

Efeito do extrato de própolis sobre o processo de cicatrização da pele: uma revisão sistemática

Effect of propolis extract on the skin healing process: a systematic review

Efecto del extracto de propóleo sobre el proceso de curación de la piel: una revisión sistemática

Recebido: 27/04/2022 | Revisado: 07/05/2022 | Aceito: 19/05/2022 | Publicado: 25/05/2022

Thercyo Ariell Costa Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4834-7479>

Centro Universitário UniFacid, Brasil

E-mail: thercyo13@hotmail.com

Francisco Laurindo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6837-4509>

Centro Universitário UniFacid, Brasil

E-mail: flspb@yahoo.com.br

Resumo

A própolis é uma mistura resinosa natural produzida pelas abelhas a partir de substâncias coletadas de partes de plantas, brotos e exsudatos. Devido à sua natureza cerosa e propriedades mecânicas, as abelhas utilizam a própolis na construção e reparo de suas colméias e tal substância é amplamente conhecida por um efeito benéfico na saúde humana, incluindo a cicatrização de feridas. Nesse contexto, tal pesquisa teve como objetivo abordar, por meio de uma revisão sistemática, o emprego do extrato de própolis na clínica de lesões e da cicatrização de feridas na pele, levando em consideração seus benefícios. A pesquisa consistiu em uma revisão sistemática, com abordagem quantitativa, em que utilizou os descritores “Propolis” OU “*Apis mellifera L.*” e “Wound Healing”, aplicando ainda o intervalo temporal dos últimos cinco anos. Para a coleta dos dados foram utilizados critérios de inclusão e exclusão citados. Ao se utilizar os descritores e intervalo temporal nas três bases de dados se encontrou no total 378 artigos, que após um processo de filtragem utilizando os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente, um resultado final de onze artigos foram selecionados. Os estudos demonstrados nesta pesquisa apresentam o extrato de própolis como um tratamento promissor na cicatrização da pele levando em consideração o efeito terapêutico de seus constituintes que, de forma eficaz, acelera o processo de reparação tecidual, melhorando significativamente a qualidade de vida aos portadores de lesões.

Palavras-chave: *Apis mellifera L.*; Extrato de própolis; Cicatrização; Ensino.

Abstract

Propolis is a natural resinous mixture produced by bees from substances collected from plant parts, shoots and exudates. Due to its waxy nature and mechanical properties, bees use propolis in the construction and repair of their hives and this substance is widely known to have a beneficial effect on human health, including wound healing. In this context, this research aimed to approach, through a systematic review, the use of propolis extract in the clinic of lesions and wound healing in the skin, taking into account its benefits. The research consisted of a systematic review, with a quantitative approach, which used the descriptors “Propolis” OR “*Apis mellifera L.*” and “Wound Healing”, also applying the time interval of the last five years. For data collection, the aforementioned inclusion and exclusion criteria were used. When using the descriptors and time interval in the three databases, a total of 378 articles was found, which after a filtering process using the inclusion and exclusion criteria mentioned above, a final result of eleven articles were selected. The studies demonstrated in this research present the propolis extract as a promising treatment in the healing of the skin, taking into account the therapeutic effect of its constituents that, in an effective way, accelerates the tissue repair process, significantly improving the quality of life for patients with lesions.

Keywords: *Apis mellifera L.*; Propolis extract; Healing; Teaching.

Resumen

El propóleo es una mezcla resinosa natural producida por las abejas a partir de sustancias recolectadas de partes, brotes y exudados de plantas. Debido a su naturaleza cerosa y propiedades mecánicas, las abejas utilizan propóleos en la construcción y reparación de sus colmenas y esta sustancia es ampliamente conocida por tener un efecto beneficioso sobre la salud humana, incluida la cicatrización de heridas. En ese contexto, esta investigación tuvo como objetivo abordar, a través de una revisión sistemática, el uso del extracto de propóleo en la clínica de lesiones y cicatrización de heridas en la piel, teniendo en cuenta sus beneficios. La investigación consistió en una revisión sistemática, con enfoque cuantitativo, utilizando los descriptores “Propolis” O “*Apis mellifera L.*” y “Curación de

Heridas”, aplicando también el intervalo de tiempo de los últimos cinco años. Para la recolección de datos, se utilizaron los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. Al utilizar los descriptores e intervalo de tiempo en las tres bases de datos se encontró un total de 378 artículos, los cuales luego de un proceso de filtrado utilizando los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados, se seleccionó un resultado final de once artículos. Los estudios demostrados en esta investigación presentan el extracto de propóleo como un tratamiento promisorio en la cicatrización de la piel, teniendo en cuenta el efecto terapéutico de sus constituyentes que, de manera eficaz, acelera el proceso de reparación de los tejidos, mejorando significativamente la calidad de vida de pacientes con lesiones.

