

INFLUÊNCIA DO *ALOE VERA* E PRÓPOLIS NA CONTRAÇÃO DE FERIDAS EM DORSO DE RATOS

The Influence of *Aloe vera* and propolis in the contraction of wounds on dorsal area of rats

Alex Semenoff Segundo¹, Álvaro Francisco Bosco², Daniela da Maia³, Reginaldo Vicente Ribeiro⁴, Erika Beliane Horie de Aguiar⁵, Grace Emanuelle Guerreiro Dias Rocatto⁵, Dhayane Macagnan Cirilo⁶, Samyra Lopes Buzelle⁶, Tereza Aparecida Delle Vedove Semenoff⁷

RESUMO

Os produtos naturais *Aloe vera* e própolis vêm se destacando na indústria farmacêutica. Para uma melhor compreensão desses agentes, o estudo objetivou comparar clinicamente a influência do *Aloe vera in natura* e um extrato hidroalcoólico de própolis na contração de feridas cutâneas em dorso de ratas. Depois de anestesiados os animais, produziu-se uma ferida com área de 1 cm² no dorso de cada um deles até atingir o tecido subcutâneo, preservando-se o tecido muscular. Imediatamente após a cirurgia, iniciaram-se as aplicações dos agentes cinco vezes por semana, uma vez ao dia, no mesmo horário durante toda a fase experimental. As mensurações das áreas das feridas foram realizadas nos períodos de 1, 3, 7, 12 e 15 dias, através de um paquímetro digital. Após obter-se o valor das áreas, foi avaliada a contração das feridas através da seguinte fórmula: (área inicial – área do dia da medida) / área inicial x 100 = percentual de contração no dia da medida. Efetuaram-se as médias dos grupos em cada tempo experimental e compararam-nas (Anova e corretivo Bonferroni). Os resultados evidenciaram que nos dias 3 e 12 as contrações das lesões no grupo *Aloe vera* e própolis foram maiores, se comparado-as ao grupo teste ($p < 0,05$). No tempo experimental de 1, 7 e 15 dias, não houve diferença estatística ($p > 0,05$) entre os grupos. Diante de tais resultados, observou-se que clinicamente, em dorso de ratos, *Aloe vera in natura* e própolis foram auxiliares em um reparo mais rápido da lesão.

UNITERMOS: *Aloe vera*, própolis, ferida, ratos, cicatrização. R Periodontia 2006; 17:00-00.

INTRODUÇÃO

Os produtos naturais continuam sendo a maior fonte para a obtenção de medicamentos para os mais diversos fins. A organização de grandes bancos de dados, em diferentes locais do mundo, tem permitido a compreensão e a segurança desse hábito milenar. Apesar disso, a automedicação, a falta de divulgação da fitoterapia em cursos de graduação e estudos pobremente delineados são fatores desencadeadores de problemas nessa área da saúde (BARNES, 2006).

A própolis e o *Aloe vera* são produtos facilmente encontrados na natureza e de custos baixos. Dentre os efeitos benéficos desses agentes observa-se o uso deles como antimicrobiano, anestésico, cicatrizante, antiinflamatório, na terapêutica do câncer, redução da glicose, tratamentos de queimados, dentre muitos outros (FULIANG *et al*, 2005, HOSNUTER *et al*, 2004, MARTIN & ERNST, 2003).

A própolis é uma substância natural em forma de resina, o principal componente da colméia das abelhas. Para sobrevivência dessa comunidade, é necessário um ambiente que tenha impermeabilidade à água, isolamento térmico e ação antimicrobiana - propriedades físico-químicas presentes na própolis. (MAGRO-FILHO, 1988, MANARA *et al*, 1999).

O *Aloe vera* é uma planta da família das liliáceas,

¹ Doutorando em periodontia – Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – UNESP e professora de clínica integrada e periodontia do Centro Universitário de Várzea Grande – MT – UNIVAG

² Professor adjunto – disciplina de periodontia, Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – UNESP

³ Especialista em ortopedia e traumatologia – professora de fisioterapia do Centro Universitário de Várzea Grande – UNIVAG

⁴ Mestrando em Ciências da Saúde - Universidade Federal de Mato Grosso -UFMT- e Professor do Centro Universitário de Várzea Grande -UNIVAG- MT

⁵ Fisioterapeuta -Centro Universitário de Várzea Grande- Univag

⁶ Graduando de Farmácia - Centro Universitário de Várzea Grande-UNIVAG

⁷ Doutorando em Estomatologia - Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba - UNESP e Professora do curso de Odontologia do Centro Universitário de Várzea Grande - UNIVAG

popularmente conhecida como “babosa”. A partir da extração de um gel mucilaginoso de sua folha, tem sido amplamente utilizado na área da saúde, indústria alimentícia e indústria de cosméticos (REYNOLDS & DWECK, 1999, KILIÇ, 2005).

