



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DESENVOLVIMENTO E INOVAÇÃO
TECNOLÓGICA EM MEDICAMENTOS

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UM GEL FACIAL DE
PRÓPOLIS VERMELHA NA TERAPÊUTICA DA ACNE VULGAR DE GRAU 1 E 2

KARLA BRUNA NOGUEIRA TORRES MORMINO

FORTALEZA
2020

KARLA BRUNA NOGUEIRA TORRES MORMINO

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UM GEL FACIAL DE PRÓPOLIS
VERMELHA NA TERAPÊUTICA DA ACNE VULGAR DE GRAU 1 E 2

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação em Medicamentos da Universidade Federal do Ceará, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos.

Orientadora: Profa Dra Marta Maria de França Fonteles (Universidade Federal do Ceará).

Co-Orientador: Prof. Dr. Edilson Martins Rodrigues Neto

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- M816d Mormino, Karla Bruna Nogueira Torres.
Desenvolvimento e avaliação clínica de um gel facial de própolis vermelha na terapêutica da acne vulgar de grau 1 e 2 / Karla Bruna Nogueira Torres Mormino. – 2020.
98 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos - Associação UFC/UFPB/UFRN/UFRPE, Fortaleza, 2020.
Orientação: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles .
Coorientação: Prof. Dr. Edilson Martins Rodrigues Neto .
1. Acne. 2. Própolis. 3. Propionibacterium acnes. I. Título.

CDD 615.1

KARLA BRUNA NOGUEIRA TORRES MORMINO

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UM GEL FACIAL DE PRÓPOLIS
VERMELHA NA TERAPÊUTICA DA ACNE VULGAR DE GRAU 1 E 2

Esta Tese foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do GRAU DE DOUTORA em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, outorgado pela Universidade Federal do Ceará, e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca Setorial da referida Universidade.

A citação de qualquer trecho desta tese é permitida, desde que seja feita de acordo com as normas da ética científica.

Aprovada em 19/11/2020

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Edilson Martins Rodrigues Neto (Co-orientador)
Unicatólica de Quixadá

Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. João Hildo Furtado Júnior
Universidade Federal do Ceará

Profa. Dra. Izabel Cristina Justino Bandeira
LACEN

**Você não cogitou ir tão longe
e mesmo assim conseguiu...
É arrebatador traçar o
próprio roteiro!!!**

**“Gratidão é a palavra que
define a minha vida!!!
Quando tudo parecia
obscuro, eu assumi o risco e
decidi ser feliz.”**

O Amor me explicou tudo...

AGRADECIMENTO

Neste momento de gratidão inicio minhas palavras com os olhos marejados e um coração contrito cheio de esperança e amor...dos meus lábios saem preces de gratitude e reconhecimento à aquele que me sustentou e sustenta todos os dias da minha vida. **À Deus** rendo graça e louvor, a esse papai que sempre me acolheu, abraçou e me amou de forma única e genuína. A Ele que me fortaleceu quando eu pensei não haver mais sentido e me fez enxergar o potencial da grande mulher que sempre fui e sou. Em um momento ímpar da minha existência me fez esclarecer que Ele Ama a Verdade: a partir de então eu tive a chance de viver a verdade da minha vida, dos meus sonhos e da minha caminhada. Nos últimos dois anos cresci e aprendi por dez... foi a metamorfose mais altruísta que já vivi. Foi linda, intensa, corajosa, suada e difícil. Porém me tornou gigante mesmo com minha pequena estatura. Nunca parei, e essa foi a vontade dEle. Eis me aqui, essa casa é sua casa, deixo ela pra você, Jesus!!! Obrigada por mais essa conquista, senhor!

“Como a brisa da manhã você chegou... Uma ótica perfeita de amor”!!! **Kaléu Mormino Otoni** você é o meu verdadeiro presente de Deus. Meu esposo, meu companheiro, meu melhor amigo, meu cúmplice, o farmacêutico mais lindo, inteligente e especial que conheço... o grande e eterno amor da minha vida. Gratidão por cada segundo compartilhado ao seu lado, por cada conquista, pelo amor que me eleva, pelo carinho que me preenche, pela compreensão e dedicação diária que fazem de mim uma mulher segura. Você me inspira a ser melhor, me conhece como ninguém, aposta, confia e vibra com cada passo de sucesso conquistado, viver isso é simplesmente indescritível. Obrigada meu amor, por me mostrar as virtudes de um verdadeiro homem, marido e pai. Obrigada por ser ponte e não abismo, por somar e não diminuir, por segurar na minha mão e enfrentar comigo, por não permitir que eu me sinta sozinha, por valorizar minhas virtudes e imperfeições e por me fazer extremamente feliz. És o meu sonho realizado!!! O nosso amor é único, inteligente e vibra na mesma sintonia, porque simplesmente ele é puro e real. Que eu retribua diariamente com vibrações genuínas tudo o que você representa na minha existência, na nossa família, no nosso lar e na nossa estadia aqui na terra. Fiz a melhor e mais acertada escolha de todas, escolhi você... sem força, sem guerra ou obrigação, te escolhi por amorrrr. Essa Conquista é nossa meu bem. “Você foi como um dilúvio de amor, arrancando do meu peito uma dor e no lugar daquela cicatriz deixou as cenas lindas que o tempo já notou... você é minha tempestade do bem...” Do infinito, ao além. Te Amo!!

Aos que são extensão do amor de Deus na minha vida, aos que conseguem converter todo o meu amor em cuidado e proteção, aos que me fazem leão voraz, guerreira destemida, gigante persistente e mãezona feliz... toda a minha gratidão. **Caio César** meu primeiro amor... educado, sincero, paciente, dono de virtudes que eu nunca conheci em outro ser humano, um verdadeiro porto seguro; me ensinou e ensina todos os dias, tem uma maturidade admirável e sempre foi e é meu fiel

amigo, acreditem: os melhores conselhos do mundo são os dele, mesmo quando diz pouco ele diz tudo. Ao mais carinhoso e atencioso, meu **Isaac Enzo**, com seu jeito potencialmente amoroso ele preenche a minha vida e me ensina sobre empatia, carinho e fidelidade. Tem o abraço e o “eu te amo” mais doce que conheço... Nunca mede esforços para ajudar, sabe cativar e cuidar de todos com muito zelo e atenção. A tão esperada, sonhada e desejada **Antonella**, nossa princesinha amada, nossa aquarela viva, que está chegando para colorir nossas vidas com muito mais amor. Exatamente neste momento, ela salta no meu ventre, me mostrando o poder e perfeição de Deus, ela veio em forma de milagre e encheu os nossos corações de força, paz e gratidão. Veio para enfeitar de rosa nosso mundo e selar a nossa família com muito amor. Ela é simplesmente a nossa doce espera. Gratidão meus amores!!!

À minha família que amo e que são meus mais sinceros admiradores e defensores. Meus pais **D. Zilma Nogueira** e Sr. **Evaldo Torres**, meus irmãos maravilhosos Julio César, Régia Torres e Nyvea Cilene, pela confiança e torcida. Vocês são meus exemplos, meus amigos, minha família que amo.

Agradeço especialmente à minha querida orientadora Dra. **Marta Maria de França Fonteles**, exemplo de ser humano e humildade a quem tenho um grande respeito e admiração. Em nenhum momento mediu esforços na construção desta tese, auxiliando-me de todas as maneiras possíveis, Obrigada também, pela paciência e confiança que depositou em mim. És iluminada, sua presença me transmite paz, além de todos os ensinamentos acadêmicos, me ensinou muito a ser uma mulher mais forte e melhor.

Ao meu co-orientador, mestre e amigo, **Dr. Edilson Martins Rodrigues Neto**, ser humano iluminado, inteligente, humilde e de grande coração. Me apresentou este programa e sempre confiou e torceu pelo meu melhor.

À minha banca, onde tenho o prazer e sorte de ser composta por grandes profissionais e amigos. **Dra. Izabel Cristina, Dra. Mary Anne, Dr. João Hildo, Dra. Isabel Morais e Dr. Gilberto Cerqueira**. Gratidão por todas as contribuições na qualificação e no desenvolvimeto efetivo desta produção tão sonhada e suada.

A **Unicatólica de Quixadá** pelo reconhecimento, investimento e liberação de atividades, sempre que necessário. Apostaram e apostam no meu contínuo crescimento profissional.

Aos meus pupilos e orientandos, agora, amigos farmacêuticos, **Rodrigo Freires, Nadinny Onofre, Hérick Hebert, Natália Luz, Mayalle Melo, Sandna Larissa e Jéssica Oliveira**, por serem os melhores alunos de IC e contribuirem efetivamente com a execução da pesquisa.

As amizades desenvolvidas no doutorado, por todas as vivências, viagens e compartilhamentos, em especial **Lídia Audrey, Silmara, João Hildo, Rossueti**

Oliveira, Caroline Uchoa e todos de uma forma geral. Sou grata por toda aprendizagem estabelecida.

Às queridas professoras coordenadoras durante esses anos, **Dra Marta Fonteles e Dra Romélia Gonçalves**.

À **Jéssica Castro** por ser sempre tão atenciosa e eficiente.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio financeiro durante o Doutorado.

Enfim, aos participantes diretos e indireto do estudo pela disponibilidade.

RESUMO

Desenvolvimento e avaliação clínica de um gel facial de própolis vermelha na terapêutica da acne vulgar de grau 1 e 2. Karla Bruna Nogueira Torres Mormino. Orientadora: Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles. Tese de Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos. Universidade Federal do Ceará, 2019.

Introdução: A acne é uma afecção crônica, multifatorial e universal que geralmente surge na adolescência podendo estender-se à vida adulta, acometendo ambos os gêneros. Para o tratamento da acne, produtos tópicos são amplamente utilizados, associados ou não a medicação sistêmica. Frequentemente se utiliza agentes ceratolíticos, peróxido de benzoíla e antibióticos. A antibioticoterapia para *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) é o padrão, no entanto, devido aos efeitos adversos e resistência bacteriana relacionados ao uso de antibióticos sintéticos, atualmente há uma tendência em se buscar tratamentos com produtos alternativos, onde os princípios ativos de produtos naturais estão sendo cada vez mais explorados, como no caso da própolis. Objetivos: Objetivou-se realizar um estudo prospectivo de patentes dermatológicas sobre própolis; desenvolver, avaliar *in vitro* e *in vivo* a eficácia de um gel facial a partir do extrato hidroalcoólico de própolis vermelha brasileira (PVB), no tratamento da acne vulgar, grau 1 e 2. Material e métodos: Inicialmente realizou-se um estudo documental de patentes em bancos de propriedade intelectual no Brasil e no mundo. A segunda etapa foi dividida em identificação e caracterização da própolis adquirida, ativação da cepa e estudo microbiológico *in vitro*. A terceira etapa realizou testes de estabilidade no gel. Utilizou-se os polímeros Carbopol 940® e Natrosol® a fim de identificar a melhor formulação possível. Essas formulações foram armazenadas em estufa, à temperatura ambiente ($27,5 \pm 2,5$ °C) e analisadas logo após a sua preparação, bem como após 30 e 60 dias de armazenamento. Os estudos iniciaram com realização de testes de pH e o peso das formulações. Os dados obtidos foram utilizados para avaliação das características organolépticas e físico-químicas. A última etapa da pesquisa trata-se de um estudo do tipo ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e longitudinal, controlado. O estudo foi realizado no Laboratório de Manipulação e Qualidade da Farmácia Escola e de Microbiologia do Centro Universitário Católica de Quixadá, onde foram triados 60 participantes, que foram divididos em dois grupos: gel de PVB 2,5% e gel de peróxido de benzoíla 5% para uso e comparação microbiológica antes e depois dos tratamentos. Resultados: O WIPO foi o banco com o maior número de depósitos (43,7%), enquanto no INPI foram encontrados apenas três depósitos (2,9%). O número de depósitos de patentes ao longo dos anos aumentou, especialmente depois de 2014, com expressividade principalmente de China (40,8%), Estados Unidos (29,1%) e Coréia do Sul (20,4%). Quanto o tipo de produto, havia principalmente cremes e máscaras, mas a maioria dos documentos não possuía especificações do produto. Todas as cepas deste estudo foram sensíveis, com $MIC_{90} \leq 2,5\%$. Com relação às características organolépticas da formulação com Carbopol 940® 0,5% foram observados cor amarelo intenso, odor característico, aspecto uniforme gelatinoso firme, mais fluido em relação ao 1%. Já na formulação com Carbopol 940® 1% a cor visualizada foi amarelo citrino, odor característico e aspecto uniforme, tipo geleia. Na formulação de Natrosol® 0,5% cor amarelo mel, odor característico intenso, aspecto bifásico, tipo gel fluido, com quantidade baixa de espuma. No Natrosol® 1% viu-se a cor amarelo caramelizado,

com odor característico intenso e aspecto bifásico, tipo gel fluido e com espuma abundante. Foi observado que houve diminuição da massa em todos os polímeros. Além disso, foi visualizado surgimento de colônias fúngicas nas formulações com Natrosol®, especialmente na de 0,5%. No estudo in vivo, observou-se que 90 dias depois do início, ambos os tratamentos, própolis 2,5% ($p= 0,0107$) e peróxido de benzoíla 5% ($p<0,0001$) apresentaram redução significativa das unidades contadas quando comparado ao *baseline*. Na comparação inter-grupo houve significância ($p=0,0403$) do grupo tratado com peróxido de benzoíla 5% quando comparado ao própolis 2,5%. Conclusão: Há séculos, as propriedades farmacológicas da própolis são documentadas na literatura. A mesma é um interessante produto a ser incorporado em materiais, inclusive os de uso dermatológico, como os géis. Nesse estudo, os resultados mostraram que os géis manipulados com Natrosol® apresentaram colônias fúngicas com maior evidência na concentração 0,5% e o gel a base de Carbopol 940® 1% foi a formulação mais estável. Nos estudos realizados, confirmou-se a atividade antimicrobiana *in vitro* e eficácia clínica *in vivo* sobre *P. acnes*. Conclui-se que o gel de própolis é uma forte opção na terapêutica da acne, por ser um produto inovador de origem natural, com eficácia comprovada.