Palabras clave: *Apis mellifera L.*; Extracto de propóleo; Curación; Enseñanza.

1. Introdução

Conhecida como a maior órgão do corpo, a pele apresenta diversas propriedades fisiológica essenciais, dentre elas uma forma de administração medicamentosa, conhecida como tópica, a mesma tem ação local, minimizando assim o aparecimento de efeitos colaterais comum em medicamentos sistêmicos (Lourenço, 2013).

O processo erosivo da epiderme deixa a mesma predisposta a infecção por patógenos externos, tal reação pode comprometer a seguridade do organismo. Para evitar esse efeito o corpo busca medidas para reestabelecer a integridade da pele e com isso a homeostasia, essa medida é conhecida como processo de cicatrização (Caldwell, 2020). Essas lesões que podem vir a ocorrer, podem causar além do trauma físico o emocional e psicológico, podendo desestabilizar rotinas já bem estabelecidas pelo indivíduo. Com essa visão, intervenções para reverter tais situações são necessárias (Leite, Araújo, Sousa, 2020).

Apesar de ser um processo fisiológico, a cicatrização, quando adicionada a uma intervenção, ocorre de forma acelerada e consequentemente com resultados estéticos melhores, em conjunto com a restauração da funcionalidade da pele (Maia, 2020). A pesquisa por produtos naturais com essa propriedade se torna, assim, atrativa para o comércio, dentre eles há os produtos derivados de própolis, já que o mesmo tem sido amplamente explorado por tal ação, além de já ter demonstrado efeito cicatrizante acelerado e satisfatório, com reintegração de todo o tecido histológico da pele, incluindo o de sustentação (Rodríguez-Archilla, Raissouni, 2017; Mujica et al., 2019).

Sua produção deriva principalmente da cera de abelha e resinas vegetais, dando a mesma uma composição resinosa, com uma coloração variada, indo de amarelo esverdeado à marrom escuro, além de apresentar textura pegajosa, flexível, de acordo com a temperatura que encontra pode estar em estado mais fluido ou mais sólido, geralmente ela é produzida na forma de extrato para a utilização medicamentosa (Sawaya et al., 2011; Ali et al., 2012).

O própolis tem uma composição extremamente variável, constituído majoritariamente de resina vegetal, óleo essencial, pólen, cera e açúcares, além disso sua composição química rica em flavonoides podem apresentar concentrações variáveis de acordo com a localização, horário de coleta, irradiação, nutrientes do solo, sazonalidade, humidade, dentre outro (Silva et al., 2013)

Como já citado, a constituição química variável consiste de flavonoide, além de ácidos fenólicos e seus ésteres, esteroides, estilbenos, aldeídos aromáticos, terpenos, álcoois e ácidos graxos. Esses flavonoides encontrados em grande quantidade estão diretamente relacionados as ações biológicas desempenhadas pelos extratos de própolis (Sawaya et al., 2011; Silva et al., 2013). Dentre as atividades já observadas para o própolis destacam-se antimicrobiana, antiulcerativa e antitumoral, além de ser considerada segura para uso por não serem observados efeitos colaterais danosos (Lotfy, 2006).

Por já ser demonstrado esse grande potencial biológico com aplicações terapêuticas do mesmo, o presente estuda objetiva observar a ação do extrato de própolis sobre a ação cicatrizante de lesões na pele, o mesmo será realizado utilizando uma abordagem metodológica de revisão sistemática.

Pelo processo de cicatrização muitas vezes estar associado a infecções secundárias e critérios de autoestima devido a estética das lesões, a revisão se torna relevante para auxiliar na confirmação e direcionamento da produção de produtos

medicamentosos a base de própolis com o objetivo de aplicação tópica na cicatrização, além de auxiliar no direcionamento de protocolos pelos profissionais de saúde no tratamento dessas feridas.

2. Metodologia

A pesquisa consistiu em uma revisão sistemática, com abordagem quantitativa, em que utilizou os descritores “Propolis” OU “*Apis mellifera L.*” e “Wound Healing”, aplicando ainda o intervalo temporal dos últimos cinco anos. Para a coleta dos dados foram utilizados critérios de inclusão e exclusão citados. O processo de desenvolvimento do artigo seguiu os procedimentos de Ercole, Melo e Alcoforado (2014) nas descrições de uma revisão sistemática.

2.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos *in clínico*, que tinham a quantidade populacional expressa, podendo ser de qualquer abordagem metodológica. Trabalhos que foram publicados entre o período de 2017-2022, com total acesso e que tinham a aplicação do própolis, em alguma formulação, no processo de cicatrização.

