie nomes de instituições.

23. Referências. Pelo menos 70% das referências devem ser artigos de periódicos científicos. As citações devem ser preferencialmente dos últimos 10 anos. Sugere-se não exceder 40 referências. Eles devem ser citados em ordem alfabética de nomes de autores e devem ser restritos à citação incluída no texto. Se uma referência tiver mais de dez autores, use apenas os seis primeiros nomes e *et. al.* Nesta seção, o título da revista NÃO é abreviado. Veja os exemplos abaixo:

**a) Artigos de periódicos:**

Villa Nova, NA; Salati, E .; Matsui, E . 1976 . Estimativa da evapotranspiração na Bacia Amazônica. *Acta Amazonica* 6: 215-228.

**Artigos de periódicos que não seguem paginação tradicional:**

Ozanne, CMP; Cabral, C; Shaw, PJ 2014. Variação no uso de recursos florestais indígenas na Guiana Central. *PLoS ONE* 9: e102952.

**b) Dissertações e teses:**

Ribeiro, MCLB 1983. *Como migrações dos jaraquis (Peixes: Prochilodontidae) no rio Negro, Amazonas, Brasil.* Dissertação de Mestrado, Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia / Fundação Universidade do Amazonas, Manaus, Amazonas. 192p.

**c) Livros:**

Aço, RGD; Torrie, JH 1980. *Princípios e procedimentos da estatística: uma abordagem biométrica.* 2ª ed. McGraw-Hill, Nova Iorque, 633p.

**d) Capítulos de livros:**

Absy, ML 1993. Mudanças da vegetação e clima da Amazônia durante o Quaternário. In: Ferreira, EJG; Santos, GM; Leão, ELM; Oliveira, LA (Ed.). *Bases científicas para estratégias de preservação e desenvolvimento da Amazônia.* v.2. Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia, Manaus, Amazonas, p.3-10.

**e) Citação de fonte eletrônica:**

CPTEC, 1999. Climanalise, 14: 1-2 ( [www.cptec.inpe.br/products/climanalise](http://www.cptec.inpe.br/products/climanalise) ). Acesso em 19/05/1999.

**e) Citações com mais de dez autores:**

Tseng, Y.-H; Kokkotou, E .; Schulz, TJ; Huang, TL; Winnay, JN; Taniguchi, CM; *et al.* 2008. Novo papel da proteína morfogenética óssea 7 na adipogênese marrom e gasto energético. *Nature* 454: 1000-1004.

24. Citações no texto. Citações de referências seguem uma ordem cronológica. Para duas ou mais referências do mesmo ano, citar de acordo com a ordem alfabética. Por favor, veja os seguintes exemplos.

**a) Um autor:**

Pereira (1995) ou (Pereira 1995).

**b) Dois autores:**

Oliveira e Souza (2003) ou (Oliveira e Souza 2003).

**c) Três ou mais autores:**

Rezende *et al.* (2002) ou (Rezende *et al.* 2002).

**d) Citações de diferentes anos (ordem cronológica):**

Silva (1991), Castro (1998) e Alves (2010) ou (Silva 1991; Castro 1998; Alves 2010).

**e) Citações no mesmo ano (ordem alfabética):**

Ferreira *et al.* (2001) e Fonseca *et al.* (2001); ou (Ferreira *et al.* 2001; Fonseca *et al.* 2001).

## FIGURAS

25. Fotografias, desenhos e gráficos devem ter alta definição, com alto contraste preto e branco. NÃO use tons de cinza em gráficos de dispersão ou gráficos de barras. Nos gráficos de dispersão, use linhas pretas (sólidas, pontilhadas ou tracejadas) e símbolos abertos ou sólidos (círculo, quadrado, triângulo ou losango). Para gráficos de barras, barras pretas, brancas, despojadas ou pontilhadas podem ser usadas. Limite a área de plotagem com uma linha sólida fina, mas NÃO use uma linha de borda na área gráfica. Rotule cada painel de uma figura composta (vários painéis) com uma letra maiúscula dentro da área de plotagem, no canto superior direito.

26. Evite legendas desnecessárias na área de plotagem. NÃO use letras muito pequenas (<tamanho 10) nas figuras (nos eixos do título ou dentro da área de plotagem). Nos eixos, use marcas orientadas para dentro nas divisões de escala. NÃO use linhas de grade horizontais ou verticais, exceto em mapas ou ilustrações semelhantes. Cada eixo do gráfico deve ter um título e uma unidade. Evite muitas subdivisões na escala do eixo (cinco a seis devem ser suficientes). Nos mapas, inclua uma barra de escala e pelo menos um ponto cardinal.