A relação entre os produtos naturais e a odontologia cresce a cada dia. Estudos mostraram a eficácia da própolis e do *Aloe vera* contra microorganismos, de interesse da odontologia (HULEIHEL & ISANU, 2002, CHESCHEL *et al*, 2002, BARRETO *et al*, 2004, LOTUFO *et al*, 2005).

A propriedade farmacodinâmica antiinflamatória e imunoreguladora dos produtos naturais tem sido testada em diversos tecidos, com o intuito de se buscar auxílio no processo de reparação tecidual (REYNOLDS & DWECK, 1999, KILIÇ, 2005). Com o objetivo de elucidar o efeito desses agentes naturais em tecidos, de interesse do dentista, esses produtos vêm sendo testados em diferentes células e tecidos como: tecido epitelial, tecido conjuntivo frouxo, cultura de fibroblasto, polpa dentária, ligamento periodontal e mucosa bucal (ABDUL *et al*, 2004, MAGRO-FILHO, 1991, HULEIHEL & ISANU, 2002, SILVA *et al*, 2004, GALA-GARCIA, 2005).

Nos tecidos periodontais, alguns estudos em animais e humanos vêm usando esses agentes no auxílio de reparação do tecido conjuntivo e tecido epitelial (MAGRO-FILHO, 1988, MAGRO-FILHO, 1991, MANARA *et al*, 1999). Em ensaio clínico, MAGRO-FILHO, 1991, testou a eficácia do extrato hidroalcoólico de própolis em forma de bochecho para auxílio na cicatrização de feridas cruentas, obtendo bons resultados clínicos e citológicos. MANARA *et al*, 1999, em revisão da literatura, evidenciam uma série de estudos na área da periodontia, sugerindo ser a própolis auxiliar no tratamento da gengivite, com função antimicrobiana e/ou antiinflamatória no periodonto. FULIANG *et al*, 2005, estudaram o efeito de soluções de própolis em mediadores inflamatórios em ratos. Como resultado ocorreu uma alteração na migração dos macrófagos, além de redução de interleucina 2, interleucina 6 e prostaglandina, substâncias ligadas ao processo saúde-doença periodontal (SEMENOFF-SEGUNDO, 2003).

Assim, teve-se por objetivo comparar clinicamente a influência do gel de *Aloe vera in natura* e extrato hidroalcoólico de própolis na contração de feridas cutâneas induzidas em ratas.

MATERIAL E MÉTODOS

Animais

Para o presente experimento, foram selecionadas 33 ratas adultas da espécie *Rattus norvegicus* da linhagem *Wistar*, com peso aproximado de 200 gramas, obtidas do biotério central do Univag (Centro Universitário de Várzea Grande, MT, Brasil). As mesmas passaram por uma adaptação ao novo ambiente durante uma semana. Os animais foram mantidos em caixas mora-

dias em número de seis ou cinco, com ração padronizada e água *ad libitum*, sob ciclo claro/escuro, temperatura controlada em 23° C e umidade entre 40-60%. O experimento foi aprovado e registrado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Animal.

Confecção das feridas

Todos os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob anestesia geral, através de administração intramuscular de 0,1 ml de cloridrato de quetamina (Dopalen, Agribands. Saúde Animal, Paulínia, SP, Brasil), associado a 0,05 ml de cloridrato de xylazina (Rompun, Bayer. Saúde Animal, São Paulo, SP, Brasil), para cada 100 gramas de peso do animal. Após a anestesia dos animais, selecionou-se a região lateral direita da linha média dorsal, realizando-se a tricotomia com auxílio de tesoura e aparelho barbeador descartável e desinfecção (clorexidina a 2%). Antes da incisão, as bordas das feridas foram demarcadas, utilizando-se paquímetro (digital) e caneta hidrográfica. As feridas foram promovidas com bisturi e tesoura íris, retirando-se pele, tecido subcutâneo e gordura, preservando-se a integridade do tecido muscular e padronizadas com tamanho de 1 cm², conforme técnica preconizada por OLIVEIRA *et al*, 2000. Em todas as ratas o procedimento cirúrgico foi realizado pelo mesmo operador.