2.2 Critérios de exclusão

Foram descartados da pesquisa artigos que não abordavam a aplicação de própolis em nenhuma fase da cicatrização, não fossem publicados dentro do intervalo de tempo estipulado pelo critério de inclusão, não tivessem acesso livre, não trazem o quantitativo populacional, fossem revisões, capítulos de livro, editoriais, ensaio pré-clínicos, dissertações, teses, anais de congresso, notas ou que desrespeitassem qualquer um dos critérios de inclusão.

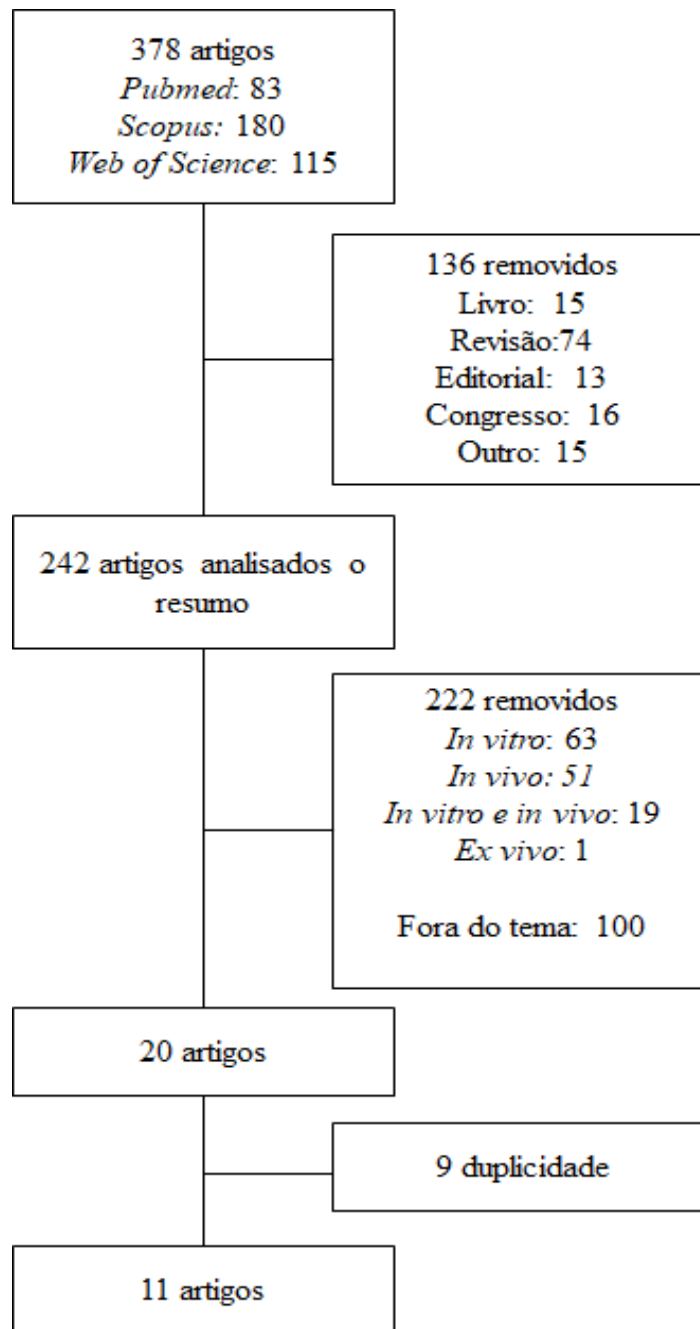
2.3 Análise e produção dos gráficos

A análise estatística e a produção dos gráficos foi realizada através do programa *Excel 2010*, no qual os dados foram tabelados e organizados, para posterior análise quantitativa e confecção dos gráficos referentes a cada uma das análises.

3. Resultados e Discussão

Ao se utilizar os descritores e intervalo temporal nas três bases de dados se encontrou no total 378 artigos, que após um processo de filtragem utilizando os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente, um resultado final de onze artigos foram selecionados (Quadro 1), sendo extraído desses o tipo de estudo, a sua população posologia, formulação e resultado principal (Figura 1).