Palavras-chave: Acne. Própolis. *Propionibacterium acnes*.

ABSTRACT

Development and clinical evaluation of a red propolis facial gel in the treatment of grade 1 and 2 acne vulgaris. Karla Bruna Nogueira Torres Mormino. Supervisor: Professor PhD Marta Maria from França Fonteles. Doctoral thesis in Development and Technological Innovation in Medicines. Federal University of Ceara, 2019.

Introduction: Acne is a chronic, multifactorial and universal condition that usually appears in adolescence and can extend into adulthood, affecting both genders. For acne treatment, topical products are widely used, whether or not associated with systemic medication. Keratolytic agents, benzoyl peroxide and antibiotics are often used. Antibiotic therapy against *Propionibacterium acnes* (P.acnes) is the standard, however, due to the adverse effects and bacterial resistance related to the use of synthetic antibiotics, there is currently a tendency to seek alternative product treatments where the active principles of natural products are being increasingly exploited, as in the case of propolis. Objectives: This study aimed to conduct a prospective study of propologic dermatological patents; to develop, evaluate in vitro and in vivo the effectiveness of a facial gel from the hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis (BRP), in the treatment of acne vulgaris, grade 1 and 2. Material and methods: Initially a documentary study of patents in intellectual property banks in Brazil and worldwide. The second stage was divided into identification and characterization of acquired propolis, strain activation and in vitro microbiological study. The third step performed stability tests on the gel. Carbopol 940® and Natrosol® polymers were used to identify the best formulation possible. These formulations were stored in a greenhouse at room temperature (27.5 ± 2.5 ° C) and analyzed immediately after preparation, as well as after 30 and 60 days of storage. The studies started with pH tests and the weight of the formulations. The obtained data were used to evaluate the organoleptic and physicochemical characteristics. The last stage of the research is a randomized, double-blind, longitudinal controlled clinical trial study. The study was conducted at the Laboratory of Manipulation and Quality of Pharmacy School and Microbiology of the Catholic University Center of Quixada, where 60 participants were selected, divided into two groups: BRP gel and benzoyl peroxide, for microbiological comparison before and after the different treatments. Results: WIPO was the bank with the largest number of deposits (43.7%), while INPI found only three deposits (2.9%). The number of patent filings has increased over the years, especially after 2014, mainly from China (40.8%), the United States (29.1%) and South Korea (20.4%). As for the type of product, there were mainly creams and masks, but most documents did not have product specifications. All strains in this study were sensitive, with $MIC_{90} \leq 2.5\%$. Regarding the organoleptic characteristics of the formulation with Carbopol 940® 0.5% it was observed intense yellow color, characteristic odor, firm uniform gelatinous appearance, more fluid than 1%. In the formulation with Carbopol 940® 1% the color displayed was citrus yellow, characteristic odor and uniform appearance, like jelly. In the formulation of Natrosol® 0.5% honey yellow color, intense characteristic odor, biphasic appearance, fluid gel type, with low amount of foam. In Natrosol® 1% was the caramel yellow color, with intense characteristic odor and biphasic appearance, fluid gel type and abundant foam. It was observed that there was a decrease in mass in all polymers. In addition, fungal colonies were seen in Natrosol® formulations, especially in 0.5%. In the in vivo study, it was observed that 90 days after initiation, both treatments, propolis 2.5% gel ($p = 0.0107$) and benzoyl peroxide 5% gel (p

<0.0001) showed a significant reduction in the counted units when compared to baseline. In the intergroup comparison there was significance ($p = 0.0403$) of the group treated with benzoyl peroxide 5% when compared to propolis 2.5%. Conclusion: For centuries, the pharmacological properties of propolis have been documented in the literature. It is an interesting product to be incorporated into materials, including those for dermatological use, such as gels. In this study, the results showed that gels manipulated with Natrosol® showed fungal colonies with greater evidence at 0.5% concentration and Carbopol 940® 1% gel was the most stable formulation. In the studies performed, in vitro antimicrobial activity and in vivo clinical efficacy on *P. acnes* were confirmed. It is concluded that propolis gel is a strong option in acne therapy, as it is an innovative product of natural origin, with proven effectiveness.

Keywords: Propolis. *Propionibacterium acnes*. Acne.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Paciente com lesões acnéicas	19
Figura 2:	Histologia do <i>Propionibacterium acnes</i>	20
Figura 3:	Mecanismo da patogênese da acne	23
Figura 4:	Abelhas <i>Apis mellifera</i> coletando resinas em árvores de <i>Dalbergia ecastophyllum</i>	27
Figura 5:	Forma molecular da própolis vermelha brasileira	28
Figura 6:	Passos do processo de ativação da bactéria	38
Gráfico 1:	Distribuição de patentes encontradas nos bancos de propriedade intelectual com os termos “Propolis + acne”.	44
Gráfico 2:	Quantidade de patentes depositadas e registradas ao longo dos anos de produtos de própolis para uso dermatológico	44
Gráfico 3:	Relação entre os países depositantes e quantidade de depósitos de produtos de própolis para uso dermatológico.	45
Gráfico 4:	Tipo de produtos de própolis para uso dermatológico depositados nos bancos de propriedade intelectual.	45
Figura 7:	Própolis cristalizada e em extração com solvente álcool 70%.	46
Figura 8:	Distribuição da MIC em microplacas para <i>P. acnes</i> a partir de extrato etanólico de Própolis vermelha 40% (diluição seriada 40 – 0,1%).	46
Figura 9:	Formulações no primeiro dia do experimento	48
Figura 10:	Formulação de Carbopol 940® 0,5% (esquerda) 1% (direita) na análise dos 60 dias de armazenamento.	49
Figura 11:	Formulação de Natrosol® 0,5% na análise dos 30 dias de armazenamento.	50
Figura 12:	Formulações de Natrosol® 1% na análise dos 30 dias de armazenamento.	50
Figura 13:	Formulação de Natrosol® 0,5% na análise dos 60 dias de armazenamento.	51
Gráfico 5:	Gênero dos participantes do estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019.	51
Gráfico 6:	Idade dos participantes do estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019.	52

- Figura 14: Semeadura de amostra da face antes e depois de utilizar o gel de própolis vermelha 2,5% por método de diluição seriada (10^4). 54
- Figura 15: Semeadura de amostra da face antes e depois de utilizar o gel de peróxido de benzoíla 5% por método de diluição seriada (10^4). 54
- Figura 16: Participantes antes (fotos à esquerda) e depois (fotos à direita) de iniciar o tratamento com o gel de própolis vermelha 2,5% no estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019. 55
- Figura 17: Participantes antes (fotos à esquerda) e depois (fotos à direita) de iniciar o tratamento com o gel de peróxido de benzoíla 5% no estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019. 55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Características organolépticas das formulações no início do teste.	47
Tabela 2:	Massa das formulações	48
Tabela 3:	Valores da medição de pH.	49
Tabela 4:	Características da pele, tipos de acne e quantidade de comedões no estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019	53
Tabela 5:	Unidades formadoras de colônias dos participantes nos diferentes grupos e tempos, D0 e D90	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AL	Alagoas
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BRP	Brazilian Red Propolis
COX	Ciclooxigenase
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
INPI	Instituto Nacional de Propriedade Industrial
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
mL	mililitro
pH	Potencial hidrogeniônico
RNA	Ácido ribonucleico
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>P.acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
PVB	Própolis Vermelha Brasileira
SISGEN	Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético
UFC	Unidades Formadoras de Colônia
UFC	Universidade Federal do Ceará
USPTO	United States Patent Office
WIPO	World Intellectual Property Organization

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	REVISÃO DA LITERATURA	20
3	OBJETIVOS	37
3.1	Objetivo geral	37
3.2	Objetivos específicos	37
4	MATERIAL E MÉTODOS	38
4.1	Tipo de estudo	38
4.2	Local e período da pesquisa	38
4.3	Etapas do estudo	38
4.3.1	Estudo documental de patentes	38
4.3.2	Estudo experimental	39
4.4	Ensaio clínico	42
4.5	Análise dos resultados	44
4.6	Aspectos éticos e legais	45
5	RESULTADOS	46
6	DISCUSSÃO	58
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS	68
	APÊNDICES	76
	ANEXOS	81

1 INTRODUÇÃO

A acne é uma afecção crônica, multifatorial e universal que geralmente surge na adolescência podendo estender-se à vida adulta, acometendo ambos os gêneros. É perceptível, através da literatura, que certa parcela da população não considera a acne uma doença, que, por sua vez não causa malefícios à saúde e, portanto, não sendo necessário tratamento. A acne causa problemas estéticos de graus variados e conseqüentemente, acarreta um impacto psicossocial, trazendo prejuízos maiores, sendo necessário assim, tratamento adequado (WILLIAMS; DELLAVALLE; GARNER, 2012). Provavelmente a acne é a doença dermatológica mais prevalente, podendo acometer 85 a 100% da população em qualquer fase da vida (FIGUEIREDO *et al.*, 2011).

A acne vulgar é caracterizada por lesões que resultam da ação dos hormônios sobre as glândulas sebáceas da pele, afetando as áreas com maior densidade de folículos sebáceos. Essa condição patológica é bastante comum na adolescência, sendo uma característica quase que universal dessa faixa etária. Acredita-se numa incidência de 85% entre jovens de 12 a 24 anos, e que cerca de 12% das mulheres e 3% dos homens continuaram apresentando essa afecção até os 45 anos (FIGUEIREDO *et al.*, 2011).

Os fatores etiopatogênicos fundamentais para o surgimento da acne são: hiperprodução sebácea, ceratose do canal folicular, aumento da colonização bacteriana e inflamação dérmica. Embora a acne não esteja associada a situações de morbidade severa, incapacidade física ou mortalidade, tem significativas repercussões físicas (cicatrizes), psicológicas (baixa autoestima, inibição social, depressão e ansiedade) e sociais (desemprego), que poderão ser minimizadas com um tratamento precoce e adequado (RODRIGUES NETO *et al.*, 2015).

Com o intuito de delimitar a extensão e o impacto que as lesões estão desencadeando, a acne é classificada de acordo com a sua gravidade. Dessa forma a situação clínica pode ser dividida em: não inflamatória, acne grau I; inflamatória, acne grau II, III, IV (FIGUEIREDO *et al.*, 2011; SCHMITT; MASUDA; MIOT, 2013).

O diagnóstico da acne vulgar é clínico, sendo geralmente simples distinguir as diferentes formas, comedônica, pápulo-pustulosa e nódulo cística. Sua terapêutica baseia-se no princípio do controle dos fatores que constituem sua patogenia, buscando assim: reduzir a produção sebácea e a queratinização folicular, diminuir a intensidade de colonização, principalmente, por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) e cessar a inflamação (STRAUSS *et al.*, 2007; COSTA; LAGE; MOISÉS, 2010; FIGUEIREDO *et al.*, 2011).

Para o tratamento da acne, produtos tópicos são amplamente utilizados, associados ou não a medicação sistêmica. Frequentemente se utiliza agentes ceratolíticos, peróxido de benzoíla e antibióticos. A antibioticoterapia para *Propionibacterium acnes* é o padrão (MAZZARELLO *et al.*, 2018), no entanto, devido aos efeitos adversos e resistência bacteriana relacionados ao uso de antibióticos sintéticos, atualmente há uma tendência em se buscar tratamentos com produtos alternativos, onde os princípios ativos de produtos naturais estão sendo cada vez mais explorados (BARBOSA *et al.*, 2014).

Nesse sentido, destaca-se o uso de produtos naturais como a própolis no tratamento da acne vulgar. Suas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas, proporcionam a redução de lesões inflamatórias e não inflamatórias, com redução significativa da seborreia e excesso de oleosidade da pele com excelente tolerabilidade (ALI *et al.*, 2015).

A própolis é um complexo resinoso, que é responsável pelo selamento das colméias de abelhas da espécie *Apis mellifera*, sendo a mesma proveniente da coleta de materiais dos vegetais. Atualmente existem catalogados 200 tipos de compostos identificados na própolis, a partir de amostra geográficas diferentes e da diversidade botânica (ANAUATE NETTO *et al.*, 2013).

A composição química da própolis depende da flora de cada região visitada pelas abelhas e com o período de coleta da resina. Pode apresentar flavonóides (flavonas, flavonóis e flavononas), terpenóides, ácidos aromáticos, esteróides, proteínas e muitos outros grupamentos orgânicos. As funções terapêuticas podem ocorrer através do sinergismo destes compostos químicos (LUSTOSA *et al.*, 2008).

A atividade anti-inflamatória pode estar relacionada com a presença de flavonóides, destacando-se a galangina. Este flavonóide possui atividade inibitória contra a ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase. A propriedade antibacteriana da própolis também está relacionada com a presença de flavonona pinocembrina, ao flavonol galagina e ao éster feniletil do ácido caféico, o mecanismo de ação se dá através da inibição do RNA-polimerase bacteriano. Entretanto, compostos como os flavonóides, o ácido caféico, ácido benzóico, ácido cinâmico, parecem agir na membrana ou parede celular do microorganismo, causando danos funcionais e estruturais (BARBOSA *et al.*, 2014).