Preparo dos fármacos

Prepararam-se duas formulações, uma a partir da folha do *Aloe vera* e outra da própolis em sua forma bruta. As amostras de *Aloe vera* e própolis foram coletadas na zona rural da cidade de Várzea Grande (MT). A preparação do *Aloe vera* (figura 1) foi obtida a partir de um corte transversal da folha da planta, extraindo-se da porção central um produto *in natura* em forma de gel. A própolis foi retirada da colméia em sua forma bruta *in natura* (figura 2) e acondicionada em recipiente com álcool a 96°, permanecendo em descanso à temperatura ambiente por dez dias, formando um extrato etanólico. O passo seguinte foi associação do extrato com água bi-distilada na proporção de 0,5 ml de extrato etanólico de própolis a 9,5 ml de água bi-distilada, equivalente à solução hidroalcoólica de própolis a 5%. Depois de preparado, o produto foi filtrado e armazenado convenientemente em vasilhame (MAGRO-FILHO, 1991).

Tratamento

Dividiram-se aleatoriamente os animais em três grupos, logo após a realização das feridas. Cada grupo foi composto por 11 animais, divididos em grupos controle, *Aloe vera* e própolis. Deu-se início às aplicações imediatamente após a cirurgia, cinco vezes por semana, uma vez ao dia no mesmo horário, permanecendo as feridas sem bandagem durante todo o experimento. Para as aplicações dos agentes, os animais em estado de alerta foram contidos manualmente enquanto o auxiliar realizava a



Figura 1 - Imagem do gel in natura do Aloe vera



Figura 2- Imagem demonstrativa da própolis in natura

aplicação. O *Aloe vera in natura* foi aplicado nas feridas com auxílio de uma espátula de madeira; para a aplicação da própolis, foi usado um conta gotas, de forma a preencher a superfície da lesão. Sempre antecedendo as aplicações, foi realizada a limpeza das feridas com gaze umedecida em soro fisiológico nos três grupos. O tratamento foi mantido até o 15º dia do pós-operatório.

A fim de que os animais não tivessem contato com fezes e/ou urina, foi acondicionado um assoalho metálico permeável, separando-os da parte inferior da caixa. No sétimo dia, a partir do início das mensurações foram retiradas as crostas das lesões dos três grupos, com o objetivo de permitir a ação do fármaco nas feridas.

Mensuração das feridas

As feridas foram mensuradas nos dias 0 (imediatamente após a cirurgia), 1, 3, 7, 12 e 15 de pós-operatório, com o auxílio de

paquímetro digital. A partir das medidas das bordas da ferida, padronizada na face lateral direita e borda inferior, obteve-se o valor de sua área, sendo avaliada a contração da ferida através da seguinte fórmula: $(\text{área inicial} - \text{área do dia da medida}) \div \text{pela área inicial} \times 100 = \text{percentual da contração no dia da medida}$ (AGREN *et al*, 1997). As medidas foram aferidas pela mesma pessoa com os animais em estado de alerta, contidos manualmente, enquanto o operador realizava a mensuração.

ANÁLISE DOS RESULTADOS

As porcentagens de contração das feridas foram transformadas em arco co-seno, e realizadas as médias de cada tempo experimental dos diferentes grupos, comparando-as entre si em cada grupo e entre os diferentes grupos, para os tempos experimentais de 1, 3, 7, 12 e 15 dias. Utilizou-se o teste estatístico análise de variância (Anova) de uma via e o teste corretivo de

Tabela 1

ANÁLISE ESTATÍSTICA DAS MÉDIAS E DESVIOS PADRÕES DA CONTRAÇÃO DAS FERIDAS EM ARCO CO-SENSO DE RATAS TRATADAS COM PRÓPOLIS ALOE VERA E CONTROLE