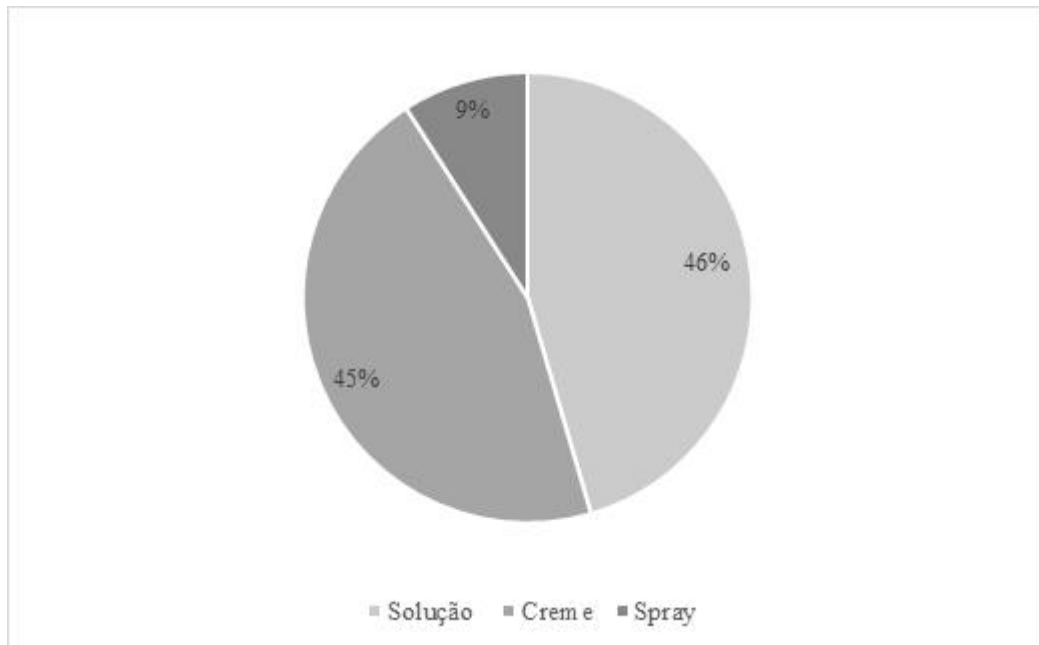
Figura 1. Histograma de seleção dos artigos.



Fonte: Próprios autores.

Quanto ao tipo de estudo observado, três dos artigos eram ensaios do tipo estudo de caso, um caso e controle, e sete eram estudos randomizados. os resultados serão discutidos em sessões de acordo com a sua aplicação. Com relação as mesmas, cinco estudos utilizaram como formulação uma solução de extrato de própolis, cinco utilizaram em creme (pomada ou gel) e um spray (Figura 2).

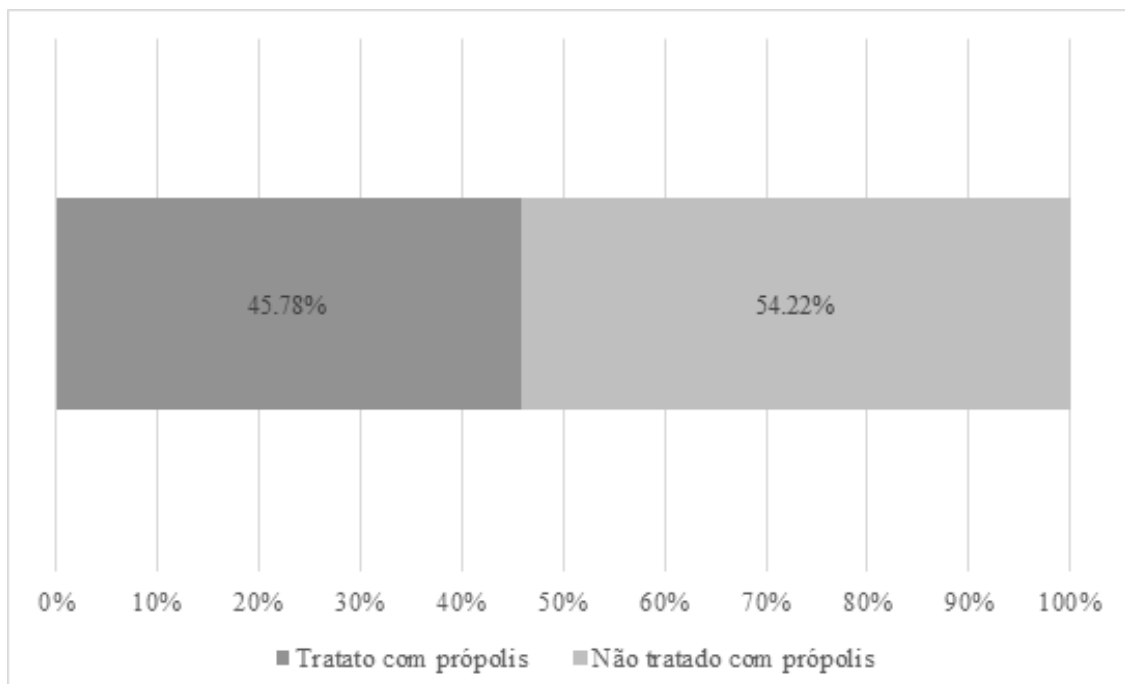
Figura 2. Distribuição dos artigos por formulação utilizada.



Fonte: Próprios autores.

O estudo teve no total uma população de 546 pessoas, 250 fizeram tratamento com o própolis em alguma das formulações (Figura 3), dentro dos estudos apenas a administração tópica e oral foi observada, a segunda estando presente em apenas um estudo (Moon et al., 2018).