Tendo em vista que a acne é uma condição patológica sem cura definitiva é inevitável esclarecer ao paciente que os objetivos do tratamento são controlar os sinais visíveis das lesões e impedir a infecção secundária, além de prevenir cicatrizes e lesões permanentes, e com isso buscar métodos e produtos que possam ser empregados e assim obter uma terapia eficaz. O sabonete de própolis vermelha, já existente, está envolvido na resposta inflamatória da patogênese da acne e assim poderá atuar como ferramenta terapêutica. O paciente também deve ser informado da condição crônica e recidivante da doença e das situações desencadeadoras de crises (alimentação, uso de formulações farmacêuticas oleosas e comendogênicas) para dessa forma favorecer o manejo das lesões (RODRIGUES NETO *et al.*, 2013).

A própolis é eficiente na destruição de uma vasta gama de bactérias patogênicas, além de ação antioxidante e cicatrizante. O uso de produtos naturais em Dermatologia está se tornando cada vez mais comum devido à crescente resistência de bactérias aos antibióticos sintéticos. Os princípios ativos das plantas medicinais e outros produtos naturais tornam-se nova opção como antissépticos e antimicrobianos (DIAVÃO; GABRIEL, 2009).

Não foram encontrados na literatura relatos da utilização de géis a base de própolis vermelha, bem como ensaios clínicos comparando sua eficácia clínica, que já apresentam efetividade comprovada na regeneração de tecidos. Em consequência do exposto, teria uma boa utilização nos pacientes adultos jovens, com a finalidade de controle da acne por meio de uma possível atividade antimicrobiana do gel facial a base do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha.

Com isso, por se tratar de uma condição clínica e de difícil controle uma formulação farmacêutica em gel pode contribuir para os profissionais no manejo clínico da acne, bem como para com os portadores de acne no aprimoramento da abordagem terapêutica, com os ensaios que foram realizados em concomitância com um levantamento bibliográfico especializado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Acne

A puberdade, é caracterizada pelo início da produção dos hormônios sexuais, os responsáveis pelas principais mudanças caracterizantes da pele, conseqüentemente pela manifestação da acne. Os hormônios, denominados andrógenos e estrógenos, são produzidos respectivamente nos testículos em homens, nos ovários em mulheres, e nas glândulas suprarrenais em ambos os gêneros. A maior produção de andrógenos ocorre nos homens, enquanto as mulheres produzem mais estrógenos. Os andrógenos são os executores do início da ação das glândulas sebáceas, que possuem maior atividades no couro cabeludo, face, costas e peito, as mesmas estão presentes desde o nascimento, porém exerce maior atividade na puberdade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017).

A pele é o maior órgão do corpo humano, revestindo sua área externa. Em sua estrutura, a pele constitui-se em dois seguimentos fundamentais. A forma mais fina e superficial, denominada epiderme, sendo avascular. A porção mais densa e mais extensa, é intitulada derme sendo vascularizada. Sob a derme, localiza-se a hipoderme, que é formada por tecido conjuntivo frouxo, e dependendo de sua posição e estado de nutrimento, pode apresentar uma variante camada de tecido adiposo (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2008; TORTORA; NIELSEN, 2017).

A acne é uma patologia crônica, multifatorial e universal, que acomete ambos os gêneros, surgindo geralmente na adolescência, podendo estender-se até a vida adulta. Na estética corporal, o aspecto das lesões afeta o bem-estar e a autoimagem destes indivíduos, sobretudo na adolescência. Compreende-se que a acne causa problemas de níveis variados, tendo como conseqüência, o possível surgimento de um problema psicossocial, que irá acarretar prejuízos maiores, por isso, se faz necessário um tratamento adequado (MONTAGNER; COSTA, 2010; WILLIAMS; DELLAVALLE; GARNER, 2012).

A acne possui frequência elevada, acometendo cerca de 70% dos homens e 60% das mulheres na puberdade. Em um estudo realizado no norte de Portugal, com 1244 alunos, observou-se que a prevalência de acne era de 82,1%, com alcance similar

em ambos os gêneros. Na Bélgica, um estudo apresentou alta incidência de acne na população entre 14 e 18 anos, predominando o gênero masculino, cerca de 51,2%, mas a maior parte destes adolescentes não fazia uso de nenhum tratamento (AMADO *et al.*, 2006; NIJSTEN; ROMBOUTS; LAMBERT, 2007; AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2015).

A acne é a mais comum das doenças crônicas do folículo pilosebáceo da pele humana, levando ao surgimento de vários tipos de lesões. Um segundo estudo realizado no norte de Portugal, expôs a existência de acne em 42,1% dos jovens antes dos 15 anos, 55% entre 15 e 29 anos, 9,2% entre 30 e 40 anos e em 2,1% presente em pessoas com mais de 40 anos. (PEREIRA; GONÇALO, 2015). Identifica-se quatro fatores fundamentais para o surgimento da acne, que são: hiperprodução sebácea, hiperqueratinização folicular, aumento da colonização por *P. acnes*, reações imunes e inflamação dérmica periglandular (COSTA; LAGE; MOISÉS, 2010; BARBOSA *et al.*, 2014; MAZZARELLO *et al.*, 2018).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (2013), apesar de ser mais frequente em adolescentes, a acne não se restringe a eles. É bastante comum também em adultos, principalmente nas mulheres. A etiopatogênese inicia-se nos folículos pilosebáceos que geralmente afeta regiões onde as glândulas sebáceas apresentam-se em maior número, que é a face, o tórax e o dorso (PAGANI, 2010).

Figura 1: Paciente com lesões acnéicas.



Fonte: Autora, 2019.

Muitos mecanismos a níveis moleculares da patogênese da acne ainda precisam ser desvendados e novos alvos para o tratamento precisam ser identificados. A comedogênese normalmente ocorre quando a descamação anormal do estrato córneo acumula-se no interior do folículo sebáceo. Assim sendo, os folículos passam a ficar cheios de lipídeos, bactérias e fragmentos de células, surgindo as lesões clínicas. Com a proliferação microbiana ocorre a inflamação e infecção (MATSUCHITA; MATSUCHITA, 2015).

A pele na maioria das vezes é habitada pela espécie *P. acnes*. Esta bactéria se caracteriza pela produção de enzimas e fatores quimiotáticos para os neutrófilos, dando início ao surgimento de infiltrados inflamatórios na parede folicular e ao redor da derme. Esta espécie de bactéria é considerada um dos responsáveis pela acne inflamatória (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). Os fatores essenciais para o aparecimento da acne são: hipersecreção da glândula sebácea, alteração no processo de queratinização, colonização pelo *P. acnes* e inflamação da pele (THIBOUTOT, 2009; COSTA 2010).

Figura 2: Histologia do *Propionibacterium acnes*.



Fonte: SAPER et al., 2015.

P. acnes é o microrganismo mais encontrado na região sebácea da pele e apesar de não ser uma bactéria de caráter infeccioso, é um dos fatores fundamentais no desenvolvimento da acne (MATSUCHITA; MATSUCHITA, 2015). A *P.acnes* apresenta-se como um bacilo gram-positivo, anaeróbio e está presente na resposta

inflamatória da patogênese da acne, o que aumentou o interesse em analisar os possíveis efeitos antibacterianos e anti-inflamatórios da própolis sobre a resposta inflamatória. Os níveis de *P.acnes* alcançam valores máximos ao final da adolescência e início da idade adulta e estão presentes, principalmente, em regiões do corpo ricas em glândulas sebáceas, como a face e o couro cabeludo. A *P.acnes* pode atuar na fisiopatologia da acne liberando enzimas que contribuem com a ruptura da parede folicular e também estimulando a resposta inflamatória (TSAI *et al.*, 2010).

O microbioma cutâneo em situações de normalidade está em equilíbrio, quando perturbado, pode ocasionar doenças inflamatórias da pele. Atualmente, o genoma do *P. acnes* se encontra sequenciado, possuindo genes que codificam enzimas metabólicas, o que permite a sobrevivência em condições microaerofílicas, e também lipases que degradam os lipídios do folículo pilosebáceo, fornecendo os nutrientes que a bactéria precisa (PLATSIDAKI; DESSINIOTI, 2018).

Assim a acne é uma doença causada por vários fatores e envolve um grande número de elementos etiológicos que atuam em parceria (THIBOUTOT *et al.*, 2009). Para a sua evolução, faz-se necessários uma herança genética e vários outros fatores que a provoquem, bem como a ação androgênica, aumento na produção de sebo, alteração na qualidade dos lipídeos sebáceos, interação com neuropeptídios, hiperqueratinização do folículo, processo inflamatório e proliferação de *P. acnes* dentro do folículo (MATSUCHITA; MATSUCHITA, 2015).

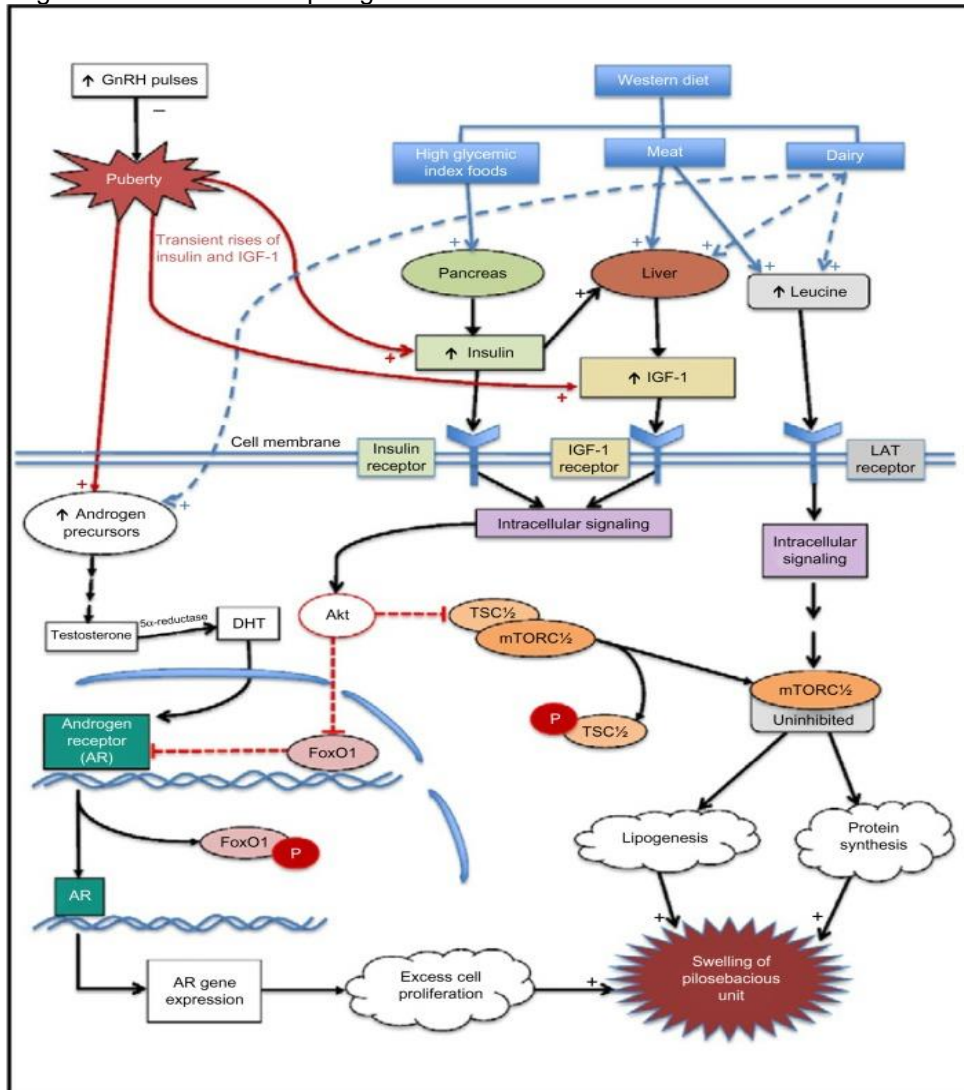
Os fatores genéticos e hormonais contribuem para que ocorra a hipersecreção sebácea que leva à obstrução do folículo e à proliferação de microrganismos. Consideram-se principalmente quatro fatores fisiopatológicos primários para acne: Produção excessiva de sebo pelas glândulas sebáceas; Hiperqueratinização folicular; Colonização do folículo piloso por microrganismos, principalmente o *P. acnes* e liberação de mediadores da inflamação no folículo e derme adjacente (SILVA; COSTA; MOREIRA, 2014).

As lesões acnéicas são classificadas em diferentes níveis. Ao avaliar o estágio das lesões acnéicas, recomenda-se uma avaliação geral da gravidade, podendo ser classificada em leve, moderada ou grave, devendo-se observar, quantidade, tamanho e gravidade das lesões (SILVA; COSTA; MOREIRA, 2014).

As formas clínicas mais frequentes são os comedões, pápulas e pústulas. Em suas apresentações mais severas se verifica cistos e nódulos. É classificada em acne não inflamatória, que possui como exemplo a acne comedoniana de grau I e inflamatória onde se encontram a acne papulopustulosa de grau II, acne nodulocística de grau III, acne conglobata de grau IV e acne *fulminans* de grau V (SAMPAIO; RIVITTI, 2008; KEDE; SABATOVICH, 2015).