	Própolis	Aloe Vera	Controle
Dia 1	Aa 4,19 ± 0,51	Aa 4,21 ± 0,37	Aa 3,62 ± 0,88
Dia 3	Aa 4,66 ± 0,13	Ab 4,15 ± 0,55	Ba 4,06 ± 0,65
Dia 7	Ab 4,96 ± 0,008	Ac 4,91 ± 0,10	Ab 4,86 ± 0,10
Dia 12	Ab 5,29 ± 0,006	Acd 5,29 ± 0,001	Bb 5,27 ± 0,02
Dia 15	Ab 5,29 ± 0,0006	Ad 5,29 ± 0,0002	Ab 5,29 ± 0,0003

Médias e desvios padrões (+) seguidos de letras minúsculas diferentes na vertical possuem diferenças estatísticas entre si $p < 0,05$. Médias e desvios padrões (+) seguidos de letras maiúsculas diferentes nas linhas possuem diferenças estatísticas entre os grupos própolis, aloe vera e controle, nos diferentes tempos experimentais ($p < 0,05$)

Bonferroni. Os testes tiveram um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Os resultados do presente estudo, descrito na **tabela 1**, demonstram as comparações das médias e desvios padrões (\pm) das contrações da ferida em arco co-seno, nos diferentes tempos experimentais, comparando-as entre si e entre os diferentes grupos ao nível de significância de 5%.

A leitura da **tabela 1** será descrita no sentido vertical e horizontal. No sentido vertical, as comparações de contração das feridas ocorreram entre os próprios grupos nos diferentes tempos experimentais. Quando as comparações forem descritas no sentido horizontal, as comparações de contração das feridas serão descritas entre os grupos das diferentes substâncias testadas.

A leitura no sentido vertical (**tabela 1**) do grupo própolis demonstra médias e desvios padrões para os dias 1 e 3 de $4,19 \pm 0,51$ e $4,66 \pm 0,13$, respectivamente. Esses resultados não apresentaram diferenças estatísticas significativas ($p > 0,05$). As médias e desvios padrões para os dias 7, 12 e 15 foram de $4,96 \pm 0,008$, $5,29 \pm 0,006$ e $5,29 \pm 0,0006$, respectivamente. Esses resultados não apresentaram diferenças estatísticas significativas ($p > 0,05$). Comparando-se os dias 1 e 3 com os dias 7, 12 e 15 observaram-se diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$).

A leitura no sentido vertical (**tabela 1**) do grupo *Aloe vera* demonstra média e desvio padrão para o dia 1 de $4,21 \pm 0,37$, com diferenças estatísticas significativas, comparadas aos demais dias ($p < 0,05$). O dia 3 demonstra uma média e desvio padrão de $4,15 \pm 0,55$, resultado que se mostra com diferenças estatísticas significativas, comparadas aos demais dias ($p < 0,05$). As médias e desvios padrões para os dias 7 e 12 foram de $4,91 \pm 0,10$ e $5,29 \pm 0,001$, respectivamente. Esses resultados não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os dois dias ($p > 0,05$), entretanto, quando o dia 7 foi comparado com os demais dias, encontraram-se diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$). A média e desvio padrão para o dia 15 foram de $5,29 \pm 0,0002$. Esse resultado apresenta diferenças estatísticas significativas comparadas com os dias 1, 3 e 7 ($p < 0,05$).

A leitura vertical (**tabela 1**) do grupo controle demonstra médias e desvios padrões para os dias 1 e 3 de $3,62 \pm 0,88$ e $4,06 \pm 0,65$, respectivamente. Esses resultados não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os dias 1 e 3 ($p > 0,05$). As médias e desvios padrões dos dias 7, 12 e 15 foram de $4,86 \pm 0,10$, $5,27 \pm 0,02$ e $5,29 \pm 0,0003$, respectivamente. Esses resultados não apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os dias 7, 12 e 15 ($p > 0,05$). Comparando-se os dias 1 e 3 com os grupos 7, 12 e 15 observaram-se diferenças estatísticas significativas ($p < 0,05$).

A leitura da **tabela 1**, no sentido horizontal refere-se às comparações da contração das feridas dos três grupos, nos diferentes dias de análise. No dia 1, 7, e 15 não foram encontradas diferenças estatísticas significativas entre as médias da contração das feridas dos três grupos. Nos dias 3 e 12 as médias da contração das feridas para os grupos própolis e *Aloe vera* tiveram diferenças estatísticas significativas, comparado com o grupo controle ($p < 0,05$). Em relação ao grupo própolis e *Aloe vera* não foram encontradas diferenças estatísticas significativas ($p > 0,05$).