Figura 3. Distribuição da população com presença e ausência de tratamento com própolis.



Fonte: Próprios autores.

3.1 Aplicação pós cirúrgica

Essa forma de aplicação foi observada em cinco estudos, as suas aplicações foram todas em cirurgia de mucosa oral, destes três relacionados a remoção de molares (Fidoski et al., 2020; González-Serrano et al., 2021; Mostafa; Mandil, 2021), um utilizado pós remoção cirúrgica de hemangioma lingual (Susan et al., 2021) e um pós amigdalectomia (Moon et al., 2018).

Todos os estudos observaram uma capacidade de cicatrização efetiva, apesar de diferentes formulações e formas de administração, porém suas posologias foram semelhantes, sendo feito o tratamento por no máximo 10 dias. Quando a formulação, apenas dois estudos não utilizaram uma solução de extrato de própolis (Fidoski et al., 2020; González-Serrano et al., 2021). Já a forma de aplicação apenas o estudo de Moon et al (2018) não apresentou uma aplicação tópica.

Além da cicatrização outros efeitos foram observados, como a diminuição de hemorragias (Moon et al., 2018), efeito analgésico (Fidoski et al., 2020; González-Serrano et al., 2021; Susan et al., 2021), ação anti-inflamatória (Mostafa; Mandil, 2021; Susan et al., 2021) e um potencial antimicrobiano (Susan et al., 2021).

3.2 Lesões crônicas

Algumas doenças apresentam como um dos sintomas lesões que são decorrentes de efeitos crônicos das mesmas, dentro dos trabalhos selecionados cinco estudos trouxeram o efeito do tratamento com própolis sobre essas feridas, dentre eles três eram relacionadas as lesões no pé decorrentes de diabetes tipo dois descompensada (Afkhamizadeh et al., 2017; Astrada et al., 2019; Mujica et al., 2019), uma sob lesões causadas por estomatite aftosa recorrente (Rodríguez-Archilla; Raissouni, 2017) e o último sobre lesões causadas pela doença pilonidal sacrococcígea (Kubat et al., 2021).

Quanto a administração, todos seguiram a via tópica e com efeito cicatrizante efetivo, entretanto, nem todos com cicatrização total, além disso posologias e formulações distintas foram observadas dentre os estudos.

Afkhamizadeh et al (2017) utilizou uma formulação em pomada com 5% de própolis, com aplicação por quatro semanas que obteve no final uma redução da área ulcerativa, assim progresso na cicatrização, mas não total, esse efeito também foi observado no estudo de Mujica et al (2019), que utilizou uma formulação em spray com 3% de própolis e observou juntamente com a cicatrização, um aumento no depósito de tecido conjuntivo.

Em contrapartida, o estudo de Astrada et al (2019), obtivera uma re-epitelização completa nas lesões, utilizando uma formulação de comprópolis-mel de trigona enriquecido por um período de dois meses.

Para as lesões aftosas, Rodríguez-Archilla e Raissouni (2017) observou que a utilização de solução de extrato de própolis no local pelo período de 6.8 dias foi capaz de cicatrizar por completo a ferida mucosa decorrente da doença.

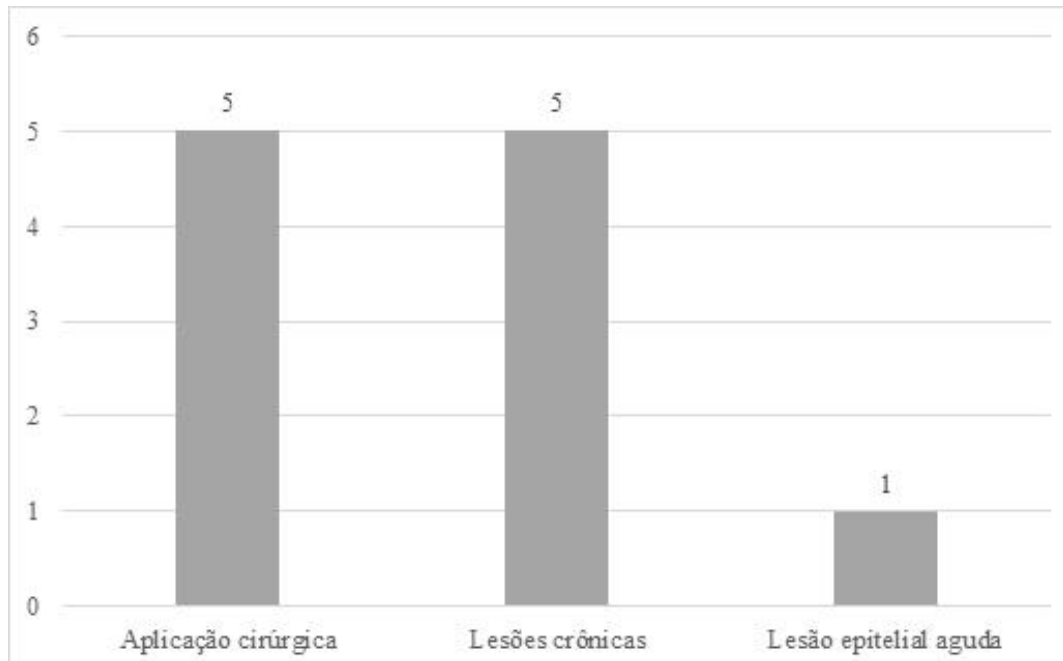
Enquanto a último tipo de lesão crônicas, são localizadas na região coccígea devido a doença pilonidal sacrococcígea, em que Kubat et al., (2021) observaram que a aplicação de 1mL de solução de própolis a 15% conseguiu acelerar a recuperação epitelial após um tratamento de 28 dias.