Acne comedoniana, tem fase inicial não inflamatória. Caracterizando-se por quatro tipos de comedões, que são: microcomedões, comedões pretos ou brancos e macrocomedões. Na fase inflamatória apresenta-se, acne papulopustulosa, nodulocística, conglobata e *fulminans*. As pápulas e pústulas se caracterizam pela inflamação dos comedões, e os nódulos se originam de um seguimento inflamatório mais intenso, as lesões causadas nesse tipo de acne são as principais responsáveis pelo surgimento de cicatrizes. A acne conglobata é a forma grave da patologia, que atinge principalmente, o gênero masculino. Acne *fulminans*, decorre de uma apresentação súbita e maligna, como consequência as lesões que são dolorosas, ulceram, ocasionando maiores cicatrizes (AZULAY; AZULAY; AZULAY-ABULAFIA, 2015).

Figura 3: Mecanismo da patogênese da acne.



Fonte: LYNN et al., 2019.

A infecção possui diagnóstico clínico, em que é possível identificar facilmente as diferentes formas, que se apresentam em comedônica, papulopustulosa, nodulocística, conglobata e *fulminans*. Sua terapêutica consiste no controle dos fatores que compõem sua patogenia, com o intuito de diminuir a produção sebácea, queratinização folicular e intensidade da colonização, principalmente, *P. acnes* e deter a inflamação (FIGUEIREDO *et al.*, 2011; KEDE; SABATOVICH, 2015; RODRIGUES NETO *et al.*, 2015).

Os hormônios sexuais, são os responsáveis pelas principais mudanças caracterizantes da pele, conseqüentemente pela manifestação da acne. Os hormônios,

denominados andrógenos e estrógenos, são produzidos respectivamente nos testículos em homens, nos ovários em mulheres, e nas glândulas suprarrenais em ambos os gêneros. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2017).

As glândulas sebáceas em maior número são encontradas na face e no tronco superior, locais em que a acne se desenvolve preferentemente. Onde sua atividade é monitorada pelos hormônios andrógenos. Identifica-se que ocorre o aumento da produção de sebo mediante a estimulação da glândula sebácea pela atuação desses hormônios. Essa hiperprodução sebácea corrobora para o aumento do desenvolvimento da acne (RIBEIRO *et al.*, 2015).

Estudos identificaram e avaliaram a influência da presença de ácidos graxos livres na patogênese da acne, acreditando que os mesmos, ao ficarem acumulados no espaço das glândulas sebáceas por um longo período, poderiam ter a capacidade de promover a irritação no epitélio, ocasionando o processo de hiperqueratinização, dando início a comedogênese e, posteriormente, a inflamação (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008).

Tratamento da acne

Geralmente o tratamento clínico da acne é fundamentado na tipologia da afecção e no seu grau de agressão. Por isso, o seu tratamento pode dispor de medidas higiênicas e profiláticas, até o uso de medicamentos orais e tópicos, realização de cirurgia, tratamento estético e alternativo (LIMA, 2006; MANFRINATO, 2009). De acordo com Kede e Sabatovich (2015) o tratamento de uso tópico é o mais recomendado na maior parte dos pacientes que apresentam acne de grau leve a moderada. No vasto arsenal terapêutico, indica-se escolher medicamentos que sejam melhor aceitos pelos pacientes. Com a evolução da indústria farmacêutica na terapia antiacneica, é possível constatar efeitos cutâneos secundários mínimos. São utilizados retinoides, tretinoína, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno, drogas antibacterianas tópicas como peróxido de benzoíla e ácido azelaico.

As lesões acnéicas tendem a rescindir ao passar dos anos, principalmente diante da suspensão terapêutica (MONTAGNER, 2010). Desse modo, manter a terapia é uma maneira de prevenir que as lesões reapareçam. Durante muito tempo, os antibióticos

foram usados por períodos de tempo prolongados nos pacientes com acne. Contudo, essa prática não é recomendada, pois ela pode causar resistência microbiana (DEL ROSSO, 2007). O aparecimento de cepas bacterianas resistentes aos antibióticos na maioria das vezes dificulta o tratamento da acne, comprometendo a terapêutica desta doença (RENSI, 2014).

Logo, os objetivos da terapia contra a acne incluem: controle da hiperqueratose, diminuição da produção de sebo, redução da população bacteriana e eliminação da inflamação. O conhecimento da etiopatogenia e os fatores relacionados a cada caso específico são a base para um tratamento eficaz e seguro (FIGUEIREDO *et al.*, 2011).

Diversas são as opções alternativas para o tratamento da acne. Estudos reportam a eficácia de produtos naturais na atividade antibiofilme do *P. acnes*, destacando-se a própolis e melaleuca. A própolis se destaca não só pela atividade antimicrobiana mas também anti-inflamatória e cicatrizante. Outros estudos reportam bons resultados com o extrato de calêndula e camomila. Assim formulações com produtos naturais podem ser vantajosas do ponto de vista de eficácia, custo e com menos efeitos adversos (RODRIGUES NETO *et al.*, 2015).

O uso de produtos naturais na área dermatológica está se tornando cada vez mais comum devido à crescente resistência de bactérias aos antibióticos sintéticos. Os princípios ativos de produtos naturais tornaram-se a nova opção como antissépticos e antimicrobianos (WECKESSER *et al.*, 2007).

A utilização de um produto de fonte natural no tratamento de infecções por bactérias e em estágio inicial colaboraria com a redução do uso indiscriminado de antibióticos sintéticos, produtos esses que favorecem a aquisição de resistência, além de desencadarem efeitos adversos decorrentes de sua utilização a longo prazo. Substâncias como a própolis, coletada por abelhas, tem despertado o interesse de muitos pesquisadores em decorrência de suas inúmeras propriedades terapêuticas, como: cicatrizantes, antimicrobianas, anestésicas, anti-inflamatórias, antioxidantes e anticancerígenas (JARDIM; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2014; SANTOS *et al.*, 2015).

Própolis

O uso de produtos apícolas pela humanidade é datado desde a antiguidade. Atualmente, vem crescendo o interesse da indústria farmacêutica e cosmeceutica na produção de produtos contendo própolis (NASCIMENTO *et al.*, 2016). A própolis é uma substância resinosa produzida por abelhas *Apis mellífera* a partir da coleta de materiais vegetais misturados com a saliva da abelha. É utilizada como material de revestimento interno das colmeias de abelha mantendo-as assépticas (ALI *et al.*, 2015; OLIVEIRA *et al.*, 2017). A biodiversidade botânica da região onde é produzida influencia na cor, odor e textura da própolis, bem como nas suas características químicas (SALATINO, SALATINO; 2018).

A própolis é um produto natural utilizado há séculos pela humanidade, tendo emprego relatado no papiro de Ebers, escrito em 1700 a.C., sendo bastante utilizada por assírios, gregos, romanos, incas e egípcios. No antigo Egito era usada para embalsamar os mortos no seu processo de mumificação (PEREIRA; SEIXAS; AQUINO NETO, 2002).

Na era moderna, a própolis teve seu reconhecimento na terapêutica de problemas de saúde entre os anos de 1950 e 1960 na antiga União Soviética e em países da Europa Oriental. Já nos países da Europa Ocidental, Américas do Norte e do Sul e no Japão, a própolis só despertou interesse na década de 80. No Japão, em 1985, ocorreu o primeiro anúncio importante sobre a própolis como uma possibilidade promissora em farmacologia no 30º *International Apiculture Congress*, na cidade de Nagoya. Em meados dos anos 80, em vários países iniciou um crescimento gradual no interesse por própolis, onde a mesma ficou reconhecida como um produto importante na medicina complementar e alternativa (SALATINO *et al.*, 2005).

A própolis apresenta consistência viscosa e coloração variada. A composição química da própolis é bastante complexa e variada, estando relacionada com a flora de cada região visitada pelas abelhas e com o período de coleta da resina (LI *et al.*, 2007; SANTOS *et al.*, 2003). Em sua composição encontra-se, flavonóides, ácidos aromáticos, terpenóides e vários outros compostos em pequenas quantidades (PARK *et al.*, 2002; LUSTOSA *et al.*, 2008; SINHORINI *et al.*, 2015). Devido à sua composição química complexa, a própolis tem várias atividades biológicas, tais como

antimicrobiana, anticariogênica, citotóxica, anti-inflamatória, imunomodulatória, antioxidante e antitumoral (CABRAL, 2009).

Figura 4: Abelhas *Apis melífera* coletando resinas em árvores de *Dalbergia ecastophyllum*.

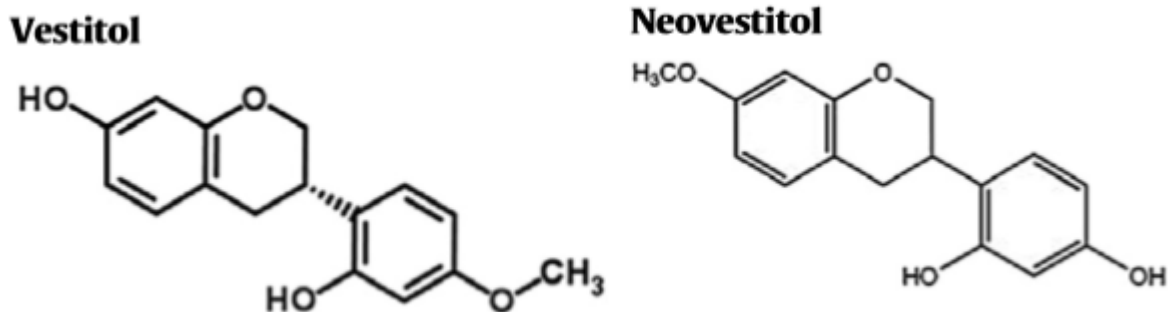


Fonte: <https://www.naturebasdecampos.com.br/>

Recentemente, foi descoberto um novo tipo de própolis, originada da região nordeste do Brasil, sendo intitulada de própolis vermelha brasileira (PVB), esta revelou composição química variada, rica em flavonóides, possuindo origem da planta conhecida cientificamente *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub. Em pesquisas recentes, evidencia-se que esse tipo de própolis mostrou um elevado número de flavonóides, que se destacam por conter propriedades biológicas como, antimicrobiana, anti-inflamatória, antiviral, anticancerígena, dentre outras (AGUIAR *et al.*, 2018).

A PVB é exclusiva da região de Marechal Deodoro- AL, o que fez o Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) conceder o título de Indicação Geográfica da região, concedendo a essa localidade o certificado internacional de único produtor desse tipo de própolis no mundo, com qualidade independente do tempo e clima (SILVA *et al.*, 2008; NOGUEIRA *et al.*, 2009; FREIRES *et al.*, 2016; FRANCHIN *et al.*, 2016; SALATINO; SALATINO, 2018).

Figura 5: Forma molecular da própolis vermelha brasileira.



Fonte: FREIRES *et al.* (2016).

A própolis apresenta um amplo espectro de atividade biológica, como propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antitumorais, imunomoduladoras e cicatrizantes (MATSUCHITA; MATSUCHITA, 2015; SALATINO; SALATINO, 2018). A atividade antimicrobiana de flavonóides está ligada à sua estrutura molecular, e é através dessa estrutura, que é definido o seu potencial contrário o crescimento bacteriano (PEREIRA *et al.*, 2009; TAGURI *et al.*, 2004). As atividades terapêuticas podem ocorrer através do sinergismo destes compostos químicos (BARBOSA *et al.*, 2014). Além disso, a própolis contém minerais como Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn, e Fe e algumas vitaminas como A, B1, B2, B6, C, e E (ALI *et al.*, 2015).

A abrangência das funções farmacológicas da própolis é mais elevada em regiões tropicais do que em regiões temperadas, isso ocorre devido as regiões tropicais possuírem uma maior diversidade vegetal (BANKOVA, 2005). Dausch *et al.*, (2008) afirmam que a abundância e o local onde existem a *Dalbergia ecastophyllum* (L) Taub., são de fundamental importância para concentrações dos constituintes e conseqüentemente para sua função farmacológica (MENEZES, 2005). Pereira, Seixas e Aquino Neto (2002) relatam que a própolis vem se destacando e ganhando espaço, principalmente na área da Dermatologia, devido sua propriedade cicatrizante em ferimentos.

A atividade anti-inflamatória da própolis está ligada à presença dos flavonóides, em especial a galangina, que apresenta a função de inibir a ciclooxigenase (COX) e lipooxigenase. A função antibacteriana é atribuída à flavona pinocembrina, ao flavonol galangina e ao éster feniletíl do ácido caféico, que possui um mecanismo de ação

baseado na inibição do RNA-polimerase bacteriano (LUSTOSA *et al.*, 2008; ARAÚJO; MARCUCCI, 2015; SINHORINI *et al.*, 2015).

A própolis vermelha possui atividade antimicrobiana evidente contra bactérias gram-positivas, sua principal forma de utilização é como extrato alcoólico, sendo largamente utilizada para fins terapêuticos e farmacológicos em humanos. A ação antibacteriana da própolis vermelha está diretamente relacionada a sua composição química, com destaque aos compostos fenólicos. Estes compostos apresentam mecanismos bacteriostáticos, e em altas concentrações bactericidas, podendo haver uma variabilidade de interações decorrentes da sensibilidade de cada grupo de bactéria (CARVALHO *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2015).

Concomitantemente com as novas descobertas em relação a própolis, cresce o interesse da indústria em vários países como Japão, China, Rússia, França, Alemanha e Brasil. Atualmente, existe uma ampla diversidade de produtos comerciais contendo própolis na formulação, como sprays, tinturas, géis, dentifrícios e cremes dermatológicos. O mercado da própolis está em alta e em rápida expansão, destacando-se principalmente a própolis brasileira. Em 2009, o mercado de própolis no Japão foi estimado em US \$ 3 bilhões, com uma participação substancial de produtos com própolis do Brasil (SALATINO; SALATINO, 2018).