27. As figuras devem ser formatadas para caber dentro das dimensões da página do Jornal, ou seja, dentro de uma coluna (8 cm) ou a largura de toda a página (17 cm), e permitindo espaço para a legenda da figura (legenda). As ilustrações podem ser redimensionadas durante o

processo de produção para otimizar o espaço no Journal. As escalas devem ser indicadas por uma barra (horizontal) na figura e, se necessário, referenciadas na legenda da figura. Por exemplo, barra de escala = 1 mm.

28. Figuras no texto: Os números podem ser citados direta ou indiretamente (entre parênteses), com a letra inicial em maiúscula. Por exemplo: Figura 1 ou (Figura 1). Na legenda, o número da figura deve ser seguido por um período. Por exemplo: "Figura 1. Análise ...". O significado dos símbolos e acrônimos usados nas figuras deve ser definido na legenda da figura. Figuras devem ser auto-explicativas.

29. Para figuras que foram publicadas anteriormente, os autores devem declarar claramente no manuscrito que uma permissão para reprodução foi concedida. O documento que concedeu tal autorização deve ser enviado (não para revisão) no sistema do Journal.

30. Além de figuras no formato gráfico (TIFF, JPG), gráficos de barras e gráficos de dispersão gerados usando Excel ou SigmaPlot podem ser carregados. Selecione a opção arquivo suplementar NÃO para revisão.

31. ilustrações coloridas. Espera-se que as fotografias e outras ilustrações sejam em preto e branco. Ilustrações coloridas são aceitas; no entanto, há um custo de impressão, que é cobrado dos autores. Sem custos para os autores, uma ilustração colorida pode ser usada na versão eletrônica do Journal; enquanto uma versão em preto e branco da mesma figura pode ser usada na versão impressa. Quando uma fotografia colorida é usada apenas na versão eletrônica, mencione-a na legenda da figura. Por exemplo, adicionando esta frase "esta figura é colorida na versão eletrônica". Esta informação é para os leitores da edição impressa.

Os autores podem ser convidados a enviar uma fotografia colorida para ilustrar a capa do periódico. Nesse caso, o custo de impressão será concedido pelo Journal.

## **TABELAS**

32. As tabelas devem ser bem organizadas e numeradas sequencialmente com algarismos arábicos. A numeração e o título da tabela (legenda) devem estar no topo da tabela. Uma tabela pode ter notas de rodapé. O significado dos símbolos e acrônimos usados na tabela (por exemplo, colunas principais, etc.) DEVE ser definido no título da tabela. Use linhas horizontais acima e abaixo da tabela e para separar o título do corpo principal da tabela. NÃO use linhas verticais.

33. As tabelas devem ser geradas usando um editor de texto (por exemplo, doc ou docx), e NÃO devem ser inseridas no manuscrito como uma imagem (por exemplo, no formato JPG).

34. As citações de tabela no texto podem ser feitas direta ou indiretamente (entre parênteses), com a letra inicial em maiúscula. Por exemplo: Tabela 1 ou (Tabela 1). Na legenda da tabela, o número da tabela deve ser seguido por um período, por exemplo: "Tabela 1. Análise ...". Tabelas devem ser auto-explicativas.

## **INFORMAÇÃO ADICIONAL**

A Acta Amazonica pode fazer pequenas correções de formatação e gramática no manuscrito para se ajustar ao padrão editorial e de linguagem. Antes de imprimir, a prova é enviada aos autores para a última verificação. Nesta fase, apenas erros tipográficos ou ortográficos podem

ser corrigidos na prova. NENHUM grandes mudanças podem ser feitas no manuscrito nesta fase, caso contrário, o manuscrito inteiro retornará ao processo de avaliação pelo Conselho Editorial.

A Acta Amazonica não cobra taxa pela publicação. Além disso, não há taxa para submissão e avaliação de manuscritos. Mais informações podem ser obtidas pelo e-mail [acta@inpa.gov.br](mailto:acta@inpa.gov.br) . Se o seu pedido for sobre uma submissão, por favor informe o número de submissão.