3.3 Lesões epiteliais agudas

Para o seguimento a seguir um estudo foi discriminado, no qual trazia que a cicatrização sobre lesões causadas por uma queimadura de 2º grau (GÜMÜŞ; ÖZLÜ, 2017) conseguiu trazer diversos benefícios para os usuários. Com uma aplicação tópica de uma mistura de cera de abelha, azeite de oliva e própolis, a cada troca de curativo observou-se, não apenas uma epitelização acelerada, mas uma analgesia na região a cada troca de curativo e conseqüentemente uma redução d período de internação.

Como é possível observar há uma variedade de formas de aplicação do própolis como cicatrizante, que acabam por levar a um resultado comum, demonstrando um potencial grade do mesmo, na figura 4, ainda é possível observar a distribuição dos artigos de acordo com o objetivo para o tratamento com o mesmo.

Figura 4. Disposição dos artigos de acordo com a finalidade do tratamento.



Fonte: Próprios autores.

Quadro 1. Extração dos dados dos artigos e organizados de modo temporal.

Artigo	Tipo de estudo	População	Formulação	Posologia	Principais Resultados
Afkhamizadeh et al., 2017	Randomizado e controlado	20:20	Pomada 5% de própolis	Tópica 2x ao dia/ 4 semanas	Diminuição da área ulcerativa e aprimoramento do processo de cicatrização de lesões de pé diabético
Gümüş, Özlü, 2017	Caso controle	33: 31	Mistura de cera de abelha, azeite de oliva e própolis	Aplicação tópica a cada troca de curativo/ 15 meses	Pacientes com queimadura de 2º grau: epitelização mais rápida, diminuição da sensibilidade a dor, diminuição do tempo de internação.
Rodríguez-Archilla, Raissouni, 2017	Randomizado	25: 25: 25: 25: 25	Cauterização com nitrato de prata, própolis, extrato de ruibarbo, extrato de noz e placebo	Tópico por 7 dias	O própolis apresentou a segunda melhor ação, com cicatrização em 6.8 dias das feridas por estomatite aftosa recorrente
Moon et al., 2018	Randomizado controlado	65: 65	Extrato de própolis solúvel	Via oral por 10 dias	Diminuição da hemorragia e cicatrização melhorada em casos pós cirúrgicos de amigdalectomia
Astrada et al., 2019	Estudo de caso	1	Comprópolis-mel de trigona enriquecido	Dois meses, via tópico.	Pé diabético extenso com re-epitelização completa
Mujica et al., 2019	Randomizado controlado	31	Spray de própolis (3%)	Uso tópico, máximo 8 semanas	Pé diabético, DT2: redução da ferida de 4cm ² , aumento do depósito de tecido conjuntivo, aumento de GSH/GSSG (dissulfeto de GSH), diminuição do TNF- α e aumento de IL-10
Fidoski et al., 2020	Randomizado, prospectivo duplo-cego	30:30:30	Gel nano-bio de fusão de própolis	Aplicação tópico por 2 anos	Melhora da cicatrização, diminuição da dor pós remoção do molar.
González-Serrano et al., 2021	Randomizado, duplo-cego, bilateral	13 (bilateral)	Gel de extrato de própolis + nanovitamina C + nanovitamina E	Tópico, 3x ao dia, por 7 dias	Evitou a osteíte alveolar com mais eficiência pós cirurgia da remoção de molar. Diminuição da dor.
Kubat, Karabulut, Şengül, 2021	Randomizado, controlado	18: 15	Solução de 1ml com 15% de extrato de própolis	Aplicação tópica no local da ferida, por 28 dias	Acelerou a recuperação das feridas decorrentes da doença pilonidal sacrococcígea
Mostafa, Mandil, 2021	Estudo de caso	1	Extrato de própolis	Tópico	Melhoria da cura pós cirúrgica, além de ação anti-inflamatória pós-cirúrgico radicular
Susan, Ravalía, Zuhendri 2021	Estudo de caso	1	Extrato de própolis	Tópico, 3x ao dia por 7 dias	Potencial antimicrobiano, anti-inflamatório, analgésico e cicatrizante pós remoção de hemangioma de lingual

Fonte: Próprios autores.