Desde o final do século passado, cresce o número de publicações sobre própolis aumentando ainda mais o conhecimento dos pesquisadores a respeito da sua bioquímica, origem botânica e propriedades biológicas (SALATINO; SALATINO, 2018). Produtos contendo própolis na formulação estão sendo utilizados com segurança e tolerabilidade bem descritos. Suas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas estão sendo exploradas para o desenvolvimento de produtos para a dermatologia, para o tratamento da acne vulgar, bem como de outras afecções da pele (ALI *et al.*, 2015).

Considerando que a acne é uma condição patológica que não possui cura definitiva, é de suma importância esclarecer ao paciente que os objetivos do tratamento são controlar os sinais visíveis das lesões e impedir as infecções secundárias, além de prevenir cicatrizes e lesões permanentes, e com isso buscar métodos e produtos que possam ser empregados para obter uma terapia eficaz (RODRIGUES NETO *et al.*, 2013).

Medicamentos fitoterápicos/opoterápicos

O início dos primeiros registros de uso de medicamentos naturais, remontam do período 2828 - 2698 a.C. no qual o imperador chinês Shen Nung classificou 365 ervas de teor medicinal e venenos que eram utilizados sobre crença tauista do considerado deus da criação, Pan Ku (FRANÇA *et al.*, 2008).

Entre outros registros, estão os encontrados no papiro de Ebers, de origem egípcia, no período de 1.500 a.C., onde continha anotações sobre 811 prescrições e 700 drogas, sendo algumas dessas plantas utilizadas até hoje, como *Panax spp.*, *Ephedra spp.*, *Cassia spp.* e *Rheum palmatum L.*, que são muito usadas pela indústria farmacêutica (FIRMO *et al.*, 2011).

Souza e Felfili (2006) evidenciaram que apesar da evolução constante da Medicina, o uso dos produtos naturais para fins terapêuticos, ainda é bastante comum para a manutenção da saúde em países em desenvolvimento. Os motivos que predominam, são condições de pobreza e falta de acesso aos medicamentos, frente a obtenção fácil, e a presença da cultura tradicional do uso desses produtos. Uma significativa porção da população mundial confia em produtos de origem natural para manter os cuidados diários com a saúde. Estima-se que essa população seja em média de 80%, sendo composta principalmente por pessoas que habitam países em desenvolvimento, onde a confiabilidade em produtos derivados de compostos naturais é maior (FIRMO *et al.*, 2011).

É notável a importância dos produtos de origem natural, no atual desenvolvimento de modernas drogas terapêuticas. Estimula-se que um total de 40% dos medicamentos atualmente disponíveis, tiverem seu desenvolvimento ligados de forma direta ou indireta a fontes naturais, ficando separados a cerca de 25% originados de plantas, 12% de microrganismos e 3% de animais (BRASIL, 2016).

A RDC nº 26/2014 dispõe, que fitoterápico é o “produto obtido de matéria-prima ativa vegetal, exceto substâncias isoladas, com finalidade profilática, curativa ou paliativa”. Em 2005, no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS), elaborou a proposta de inclusão das plantas medicinais e fitoterapia como uma opção terapêutica no sistema público de saúde, desde que atendam a legislação em vigência atual (BRASIL, 2006).

Existem múltiplas normas que regulamentam o processo de produção de medicamentos, incluindo fitoterápicos, que conforme a legislação brasileira, podem ser manipulados ou industrializados, sendo regulamentado pela Anvisa e pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento – MAPA (BRASIL, 2016).

A RDC nº 24 de 14 de junho de 2011 dispõe que, opoterápico caracteriza-se como “preparação obtida a partir de glândulas, tecidos, outros órgãos e secreções animais destinada a fim terapêutico ou medicinal” Além disso essa resolução dispõe que, opoterápico não é sujeito a ensaio de bioequivalência, frente a um produto comparador a registro, com um processo de registro simplificado. De acordo com o que determina a legislação, os produtos de origem natural, de uso tradicional, não necessitam passar pelo mesmo processo de registro que outros medicamentos, desde que tenham sua segurança e eficácia validada, através de levantamento etnofarmacológico e dados da literatura, que tenham sido utilizados por no mínimo, 30 anos (TAPPIN; LUCCHETTI, 2007; LOPES; NASCIMENTO, 2016).

Inúmeros estudos definem que a própolis possui baixa toxicidade inata, devido aos seus principais constituintes, os flavonóides, que apresentam um nível consideravelmente baixo em relação a sua toxicidade (PINTO; PRADO; CARVALHO, 2011).

De acordo com Turolla e Nascimento (2006) os compostos de origem natural podem ser levemente modificados e isso irá torna-los mais eficazes e menos tóxicos. Sabe-se que muitas plantas ou substâncias de origem natural, apresentam em sua composição elementos que podem levar ao surgimento de reações adversas, seja por seus próprios componentes ou pela presença de contaminantes e adulterantes no processo de produção, e com o avanço na tecnologia, conseqüentemente os métodos de análises de controle de qualidade, toxicidade e segurança, ficam mais elevados.

Inovações tecnológicas de produtos naturais e patentes

O patenteamento de novos produtos está diretamente relacionado com inovação e o avanço científico e tecnológico. O direito de propriedade intelectual através da proteção às patentes, garante a exclusividade de comercialização do produto pelos inventores. Atualmente é grande o investimento feito por universidades e indústrias em

pesquisas para inovação e tecnologia. Quando essas pesquisas geram um novo produto com possibilidade de comercialização, o mesmo pode ser patenteado, sendo depositado inicialmente em um banco de propriedade intelectual e assim o inventor e seu grupo terão exclusivamente os direitos por um período de tempo, que varia de acordo com a legislação do país. Para algo ser patenteado é necessário possuir as seguintes características: inovação, tecnologia e possibilidade de comercialização. (VALADAS et al., 2017; FURTADO JÚNIOR et al., 2018; VALADAS et al., 2019)

Os depósitos e concessões de patentes são feitos por instituições/bancos de propriedade intelectual. Cada país possui um banco responsável e a legislação varia de acordo com a nação. (JANNUZZI E SOUSA, 2008) Esses depósitos podem ser realizados não somente por indústrias mas também por pessoas físicas e universidades. A cada dia que passa cresce a parceria entre universidades e empresas, muitas possuindo já uma estrutura interna que repassam os produtos do conhecimento científico para o meio empresarial. (AMADEI ET AL., 2009; MUELLER; PERUCCHI, 2014)

Para iniciar um processo de patente em uma instituição pública brasileira, por exemplo, o grupo de inventores preparam um relatório que pode ser acatado ou não pela universidade que vai ser a detentora do depósito, no caso de a universidade possuir interesse, toda a documentação é entregue pelo setor no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual-INPI. (INPI, 2019)

Estudos prospectivos baseados em patentes são importantes pois servem como indicadores do cenário científico ou tecnológico, entretanto são normalmente desconhecidos no meio acadêmico. Além disso, são importantes para direcionar novos produtos a serem desenvolvidos, sendo uma tendência atual esses estudos na investigação de produtos com moléculas naturais. (FURTADO JÚNIOR et al., 2018; VALADAS et al., 2019)

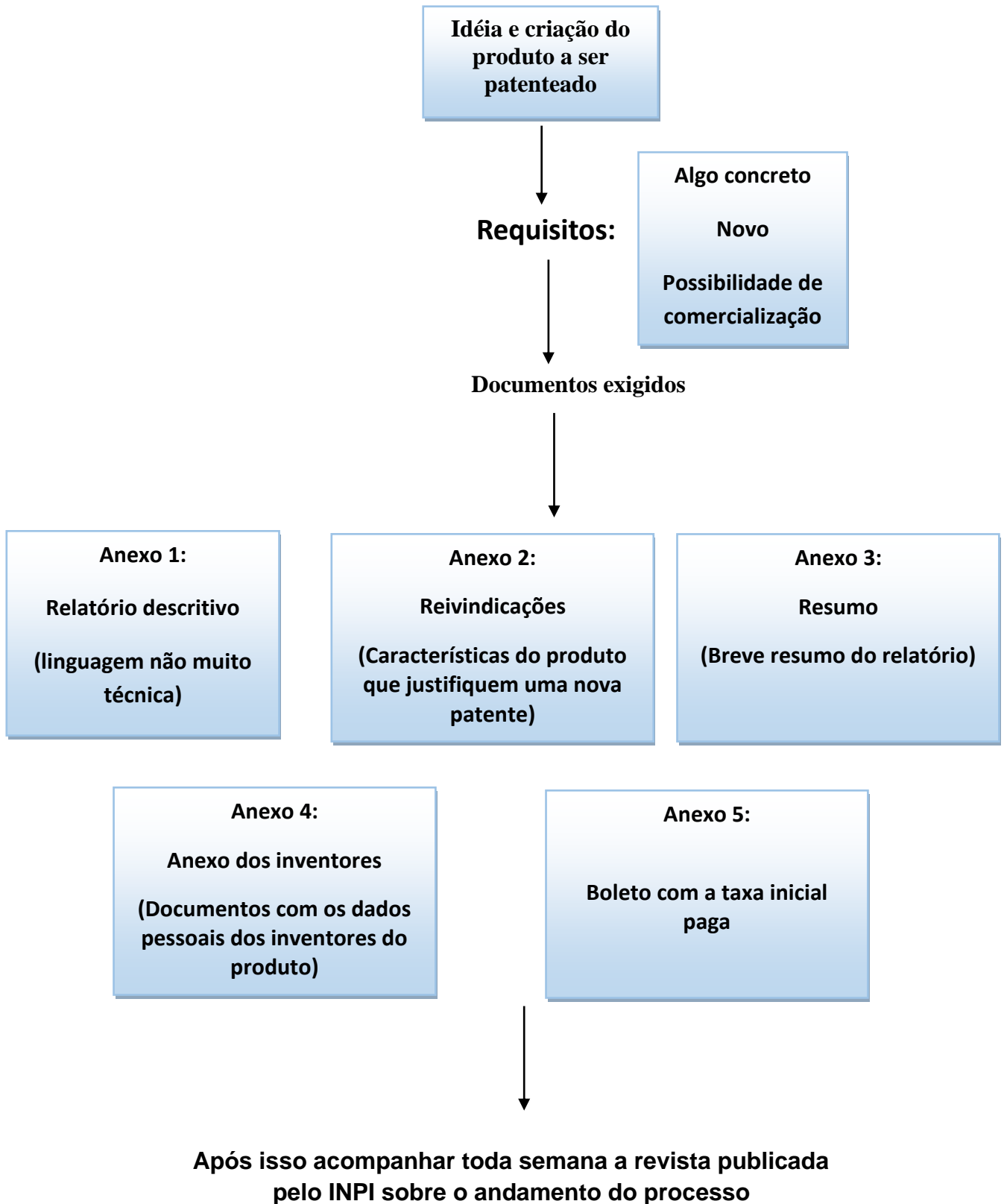
A descoberta de novos medicamentos é extremamente ligada às inovações científicas e tecnológicas. Devido os grandes avanços da química e biologia, que atualmente compreende melhor as vias bioquímicas, fisiológicas, alvos moleculares e mecanismos que podem levar ao possível desenvolvimento de doenças, se torna

possível a descoberta de novas formulações terapêuticas notáveis (NASCIUTTI; CARVALHO, 2012).

O processo de pesquisa e desenvolvimento consiste, simplificada, no estudo de formulações para o tratamento de patologias, onde a primeira etapa, baseia-se na descoberta de um composto com atividade terapêutica, a segunda, são feitos testes *in vitro* para avaliação das propriedades biológicas, em seguida, por meio de testes *in vivo* é estudado o metabolismo, farmacocinética e farmacodinâmica nos animais, sendo considerado o estudo pré-clínico, e na última etapa ocorre os estudos clínicos em humanos, divididos em variadas fases, conhecido como estudo clínico (GUIDO; ANDRICOPULO; OLIVA, 2010).

A primeira patente utilizando a própolis surgiu em 1968, em um resumo publicado no *Chemical Abstracts*, até o ano 2000, o número de trabalhos publicados equivale a um total de 450, originados de 39 países, abrangendo os cinco continentes. Até o ano de 2002, haviam sido registradas 239 patentes, em um levantamento realizado posteriormente, calculou-se uma média de mais de 500 pedidos de patentes associadas a própolis. Comprovando a ascensão do grande interesse científico e econômico pelo produto (PEREIRA; SEIXAS; AQUINO NETO, 2002; LUSTOSA *et al.*, 2008).

ETAPAS PARA UM DEPÓSITO DE PATENTE NO INPI



3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Desenvolver um gel facial a partir do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha e avaliar clinicamente e microbiologicamente a eficácia do mesmo em adultos jovens de 18 a 30 anos, no tratamento da acne vulgar grau 1 e 2 causada pelo microrganismo *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) comparado ao peróxido de benzoíla, considerado o padrão-ouro antimicrobiano no tratamento.

3.2 Objetivos específicos

- Realizar um estudo exploratório de patentes de formulações dermatológicas de própolis;
- Caracterizar quimicamente a própolis vermelha adquirida;
- Constituir o extrato hidroalcoólico da própolis vermelha cristalizada;
- Avaliar microbiologicamente a concentração da própolis frente ao (*P. acnes*) *in vitro* em meio anaeróbio;
- Avaliar farmacotecnicamente *in vitro*, polímeros de géis com diferentes concentrações, incorporados ao extrato hidroalcoólico de própolis vermelha;
- Constatar a atividade redutora sobre (*P. acnes*), avaliando a ação antimicrobiana dos géis *in vivo*, por meio da contagem do número de unidades formadoras de colônias.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Esse estudo trata-se de um estudo dividido em três partes: um documental em pedidos de patentes, um in vitro e um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, controlado, e com abordagem quantitativa. O mesmo foi aceito pelo comitê de ética em pesquisa sob parecer de número 1.516.539 e com cadastro no SISGEN de código A7C37B6.