DISCUSSÃO

Em ensaio clínico controlado com 26 pacientes, KIECOLT-GLASSER *et al*, 1995, realizaram feridas no antebraço de pacientes estressados e avaliaram o tempo de cicatrização. Trabalhos com essa metodologia são bem usados na literatura. Essa forma de procedimento, em geral, avalia a velocidade de cicatrização das feridas, o que torna um dado quantitativo importante para avaliar a ação de uma hipótese (OLIVEIRA *et al*, 2000, SAFER *et al*, 2004, RIBEIRO *et al*, 2004).

Em recente reunião de várias entidades da área da farmácia, com experiências descritas em várias partes do mundo, publicou-se uma série de sugestões e relatou-se em uma delas a necessidade de mais estudos que comprovassem a eficácia clínica desse tipo de medicamento (BARNES, 2006). O *Aloe vera* e a própolis são amplamente citados na literatura sua eficácia comprovada na área da saúde, indústria alimentícia e indústria de cosméticos conduzem naturalmente o uso destes agentes na odontologia (MAGRO-FILHO, 1988, MAGRO-FILHO, 1991, MANARA *et al*, 1999, LOTUFO *et al*, 2005).

Esses agentes atuam sobre três fatores fortemente ligados ao tratamento das doenças do periodonto: o efeito antimicrobiano, o antiinflamatório e o imuno-regulador. MANARA *et al*, 1999, em revisão da literatura, citam algumas evidências de que, usando a própolis, diminui-se a formação do biofilme dentário e a inflamação no periodonto. Em estudo de citotoxicidade em cultura de fibroblastos, o *Aloe vera* mostra bons resultados em fibras do ligamento periodontal, célula básica envolvida no processo saúde-doença. Em ensaio em animais, KILIÇ, 2005, realizou cirurgias dentro da cavidade abdominal e observou dados clínicos do processo de cicatrização na presença do *Aloe vera*. Em seu resultado observou-se que esse agente produziu uma melhora significativa, sendo três vezes superior, se comparado ao controle negativo e positivo. Diante de tais achados, a pesquisadora relata o efeito imuno-regulador, antimicrobiano e auxiliar no restabelecimento da organização do colágeno, como prováveis ações do *Aloe vera*. Em ensaio clínico controlado, MAGRO-FILHO, 1991, estudou o efeito de bochecho com extrato hidroalcoólico de própolis a 5% em lesões cruentas produ-

zidas por cirurgias de aprofundamento de vestíbulo. Seus resultados clínicos e citológicos comprovam a eficiência dessa substância.

Os resultados do estudo mostram uma eficiência do *Aloe vera* e da própolis no dia 3 e 12, se cotejado com o grupo controle, comprovando que o uso desses agentes acelerou a reparação dessas feridas. No dia 15 percebeu-se que todas as lesões estavam praticamente fechadas, fato demonstrado na descrição do desvio padrão. Se observados os resultados intra-grupos nos diferentes tempos experimentais, percebem-se os mesmos padrões de resposta, ou seja, sempre o grupo própolis e *Aloe vera* teve a contração maior, se comparada ao grupo controle; entretanto, apenas no grupo *Aloe vera*, entre os dias 1 e 3, a contração do dia 1 foi maior que a do dia 3. Possivelmente o gel de *Aloe vera* teve seu efeito menos efetivo neste período.

Além da contração da ferida, observou-se a ausência de supuração e odor que, neste estudo, foi diferente dos resultados obtidos por OLIVEIRA *et al.*, 2000. Este fato pode estar ligado ao assoalho elevado e vazado adaptado nas caixas-moradias, possibilitando a passagem de fezes e urina e evitando a contaminação microbiana das feridas. A aparência clínica da lesão foi de nova formação do epitélio das periferias para o centro. O tecido, aos sete dias, apresentava uma coloração rosa pálida nas extremidades e rosa mais intenso na porção central. Aos quinze dias, todas as lesões já estavam praticamente fechadas.

A crosta foi mais evidente no grupo própolis, grupo *Aloe vera* e grupo controle, respectivamente. Achados histológicos e clínicos de RIBEIRO *et al.*, 2004 consideram a formação de uma crosta maior como um sinal positivo no reparo, comprovado histologicamente, apresentando uma maior formação de vasos sanguíneos, infiltrado inflamatório e fibras colágenas.