No estudo de Susan et al., (2021) a própolis foi considerada como tratamento adjuvante no presente caso devido às suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antinociceptivas e cicatrizantes, onde a aplicação da própolis foi adequada ao presente caso.

Nesse contexto a própolis demonstrou ser útil no tratamento de muitas doenças e distúrbios bucais em vários ensaios clínicos (González-Serrano, 2021; Kubat et al., 2021; Mostafa, Mandil, 2021).

Mais importante, a própolis também demonstrou promover uma cicatrização mais rápida de feridas cirúrgicas nas cavidades orais. González-Serrano et al (2021) demonstraram que 90% dos pacientes inscritos que foram tratados com creme dental própolis em combinação com bochechos de clorexidina após extração de dentes na doença periodontal mostraram cicatrização completa após 3 dias, enquanto apenas 13% dos pacientes controle (tratados apenas com bochechos de clorexidina) tiveram cura.

Além disso, a cicatrização de feridas também foi significativamente melhor nos pacientes tratados com própolis em ensaios clínicos de (Astrada et al., 2019; Mujica et al., 2019). No entanto, a própolis é um alérgeno conhecido e alergia de contato, dermatite alérgica de contato e estomatite alérgica de contato, embora raras, demonstraram estar ligadas ao uso e consumo de própolis (Rodríguez-Archilla, Raissouni, 2017).

Na pesquisa proposta por Moon et al (2018) os autores investigaram as implicações do extrato etanólico da própolis solúvel em água em pacientes pós-amigdalectomia, obtendo um efeito benéfico em 130 pacientes onde o bom emprego da própolis na ferida pós-tonsilectomia proporcionou efeito benéfico na redução da dor pós-operatória, prevenindo hemorragias e acelerando a cicatrização.

Na pesquisa de Susan et al., (2021) o paciente foi orientado a aplicar o extrato hidroglicérico comercialmente disponível de própolis de abelha sem ferrão da Indonésia na ferida cirúrgica três vezes ao dia e notou a ausência de dor na ferida operatória a ponto de optar por não consumir o ácido mefenâmico prescrito. Ela também teve uma melhora notável em termos de cicatrização de feridas dentro de uma semana após a cirurgia. Dessa forma a própolis pareceu ser um tratamento adjuvante adequado para aplicação oral na recuperação pós-operatória.

Mujica et al (2019) mostraram mudanças favoráveis nos pacientes que receberam tratamento tópico de própolis no local da ferida, cicatrizando melhor do que os não tratados. Anteriormente, foi relatado que a própolis é bem tolerada e reduz a área da úlcera em uma média de 41% vs. 16% nos controles (Afkhamizadeh et al., 2017).

4. Considerações Finais

Após análise dos dados derivados dos artigos, fica nítido a eficiência de cicatrização de produtos derivados de própolis, assim como a utilização da via de administração ser tópica, entretanto a baixa quantidade de artigos relativos à administração por outras vias pode ir a ser um viés para a seleção do mesmo.

Além disso a aplicação para lesões sazonais, quanto recorrentes mostra uma ação convicta do composto. Apesar disso, uma maior investigação nas vias de administração mais indicadas e tipo de lesões deve ser feita em trabalhos futuros.

Os estudos demonstrados nesta pesquisa apresentam o extrato de própolis como um tratamento promissor na cicatrização da pele levando em consideração o efeito terapêutico de seus constituintes que, de forma eficaz, acelera o processo de reparação tecidual, melhorando significativamente a qualidade de vida aos portadores de lesões.

A utilização de revisões como essa são essenciais para o direcionamento de futuros experimentos clínicos e prova da aplicação verídica desse extrato no tratamento, essa varredura e demonstração de eficácia ressalva a relevância do produto e pode auxiliar na implantação do mesmo no mercado.