4.2 Local e período da pesquisa

A análise dos componentes químicos foi realizada no Laboratório de Farmacotécnica da Universidade Federal do Ceará (UFC). O estudo in vitro foi realizado no laboratório de Manipulação da Farmácia Escola e laboratório de Microbiologia do Centro Universitário Católica de Quixadá, no período de fevereiro de 2017 a fevereiro de 2018. A etapa clínica foi realizada na Farmácia Universitária Irmã Dulce entre março e dezembro de 2018.

4.3 Etapas do estudo

4.3.1 Estudo documental de patentes

O estudo de prospecção tecnológica foi realizado por meio de análise de informações extraídas de documentos de patentes até o ano de 2018. As buscas foram direcionadas para patentes depositadas com formulações de própolis nas bases de dados de quatro bancos de propriedade intelectual de referência no mundo:

- Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) - Brasil
- Unites States Patent and Trademark Office - Estados Unidos
- World Intellectual Property Organization (WIPO) - Europa
- Espacenet

Para a busca, foram consideradas todas as patentes que incluíssem o termo “propolis” e “acne”. Os relatórios das patentes foram selecionados após leitura do título, resumo ou relatório, como critério de inclusão, onde apenas as patentes de uso dermatológico foram selecionadas. Informações relevantes dos documentos das patentes foram extraída e organizadas em tabelas e gráficos foram gerados no programa GraphPad Prism 6 para interpretação e discussão dos resultados encontrados. Os dados representam a distribuição do número de patentes pelos bancos, a evolução anual dos depósitos e os tipos de produtos.

4.3.2 Estudo experimental

O estudo do tipo experimental dividiu-se nas seguintes etapas:

1° Identificação e caracterização da própolis adquirida:

Para esse estudo foi selecionado a própolis vermelha, que é a mais abundante no Nordeste (LIBERIO *et al*, 2009). A própolis vermelha foi obtida da forma cristalizada originalmente coletada em março de 2015. A própolis vermelha foi coletada em abril de 2015, oriunda do município de Marechal Deodoro -AL, cujas coordenadas geográficas do local de coleta foram: 3°44'55"S 35°52'08"W, devidamente caracterizada.

2° Constituição do extrato hidro alcoólico da própolis cristalizada;

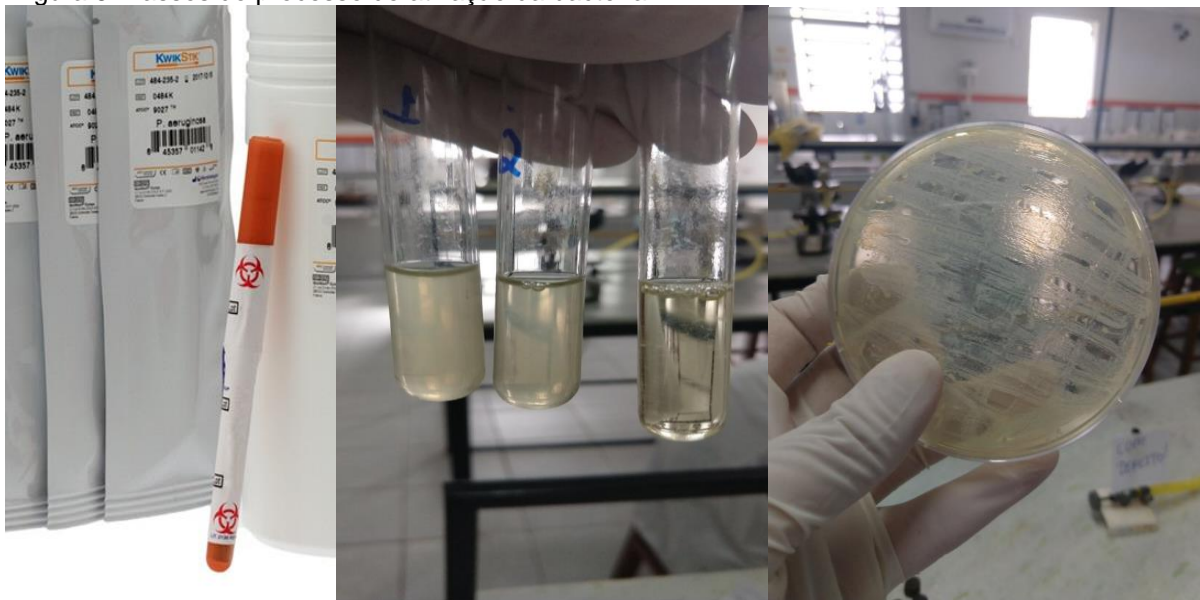
A própolis cristalizada foi extraída e manipulada no laboratório de manipulação da Farmácia Escola. Utilizou-se 10g de própolis para 90mL de álcool, o mesmo ficou em repouso por 10 dias com posterior evaporação do solvente, seguindo o que é estabelecido nos padrões Farmacotécnicos. Constituindo assim o extrato a 10%.

Em seguida amostras dos diferentes extratos foram submetidas à identificação química de seus constituintes no Laboratório de Farmacotécnica da UFC. Os biomarcadores da própolis vermelha foram identificados usando Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) acoplado a detector de Ultra-Violeta (Shimadzu).

3° Ativação da Cepa e estudo microbiológico

Foi selecionada para o presente estudo, a cepa de *Propionibacterium acnes* ATCC®1969 KwikStik adquirida da Plast-Labor® Indústria e Comércio de Equipamentos Hospitalares Ltda. A cepa foi ativada diretamente em caldo de tioglicolato sem indicador (Newprov® Produtos para Laboratório Ltda) e semeado 20 µL desta suspensão em placas com meio de cultura Reinforced Clostridial Agar (Himedia) e incubadas 48 horas a 37° C em anaerobiose (Figura 6). A anaerobiose foi gerada utilizando-se geradores Anaerogen® (Oxoid) em jarras de acrílico específicas.

Figura 6: Passos do processo de ativação da bactéria.



Fonte: Autora, 2019.

Para a análise da eficácia do extrato etanólico de própolis vermelha realizou-se o teste da determinação da Concentração Inibitória Mínima (MIC), realizada através da técnica de microdiluição em placa, padronizado pelo Clinical Laboratory and Standards Institute, documento M11-A8. Inicialmente, foram distribuídos 100µL de caldo Tioglicolato nos orifícios das placas de microdiluição contendo 96 cavidades. Em seguida, foram distribuídos 100µL do extrato etanólico 40% no primeiro orifício da placa, e depois realizadas diluições seriada, a partir da retirada de uma alíquota de 100µL da cavidade mais concentrada para a cavidade sucessora, obtendo concentrações de 40%/µL a 0,03%/µL. Nos orifícios de cada coluna foram dispensadas

alíquotas do inóculo correspondente a cepa ensaiada, com turbidez equivalente ao padrão 0,5 da escala de McFarland ($\approx 1,5 \times 10^8$ UFC/mL), leitura em espectrofotômetro 625 nm, absorvância entre 0,08 e 0,1. Como controle negativo, foi verificada viabilidade das cepas ensaiadas, com a inoculação da suspensão bacteriana apenas no caldo. Ainda realizou-se o controle positivo a partir da utilização apenas do caldo tioglicolato. As microplacas foram incubadas a $37 \pm 2^\circ\text{C}$, durante o período variante de 24 a 48 horas em anaerobiose. Após esse período foi adicionado resazaurina, solução de 0,1%, fazendo leitura em incubação em anaerobiose após 02 a 04 horas (13) (NERO; BELOTI; BARROS, 2000). Após o tempo de incubação foi realizada leitura visual, pela ausência ou presença de crescimento de *P. acnes* através de formação de colônias.

O crescimento bacteriano provoca uma alteração do potencial de oxirredução causando redução do meio e resultando na mudança a cor do indicador. A resazurina reduzida assume a coloração rosa, devido à formação de resorufina, que por sua vez pode formar dihidroresorufina que varia entre o incolor e o amarelado (13). Foram aceitos intervalos de MICs de ± 01 diluição por todas MICs, de modo a permitir critérios interpretativos entre as MICs de Própolis Vermelha, onde a execução de testes de sensibilidade e os procedimentos foram realizados em triplicata ($n=2$). A Concentração Inibitória Mínima (MIC) considerada é a menor concentração de extrato de própolis vermelha onde não se visualiza crescimento microbiano pela redução da resazurina.

4º Preparo dos géis

Na formulação foram usados Carbopol 940® e Hidroxietilcelulose (Natrosol®) de diferentes concentrações, como também glicerina 1%, trietanolamina q.s, água destilada q.s.p e extrato fluido de própolis 2,5%. As formulações experimentais foram manipuladas com o extrato de própolis padronizado no Laboratório da Farmácia Escola do Centro Universitário Católica de Quixadá. Além disso, foram testadas diferentes concentrações dos polímeros para verificação da formulação mais estável (Carbopol 940® 0,5%, Carbopol 940® 1%, Natrosol® 0,5% e Natrosol® 1%). Essas operações farmacêuticas se deram pela dispersão dos polímeros em água purificada sob agitação com posterior ajuste do pH com trietanolamina para o carbopo940® e aquecimento

para o Natrosol® seguido de incorporação do extrato. Todos os componentes da formulação foram obtidos comercialmente da empresa All Chemistry.

Essas formulações foram armazenadas em estufa, à temperatura ambiente ($27,5 \pm 2,5$ °C) e analisadas logo após a sua preparação, bem como após 30 e 60 dias de armazenamento. Os testes compreenderam: análise macroscópica e determinação do pH. As formulações foram avaliadas em relação as suas características organolépticas no que se refere à cor, odor e aspecto, conforme normativa da RDC 87 de 2008 da ANVISA. A verificação do pH das amostras em estudo foi realizada em potenciômetro previamente calibrado com soluções tampão de pH 7,0 e pH 4,0. As formulações foram diluídas em água destilada.

A colorimetria foi realizada pela comparação visual, sob condições de luz branca e espectrofotométrica. O odor da amostra ensaiada foi comparado ao odor do padrão, diretamente através do olfato. A determinação do pH foi realizada em uma dispersão aquosa a 10% da amostra ensaiada em água recém destilada, usando peagômetro digital, avaliando a diferença de potencial entre dois elétrodos imersos na amostra em estudo (BRASIL, 2005).

4.4 Ensaio clínico

Previamente ocorreu a seleção por meio de um cartaz informativo, em que 100 discentes participaram, porém foram selecionados 60 que se encaixaram nos critérios de inclusão, a exclusão ocorreu por 3 discentes que apresentavam alergia a própolis, 9 haviam passado por tratamento com antimicrobianos um mês antes, 6 estavam em curso de tratamento para acne, 1 gestante e 21 que apresentavam acne superior ao tipo II.

Os pacientes foram convidados a participarem da pesquisa e informados sobre a mesma para assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). A seleção da amostra foi realizada por meio de um exame clínico de pacientes com acne com idade entre 18 e 30 anos, que não apresente outras comorbidades. Os critérios de exclusão foram: presença de alguma doença sistêmica ou a aplicação ou uso de algum antibiótico ou antimicrobiano três meses antes ao início da pesquisa, paciente que que

esteja em curso de tratamento para acne, paciente que apresentem acne grau III e IV e gestantes.

O paciente foi orientado que poderia se desligar do estudo a qualquer momento por sua vontade, sem haver necessidade de explicações a equipe de pesquisa.

Na primeira etapa foi realizada uma seleção por meio de anamnese, que coletava informações sobre gênero, idade, tipo de pele, tipo de acne, alergias, tratamentos e exame clínico, que teve como auxílio uma lupa dermatológica. Nessa mesma etapa, após selecionados, os discentes foram divididos em grupos aleatórios e duplo cegos de 30 pessoas cada, o grupo I recebeu aplicação do gel de própolis vermelha composto por Própolis 2,5%, e o grupo II de Peróxido de Benzoíla 5%, esse processo foi monitorado pelo pesquisador.

Examinadores

A coleta das amostras, anamnese, aplicação do tratamento, coleta de material dos pacientes para análise microbiológica e exame clínico para avaliação inicial e avaliações subsequentes para verificação do aparecimento de novas lesões foi realizada pela pesquisadora principal e pesquisadores adjuntos. A acne foi classificada de acordo com os critérios de gravidade (grau I a IV).

Aplicação dos géis

Foram selecionados 60 adultos jovens e divididos em 2 grupos, com 30 pacientes cada. O grupo I recebeu a aplicação do gel de própolis vermelha e o grupo II de peróxido de benzoíla 5%. Cada paciente recebeu a aplicação do gel correspondente ao seu grupo na face. Antes da aplicação foi coletada uma amostra da face do paciente por fricção de *swab*.

O gel foi aplicado 2 vezes na presença do pesquisador: no *baseline* e após 90 dias do início do tratamento, no qual foi fornecido o gel de seu grupo específico, protetor solar e sabonete neutro para aplicação domiciliar, foram feitas as instruções de uso do gel, na qual orientava utilizar o mesmo uma vez ao dia, durante a noite, e lavar o rosto pela manhã ao acordar utilizando o sabonete fornecido e, posteriormente, a aplicação do protetor solar, além da orientação da não utilização de terapia

farmacológica e outros métodos para tratamento de acne durante o estudo em questão.