Assim como em OLIVEIRA *et al.*, 2000, a remoção da crosta foi necessária aos 7 dias, para que se permitisse a ação efetiva dos fármacos. É importante relatar que não existiu sangramento no procedimento, o que evitou o retardo no reparo.

Na tentativa de evitar vieses no estudo (SUSIN & RÖSING, 1999), as lesões foram realizadas por um profissional de fora do trabalho, sendo sempre o mesmo a confeccionar todas as feridas, além de as ratas, após a confecção das lesões, serem distribuídas nos grupos através de sorteio. Para treinar a mensuração realizou-se um estudo piloto, com o objetivo de o auxiliar aprender a realizar as contenções mecânicas e o operador mensurar a contração das feridas. Outro fator importante ligado à metodologia é a forma de cálculo da contração da ferida. Na forma proposta por AGREN *et al.*, 1997, considera-se a área inici-

al da ferida como referência na mensuração da contração dos demais tempos, evitando-se um equívoco no cálculo, caso a ferida no ato cirúrgico modifique a área inicial.

Uma questão que poderia ter interferido nos resultados é ter-se usado uma solução hidroalcoólica na solução da própolis, o que (MAGRO-FILHO, 1988, MAGRO-FILHO, 1991), já testou em animais e seres humanos, percebendo ser a tintura da própolis com resultados citológicos, histológicos e clínicos superior a solução hidroalcoólica e controle. Concluindo, o gel de *Aloe vera in natura* e a tintura hidroalcoólica de própolis aceleraram clinicamente a contração de feridas cutâneas induzidas em ratas.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a UNIVAG - Centro Universitário de Várzea Grande/MT e a Fapemat - Fundação de amparo à pesquisa do Estado do Mato Grosso, (APQ/2005) pelo suporte financeiro.

ABSTRACT

The objective of the present study was to compare clinically the influence of *Aloe Vera in natura* and propolis in the contraction of skin wounds on dorsal area of rats. It was used 33 adults, female wistar rats, kept with food and water *ad libitum*. After being anesthetized, a wound was created with an area of 1 cm² on the dorsal area of each animal, until it reached the under skin tissue, saving the muscular tissue. After making the wounds, the animals were randomly divided in three groups: control, *Aloe Vera* and propolis. Immediately after the surgery, the agent application was started. The measurements of the wounds were made during the time of 0, 1, 3, 7, 12 and 15 days through a digital caliper. The contraction of the wound was evaluated with the following formula: (initial area – measure day area) / initial area x 100 = percentage of contraction on the measuring day. The average of the groups was made in each experimental time and compared, using Anova, with corrective of Bonferroni, adopting significance of 5%. The results showed that on the day 3 and 12, the contraction of the group injury *Aloe vera* and Propolis were bigger compared to the control group (p<0,05). On the experimental time of 1, 7 and 15 days there was no differences (p>0,05) between the groups. Thus, it was observed that clinically, on dorsal area of rats, *Aloe vera in natura* and Propolis were auxiliary in a faster injury repair.