Referências

- Afkhamizadeh, M., Aboutorabi, R., Ravari, H., Fathi Najafi, M., Ataei Azimi, S., Javadian Langaroodi, A., & Sahebkar, A. (2018). Topical propolis improves wound healing in patients with diabetic foot ulcer: a randomized controlled trial. *Natural product research*, 32(17), 2096-2099.
- Ali, I. H., Daoud, A. S., & Shareef, A. Y. (2012). Physical properties and chemical analysis of Iraqi propolis. *Tikrit Journal of Pure Science*, 17(2), 26-31.
- Astrada, A., Nakagami, G., Jais, S., & Sanada, H. (2019). Successful treatment of a diabetic foot ulcer with exposed bone using Trigona honey: a case study. *Journal of Wound Care*, 28(Sup12), S4-S8.
- Bloor, S. J., & Mitchell, K. A. (2021). Metabolic products of European-type propolis. Synthesis and analysis of glucuronides and sulfates. *Journal of Ethnopharmacology*, 274, 114035.
- Bonamigo, T., Campos, J. F., Oliveira, A. S., Torquato, H. F. V., Balestieri, J. B. P., Cardoso, C. A. L., & Dos Santos, E. L. (2017). Antioxidant and cytotoxic activity of propolis of *Plebeia droryana* and *Apis mellifera* (Hymenoptera, Apidae) from the Brazilian Cerrado biome. *PLoS One*, 12(9), e0183983.
- Caldwell, M. D. (2020). Bacteria and antibiotics in wound healing. *Surgical Clinics*, 100(4), 757-776.
- Cao, X. P., Chen, Y. F., Zhang, J. L., You, M. M., Wang, K., & Hu, F. L. (2017). Mechanisms underlying the wound healing potential of propolis based on its in vitro antioxidant activity. *Phytomedicine*, 34, 76-84.
- Cusinato, D. A., Martinez, E. Z., Cintra, M. T., Figueira, G. C., Berretta, A. A., Lanchote, V. L., & Coelho, E. B. (2019). Evaluation of potential herbal-drug interactions of a standardized propolis extract (EPP-AF®) using an in vivo cocktail approach. *Journal of Ethnopharmacology*, 245, 112174.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 9-12.
- Fidoski, J., Benedetti, A., Kirkov, A., Iliev, A., Stamatovski, A., & Baftijari, D. (2020). Nano-emulsion complex (propolis and vitamin C) promotes wound healing in the oral mucosa. *Oral & Maxillofacial Pathology Journal*, 11(1).
- González-Serrano, J., López-Pintor, R. M., Cecilia-Murga, R., Torres, J., Hernández, G., & López-Quiles, J. (2021). Application of propolis extract, nanovitamin C and nanovitamin E to prevent alveolar osteitis after impacted lower third molar surgery. A randomized, double-blind, split-mouth, pilot study. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 26(2), e118.
- Gümüş, K., & Özlü, Z. K. (2017). The effect of a beeswax, olive oil & *Alkanna tinctoria* (L.) Tausch mixture on burn injuries: an experimental study with a control group. *Complementary therapies in medicine*, 34, 66-73.
- Kubat, M., Karabulut, Z., & Şengül, S. (2021). Effect of propolis on wound healing in sacrococcygeal pilonidal disease: A randomized controlled clinical trial. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34.
- Leite¹, L. R. V., de Araújo, I. C. R., & de Sousa, F. (2020). Aspectos farmacêuticos da farmacoterapia de feridas: uma revisão de literatura.
- Lourenço, A. R. N. (2013). *Administração tópica de fármacos: das restrições aos desafios* (Master's thesis).
- Maia, K. D. S. (2020). Tratamentos estéticos utilizados após cirurgias plásticas em mulheres de Tubarão-SC. *Tecnologia em Cosmetologia e Estética-Tubarão*.
- Moon, J. H., Lee, M. Y., Chung, Y. J., Rhee, C. K., & Lee, S. J. (2018). Effect of topical propolis on wound healing process after tonsillectomy: randomized controlled study. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*, 11(2), 146.
- Mostafa, D., & Mandil, O. A. (2021). Treatment of gingival recession defects using non-invasive pinhole technique with propolis application, a case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 83, 106042.
- Mujica, V., Orrego, R., Fuentealba, R., Leiva, E., & Zúñiga-Hernández, J. (2019). Propolis as an adjuvant in the healing of human diabetic foot wounds receiving care in the diagnostic and treatment centre from the regional hospital of Talca. *Journal of diabetes research*, 2019.
- Picoli, T., Peter, C. M., Hoffmann, J. F., Latosinski, G. S., Zani, J. L., Vargas, G. D. Á., & Fischer, G. (2016). Caracterização química e ação antibacteriana de extrato de própolis marrom da região sul do Brasil. *Brazilian Journal of Veterinary Medicine*, 38(4), 365-371.
- Rodríguez-Archilla, A., & Raissouni, T. (2017). Ensayo clínico aleatorizado sobre la efectividad de tratamientos alternativos en la estomatitis aftosa recurrente. *Medicina Clínica*, 149(2), 55-60.
- Sawaya, A. C. H. F., Barbosa da Silva Cunha, I., & Marcucci, M. C. (2011). Analytical methods applied to diverse types of Brazilian propolis. *Chemistry Central Journal*, 5(1), 1-10.
- Susan, S., Ravalía, M., & Zulhendri, F. (2021). Unusual presentation of oral hemangioma in tongue and the potential use of propolis as an adjunctive treatment. *Clinical Case Reports*, 9(12), e05243.