Análise Microbiológica das amostras

As amostras da face (testa e seios faciais) de cada paciente foram coletadas em 2 momentos: no *baseline* e após 90 dias do início do tratamento. Um *swab* foi levemente friccionado na face do paciente com o rosto livre de cosméticos e maquiagens, também depois da aplicação e absorção do gel do grupo específico. Esta foi armazenada em *Eppendorfs*[®] estéreis com caldo tiglicolato para subsequente análise. As amostras foram transportadas ao laboratório em um isopor, contendo gelo, e analisadas em não mais do que 2 horas depois de coletadas. Um volume de 0,1 mL de cada amostra foi transferido para um tubo de hemólise estéril, contendo 0,9mL de solução salina. Esse processo foi repetido duas vezes, estabelecendo diluições de 1:100 e de 1:1000. Um volume correspondente a 10 μ L de cada diluição foi semeado em um meio de agar Casman enriquecido com sangue desfibrinado a 5% em triplicatas. As placas foram incubadas a 35^o C, durante 72 horas, em jarras de microaerofilia e colocadas em estufa. Após esse período, colônias com características morfológicas do (*P. acnes*), confirmadas por provas bioquímicas (indol, nitrataze, catalase e degradação da esculina) foram contadas. As bactérias foram expressas na forma de UFC/mL.

Exames Clínicos de Controle

Foram realizados exames clínicos, com auxílio de lupa dermatológica de aumento antes do início do tratamento e antes das aplicações dos géis que ocorreram com 90 dias, com o objetivo de avaliar o impacto da terapia antimicrobiana no surgimento de lesões de acnéicas. Durante a avaliação, foi registrada a intensidade da acne de acordo com os critérios de gravidade.

4.5 Análise dos resultados

Para análise dos dados, assim como para a elaboração dos gráficos da análise estatística foi utilizado o Software SigmaPlot 11.0. O teste de Kruskal-Wallis foi aplicado para comparações dos dados entre os grupos, nas comparações dois a dois, foi

utilizado o teste de Mann-Whitney. Para comparação dos dados das coletas iniciais e finais de PA de cada grupo foi utilizado o teste Wilcoxon. Foi realizada uma correlação de Spearman entre as variáveis.

O teste de Bonferroni foi aplicado para ajustar o valor da significância. As diferenças só foram consideradas como estatisticamente significantes quando o nível de significância “ $p \leq 0,05$ ”.

Foi utilizado o seguinte cálculo:

- Cálculo do percentual de redução de lesões (Número de lesões iniciais – Número de lesões finais/Número de lesões iniciais) X 100

- Cálculo do percentual de redução: (Número de PA inicial – Número de PA final/Número de PA inicial) x 100

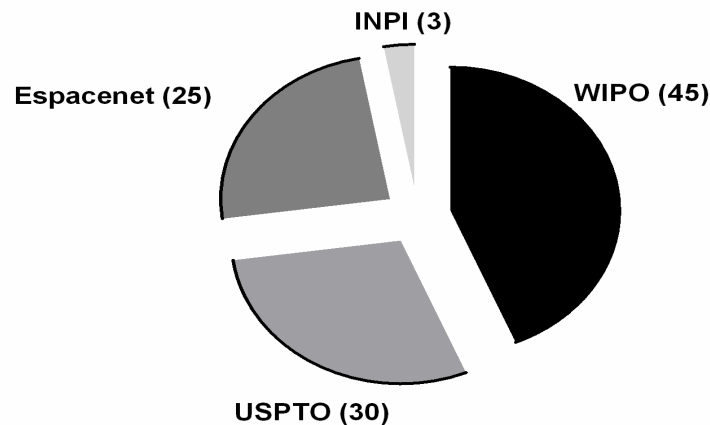
4.6 Aspectos éticos e legais

O estudo foi submetido à avaliação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Universitário Católica de Quixadá (UNICATÓLICA), sendo aprovado de acordo com o parecer de N° 55328516.8.0000.5046. O mesmo obedeceu aos preceitos éticos referentes à Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde-CNS (BRASIL, 2012).

5 RESULTADOS

No estudo documental de patentes foram encontrados 103 depósitos, distribuídos em quatro diferentes bancos de propriedade intelectual no mundo.

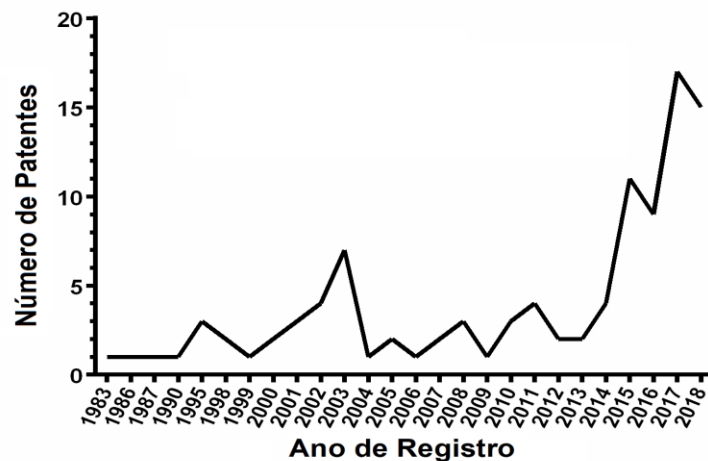
Gráfico 1: Distribuição de patentes encontradas nos bancos de propriedade intelectual com os termos “Propolis + acne”.



Fonte: Autora, 2019

No gráfico 1 observa-se a distribuição dos depósitos nos diferentes bancos. Observa-se que o WIPO (Europa) foi o com maior número de depósitos, seguido do USPTO (Estados Unidos). No Brasil representado pelo INPI, só foram encontrados três depósitos.

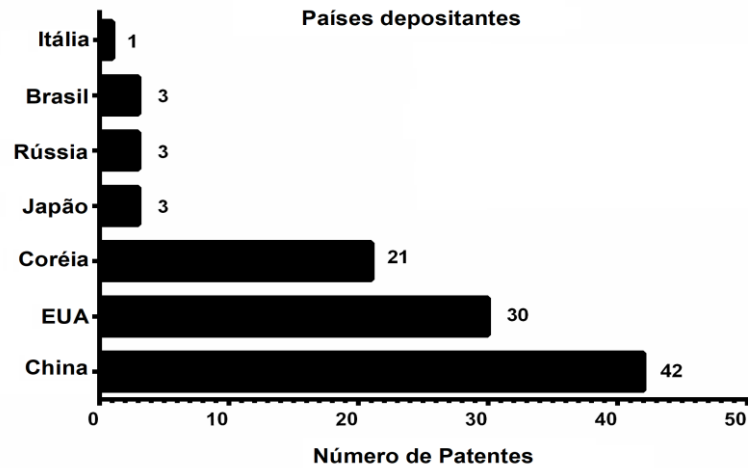
Gráfico 2: Quantidade de patentes depositadas e registradas ao longo dos anos de produtos de própolis para uso dermatológico.



Fonte: Autora, 2019

No gráfico 2 encontra-se a relação entre a quantidade de depósitos de patentes de produtos dermatológicos de própolis ao longo dos anos. É notório o aumento da quantidade de depósitos após o ano de 2014.

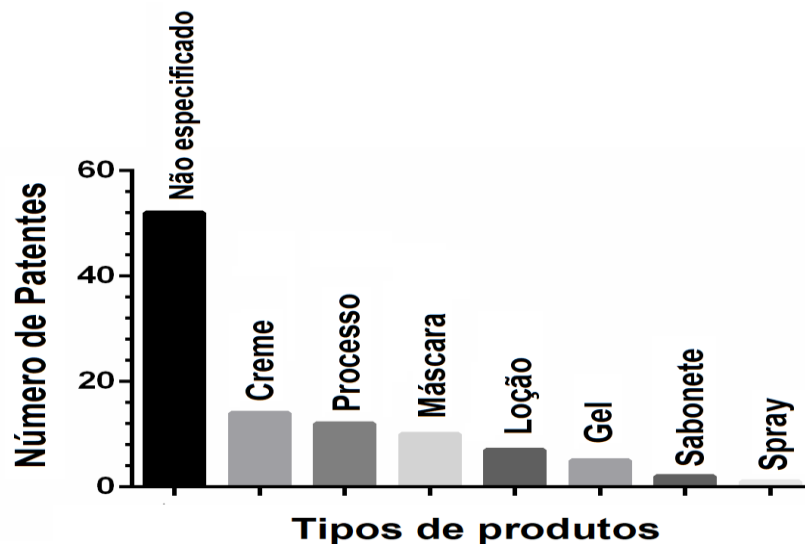
Gráfico 3: Relação entre os países depositantes e quantidade de depósitos de produtos de própolis para uso dermatológico.



Fonte: Autora, 2019

Quando observados os países depositantes dos produtos, houve uma liderança da China, Estados Unidos e Córéia do Sul, principalmente (Gráfico 3).

Gráfico 4: Tipo de produtos de própolis para uso dermatológico depositados nos bancos de propriedade intelectual.



Fonte: Autora, 2019

No gráfico 4 pode-se ver os tipos de produtos depositados, predominando cremes, processos e mascarar faciais. A maioria dos produtos não estava especificada do que se tratava exatamente.

Figura 7: Própolis cristalizada e em extração com solvente álcool 70%.

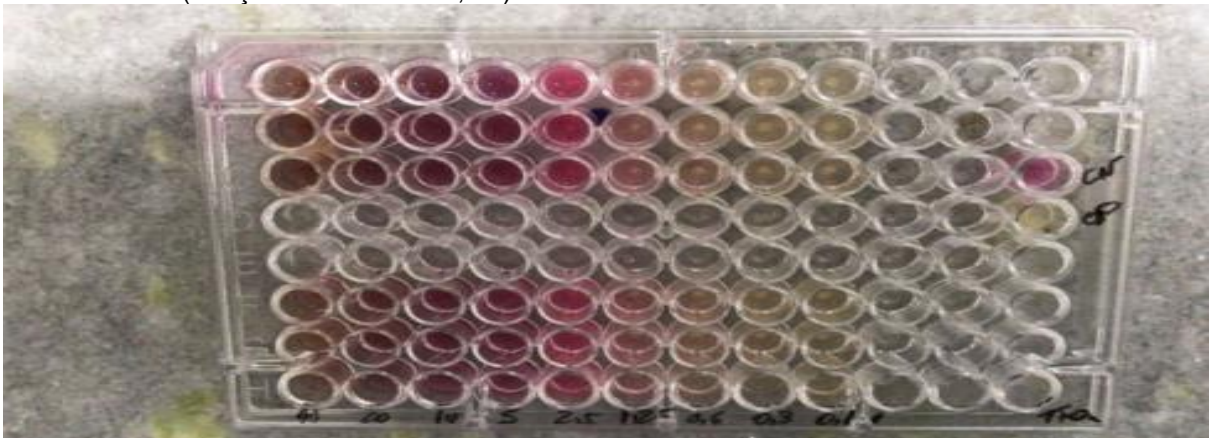


Fonte: Autora, 2019.

Quanto aos estudos experimentais *in vitro*, inicialmente o extrato foi extraído em temperatura ambiente por 10 dias e apresentou coloração e odor característico da própolis de acordo com a figura 7.

Conforme exposto na figura 8, é possível observar os limites de sensibilidade da distribuição obtidos no teste de MIC, mostrando que o microrganismo testado (*P. acnes*) foi sensível com $MIC \leq 2,5\%$ para o Própolis Vermelha.

Figura 8: Distribuição da MIC em microplacas para *P. acnes* a partir de extrato etanólico de Própolis vermelha 40% (diluição seriada 40 – 0,1%).



Fonte: Autora, 2019.

As formulações farmacotécnicas foram analisadas de acordo com o guia de semissólidos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), correlacionando a forma galênica em análise com as condições a que as formulações foram expostas durante o estudo. Antes de iniciar o estudo da estabilidade preliminar os produtos foram submetidos à análise das características organolépticas. Os produtos com as bases de Natrosol® e Carbopol 940®, permaneceram estáveis, apresentando-se com aspecto normal, estando aptas para começar o teste. Como observamos na tabela 1.

Tabela 1: Características organolépticas das formulações no início do teste.

Características Organolépticas	Carbopol 0,5 %	Carbopol 1%	Natrosol 0,5%	Natrosol 1%
Cor	Amarelo intenso	Amarelo citrino	Amarelo mel	Amarelo caramelizado
Odor	Característico	Característico	Característico intenso	Característico intenso
Aspecto	Uniforme	Uniforme	Bifásico	Bifásico

Fonte: Autora, 2019.

Com relação às características organolépticas da formulação com Carbopol 940® 0,5% foi evidenciada a cor amarelo intenso, com odor característico, aspecto uniforme gelatinoso firme, mais fluido em relação ao 1%. Já na formulação com Carbopol 940® 1% a cor visualizada foi amarelo citrino, odor característico e aspecto uniforme, tipo geleia. Nas formulações de Natrosol® foram evidenciadas as seguintes características organolépticas, Natrosol® 0,5% cor amarelo mel, odor característico intenso, aspecto bifásico, tipo gel fluido, com quantidade baixa de espuma. No Natrosol® 1% viu-se a cor amarelo caramelizado, com odor característico intenso e aspecto bifásico, tipo gel fluido e com espuma abundante (Figura 9).

Figura 9: Formulações no primeiro dia do experimento



Fonte: Autora, 2019.