UNITERMS: Aloe vera, propolis, rats, wound.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Abdul AS, Wallace J, Aguarwal S, Brets W, Baugh D. Effect of Propolis on Human Fibroblasts from the Pulp and Periodontal Ligament. *Journal of Endodontics* 2004; 30:359-361.
- 2- Agren MS, Mertz PM, Franzén L. A comparative study of three occlusive dressing in the treatment of full-thickness wounds in pigs. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997; 36:53-58.
- 3- Barnes J. Pharmacovigilance of Herbal Medicines: Current state and future directions. *Drug Safaty* 2006; 29:341-370.
- 4- Barreto L, Feitosa MSCA, Araújo JT, Chagas KF, Costa KL. Acción antimicrobiana in vitro de dentifrícios conteniendo fitoterápicos. *Avances en odontoestomatología* 2004; 21:195-201.
- 5- Ceschel GC, Maffei P, Sforzini A, Lombardi Borgia S, Yasin A, Ronchi C. In vitro permeation through porcine buccal mucosa of caffeic acid phenetyl ester (CAPE) from a topical mucoadhesive gel containing própolis. *Fitoterapia* 2002 73; 1(suppl):S44-52.
- 6- Fuliang HU, Hepburn HR, Yinghua L, Chen M, Radloff SE, Daya S. Effects of ethanol and water extracts of propolis (bee glue) on acute inflammatory animal models. *Journal Ethnopharmacology* 2005; 100:276-283.
- 7- Gala-García A. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro e da resposta do complexo dentino-pulpar in vivo após capeamento direto com Aloe vera L. em ratos. [Mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2005. 108p.
- 8- Hosnuder M, Gürel A, Babuçcu O, Armutcu F, Kargi E, Isikdemir A. The effect of CAPE on lipid peroxidation and nitric oxide levels in the plasma of rats following thermal injury. *Burns* 2004; 30:121-125.
- 9- Huleihel M, Isanu V. Anti-Herpes simplex virus effect of an aqueous extract of propolis. *The Israel Medical Association journal* 2002; 4(suppl):923-927.
- 10- Kiecolt-Glasser JK, Marucha PT, Malarkey WB, Mercado AM, Glasser R. Slowing of wound healing by psychological stress. *The Lancet* 1995; 346:1194-96.
- 11- Kiliç N. The effect of Aloe vera gel on experimentally induced peritoneal adhesions in rats. *The Revue de Medecine Veterinaire* 2005; 156:409-413.
- 12- Lotufo RFM, Hass NA, Rodrigues AS, Pannuti CM, Pustiglione FE, Nogueira-Filho GR, Micheli G, Romildo GA, Carneiro SRS. Tratamento antimicrobiano em periodontia - tratamento não cirúrgico. *Revista Periodontia* 2005; 15:101-116.
- 13- Magro-Filho O. Ação tópica da própolis na reparação de sulcoplastias pela técnica de Kazamjian Modificada. Avaliação citológica e clínica em Pacientes. [Doutorado]. Araçatuba: UNESP; 1991. 146p.
- 14- Magro-Filho O. Reparação de alvéolo dental e de fibra cutânea após irrigação com solução de própolis. Estudo histológico em ratos. [Mestrado]. Araçatuba: UNESP; 1988. 83p.
- 15- Manara LRB, Anconi SI, Gromatzky A, Conde MC, Bretz WA. Utilização da própolis em Odontologia. *Revista da Faculdade de Odontologia de Bauru* 1999; 7:15-20.
- 16- Martin KW, Ernst E. Antiviral agents from plants and herbs: a systematic review. *Antiviral Therapy* 2003; 8:77-90.
- 17- Oliveira ST, Leme SC, Pipi NL, Raiser AG, Mafron MP. Formulações de confei (SYMPHYTUM OFFICINALE L.) na cicatrização de feridas cutâneas de ratos. *Revista da Faculdade de Zootecnia, Veterinária e Agronomia* 2000/01; 7/8: 61-65.
- 18- Reynolds T, Dweck AC. Aloe vera leaf gel: a review update. *Journal of Ethnopharmacology* 1999; 1-3:3-37.
- 19- Ribeiro FAQ, Guaraldo L, Borges JP, Zacchi FFS, Eckley CA. Clinical and Histological Healing of Surgical Wounds Treated With Mitomycin C. *Laryngoscope* 2004; 114:148-152.
- 20- Safer JD, Crawford TM, Holick M. A Role for Thyroid Hormone in Wound Healing through Keratin Gene Expression. *Endocrinology* 2004; 145: 2357-2361.
- 21- Semenoff-Segundo A. O papel do estresse crônico na etiopatogenia da periodontite em ratos. [Mestrado]. Canoas: Universidade Luterana do Brasil; 2003. 101p
- 22- Silva FB, Almeida JM, Sousa SMG. Natural Medicaments in endodontics - a comparative study of the anti-inflammatory action. *Brazilian Oral Research* 2004; 18:174-179.
- 23- Susin C & Rösing CK. *Praticando odontologia baseada em evidência*. Canoas: Editora da Ulbra; 1999.

Endereço para correspondência:

Alex Semenoff Segundo

Rua da Aviação, 1800 - Bloco 11 - Apto. 11 - Bairro Aviação

CEP: 16056-725 – Araçatuba - SP

Tels.: (18) 3608-1909 ou (18) 9722-1424

E-mail semenoff@uol.com.br