As assinaturas da Acta Amazonica (versão impressa) podem ser pagas por cheque ou ordem de pagamento. Assinaturas institucionais US \$ 100,00; assinatura individual US \$ 75,00. Por favor entre em contato pelo e-mail: [acta@inpa.gov.br](mailto:acta@inpa.gov.br) .  
Tel .: (55 92) 3643-3236 ou fax: (55 92) 3643-3029

## ANEXO II – PARECER EMITIDO PELO COMITÊ DE ÉTICA



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO**  
**COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS-CEUA**  
**CIAEP:01.0341.2014**



### CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada “**Caracterização do potencial cicatrizante da propolis de *Scaptotrigona aff. postica* (tubi) como base para certificação do produto natural**” registrada com o nº **23115.000300/2018-34**, sob a responsabilidade de **Aramys Silva dos Reis**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi considerado **APROVADO** pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA - UFMA) da Universidade Federal do Maranhão.

FINALIDADE	( ) ENSINO (X) PESQUISA ( ) EXTENSÃO
Vigência da autorização	20/04/2018 à 01/02/2020
Espécie/linhagem/raça	Camundongos, Swiss
Nº de animais	66
Peso/Idade	8 a 10 semanas
Sexo	Machos
Origem	Biotério Central da UFMA

*Prof. Dr. Rafael Cardoso Carvalho*  
 Presidente da Comissão de Ética no uso de Animais – CEUA/UFMA

## ANEXO III – ACEITE DO COLEGIADO

---

### Ata Colegiado 03/05/2018

#### Homologação dos Projetos dos Trabalhos de Conclusão de Curso

AVALIAÇÃO DE NECTAR PROBIÓTICO A BASE DE CUPUAÇU (*theobroma grandiflorum*) SOBRE ATIVAÇÃO DE MACROFAGOS, IN VITRO da discente **Bruna da Silva Lima**;

PERFIL CLINICO-EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES EM CUIDADOS PALIATIVOS ADMITIDOS NA ENFERMARIA DA UNIDADE DE ALTA COMPLEXIDADE EM ONCOLOGIA (UNACOM) DE IMPERATRIZ da discente **Anna Érica Bernardes Oliveira**;

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA ESPECIE VEGETAL CHENOPODIUM AMBROSIODES NO TRATAMENTO DA MALARIA CEREBRAL do discente **Paulo Vitor de Oliveira Cardoso**;

ASSOCIAÇÃO DE FATORES DE RISCO DAS CEFALÉIAS PRIMÁRIAS EM ESTUDANTES DE MEDICINA da discente **Bruna Cunha Vieira**;

O PADRÃO TERAPÊUTICO DE CONSUMO DE ÁLCOOL, TABACO E OUTRAS DROGAS ENTRE ESTUDANTES DE MEDICINA do discente **Vinicius Magri dos Santos**;

ANÁLISE DO PERFIL DOS PACIENTES EM USO DE ANFOTERICINA B EM UM MUNICÍPIO DO INTERIOR DO NORDESTE da discente **Mayara Rodrigues Borges**;

ANÁLISE DOS FATORES PREDITORES DE TOXICIDADE DERMATOLÓGICAS PÓS RADIOTERAPIA EM CÂNCER DE MAMA da discente **Cássia Cardoso Costa**;

CARACTERIZAÇÃO DO POTENCIAL CICATRIZANTE DO PRÓPOLIS DE SCAPTOTRIGONA AFF.POSTICA (TUBI) do discente **Gabriel Carvalho de Souza**;

ANÁLISE DE FATORES PROGNÓSTICOS RELACIONADOS COM A QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES SUBMETIDOS À RESSECÇÃO DE TUMOR COLORRETAL da discente **Mariana Alves Ribeiro**;

PREVAIÊNCIA DE SINTOMAS DE ANSIEDADE EM ESTUDANTES DE PRÉ VESTIBULAR QUE OBJETIVAM INGRESSAR NO CURSO DE MEDICINA: AVALIAÇÃO DA REALIDADE EM IMPERATRIZ – MA do discente **Leonardo de Campos Castro**;

SINDROME DE BURNOUT EM ACADÊMICOS DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – CAMPUS DE IMPERATRIZ do discente **Anderson Madeira Assunção**;

#### A mudança de projeto dos discentes:

**Asafe Caio de Pinho Martins**: PERFIL CLINICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES ACOMETIDOS POR TRAUMA CRÂNIO ENCEFÁLICO ASSISTIDOS EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE IMPERATRIZ, MA;