Na tabela 2 apresenta a perda de massa das formulações no decorrer dos dias. A massa do Carbopol 940® 0,5% no primeiro dia era 74,4g, após 30 dias foi para 68,73g e na última análise estava com massa igual a 55,54g. Já o Carbopol 940® 1% na primeira análise foi observada uma massa de 94,4g, depois de 30 dias diminuiu 3,94g e nos 60 dias em relação ao primeiro dia, houve uma diminuição de 15,22g. A massa do Natrosol® das diferentes concentrações também diminui, o Natrosol® 0,5% no primeiro dia estava medindo 87,75, no trigésimo dia 76,71g e depois de 60 dias, 62,63g. E o Natrosol® 1% começou com 96,55g, após 30 dias diminuiu para 89,65g e com 60 dias estava com 63,99g.

Tabela 2: Massa das formulações.

	1 dia	30 dias	60 dias
Carbopol 940® 0,5%	74,4g	68,73g	55,54g
Carbopol 940® 1%	94,4g	90,46g	79,18g
Natrosol® 0,5%	87,75g	76,71g	62,63g
Natrosol® 1%	96,55g	89,65g	63,99g

Fonte: Autora, 2019.

A determinação dos valores de pH das formulações foi realizada através de peagômetro da marca QUIMIS, empregando elétrodos de vidro previamente calibrado com soluções tampão de pH 4,00 e 7,00 (tabela 3).

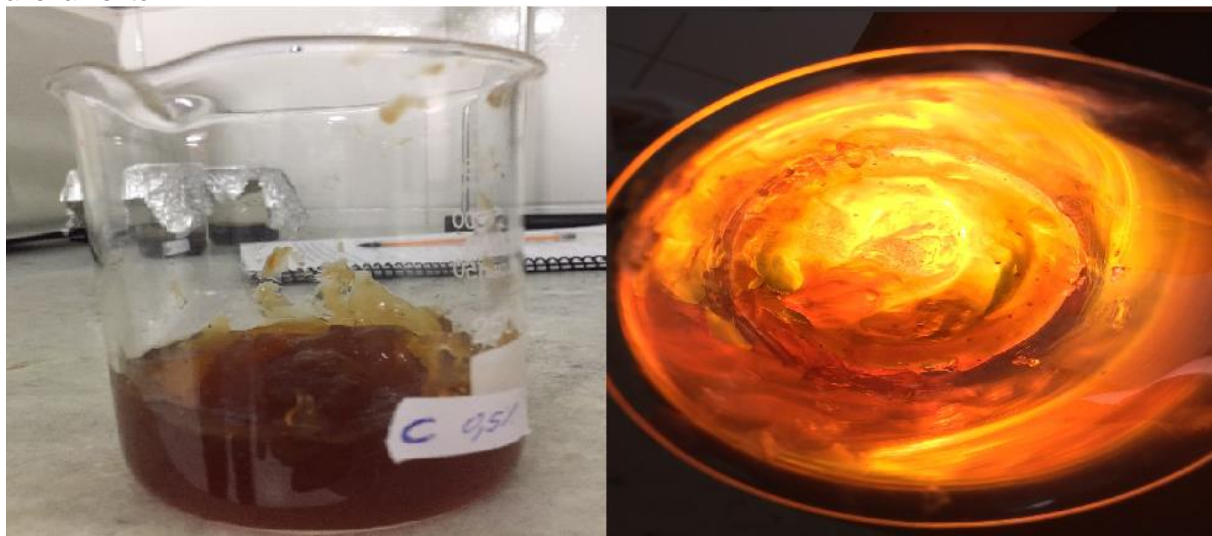
Tabela 3: Valores da medição de pH.

	1 dia	30 dias	60 dias
Carbopol 940® 0,5%	7,52	7,1	6,86
Carbopol 940® 1%	5,27	5,02	5,06
Natrosol® 0,5%	9,9	9,1	8,55
Natrosol® 1%	8,20	8,76	8,75

Fonte: Autora, 2019.

Quanto ao polímero de Carbopol 940® que foi utilizado, observou-se que quando as formulações foram armazenadas à temperatura ambiente, no tempo de 60 dias, os géis preparados com esse polímero apresentaram maior viscosidade aparente que as formulações preparadas com Natrosol® (Figura 10).

Figura 10: Formulação de Carbopol 940® 0,5% (esquerda) 1% (direita) na análise dos 60 dias de armazenamento.



Fonte: Autora, 2019.

Foi visualizado surgimento de colônias fúngicas nas formulações com Natrosol® 0,5% e 1,0%, com maior evidência na formulação com Natrosol® a 0,5% (Figuras 11,12 e 13).

Figura 11: Formulação de Natrosol® 0,5% na análise dos 30 dias de armazenamento.



Fonte: Autora, 2019.

Figura 12: Formulações de Natrosol® 1% na análise dos 30 dias de armazenamento.



Fonte: Autora, 2019.

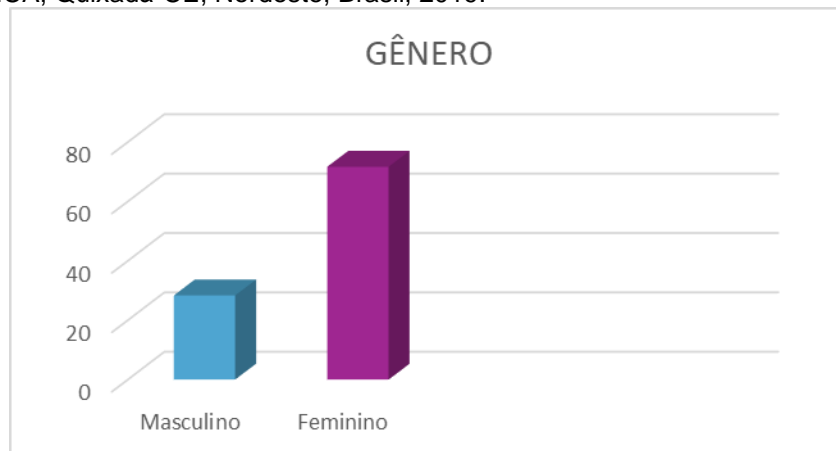
Figura 13: Formulação de Natrosol® 0,5% na análise dos 60 dias de armazenamento.



Fonte: Autora, 2019.

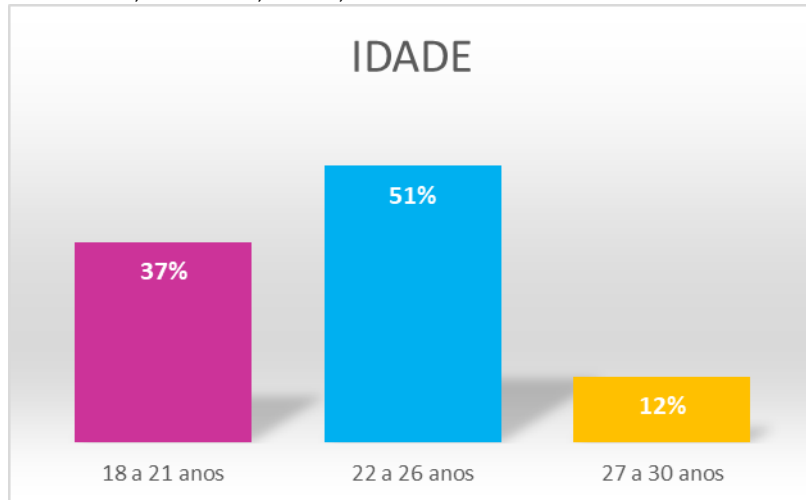
Após finalizada a fase *in vitro* experimental, iniciou-se a seleção de pacientes para a fase clínica do estudo. Após a seleção dos participantes, foram selecionados 60 indivíduos, sendo 28,33% do gênero masculino e, (71,67%) do gênero feminino (Gráfico 5). A anamnese de cada participante, apontou que 22 (36,67%) tinha entre 18 e 21 anos, 31 (51,67%) entre 22 e 26 anos e 7 (11,67%) entre 27 e 30 anos (Gráfico 6). Tendo a maior incidência entre 18 e 21 anos.

Gráfico 5: Gênero dos participantes do estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019.



Fonte: Autora, 2019.

Gráfico 6: Idade dos participantes do estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019.



Fonte: Autora, 2019.

A tabela 4 apresenta as características da pele dos participantes. Houve uma maior predominância de pele oleosa (56,67%), sendo esta estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação às demais, seca (5,0%) e mista (38,33%). Quanto ao tipo não houve diferença estatística entre o tipo I e II. Em relação à quantidade de comedões, prevaleceu a faixa entre 20 e 30 (43,67%), sendo estatisticamente significativa em relação às outras ($p < 0,05$).

Tabela 4: Características da pele, tipos de acne e quantidade de comedões no estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019.

Caraterísticas da pele	Frequência	%
Pele seca	3	5,0%
Pele oleosa	34	56,67%*
Pele mista	23	38,33%
Tipos de acne		
Tipo I	27	45%
Tipo II	33	55%
Quant. de comedões		
Entre 10 a 20	17	28,33%
Entre 20 a 30	26	43,67%*
Entre 30 a 40	10	16,67%
Entre 40 a 50	3	5,00%
50 ou mais	4	6,67%

Teste Qui-quadrado (média±DP). *p<0,05.

Fonte: Autora, 2019.

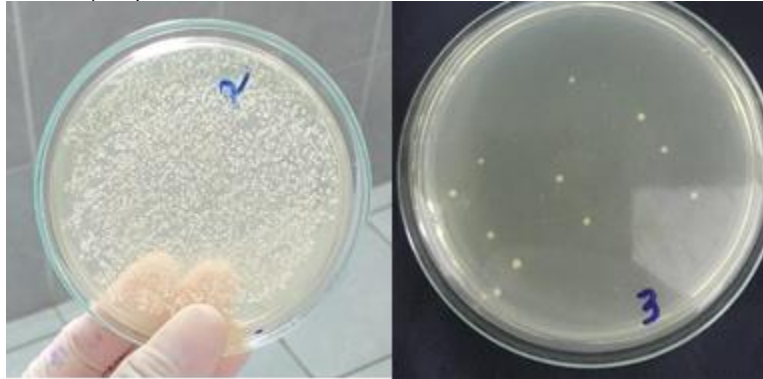
A tabela 5 apresenta a redução das unidades formadoras de colônia (\log_{10}) nos diferentes grupos e tempos, *baseline* e 90 dias após. Observou-se que 90 dias depois do início, ambos os tratamentos, própolis 2,5% ($p= 0,0107$) e peróxido de benzoíla 5% ($p<0,0001$) apresentaram redução significativa das unidades contadas quando comparado ao *baseline*. Na comparação inter-grupo houve significância ($p=0,0403$) do grupo tratado com peróxido de benzoíla 5% quando comparado ao própolis 2,5%. Nas figuras 14 e 15 é possível observar a redução da unidades semeadas na placa, nos grupos dos dois tratamentos. Nas figuras 16 e 17 observa-se os resultados clínicos antes e após os tratamentos dos diferentes grupos.

Tabela 5: Unidades formadoras de colônias dos participantes nos diferentes grupos e tempos, D0 e D90.

D0	Própolis 2,5%	Peróxido de Benzoíla 5%	Significance (ANOVA)
	Mean ± SD	Mean ± SD	
0	4,36 ± 0,43	4,5 ± 0.37	
90	3,66± 0,23	3,53 ± 0.33	P=0.0403
Significance (repeated measures ANOVA)	P=0,0107	P<0,0001	

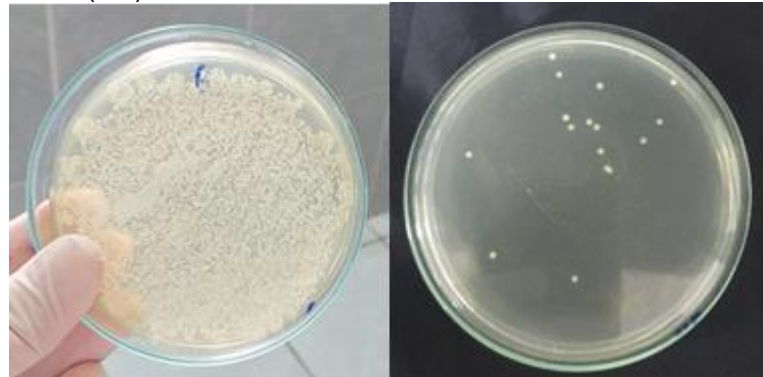
Fonte: Autora, 2019.

Figura 14: Semeadura de amostra da face antes e depois de utilizar o gel de própolis vermelha 2,5% por método de diluição seriada (10^4).



Fonte: Autora, 2019.

Figura 15: Semeadura de amostra da face antes e depois de utilizar o gel de peróxido de benzoíla 5% por método de diluição seriada (10^4).



Fonte: Autora, 2019.

Figura 16: Participantes antes (fotos à esquerda) e depois (fotos à direita) de iniciar o tratamento com o gel de própolis vermelha 2,5% no estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019.



Fonte: Autora, 2019.

Figura 17 - Participantes antes (fotos à esquerda) e depois (fotos à direita) de iniciar o tratamento com o gel de peróxido de benzofila 5% no estudo analítico de própolis vermelha, realizado na UNICATÓLICA, Quixadá-CE, Nordeste, Brasil, 2019.



Fonte: Autora, 2019.

6 DISCUSSÃO

A resistência aos antibióticos sintéticos e a busca por substâncias com propriedade farmacológica com menores efeitos adversos influencia no aumento da procura por produtos naturais. Milhões de moléculas estão catalogadas em todo o mundo e muitas ainda são desconhecidas. No desenvolvimento de produtos é importante todo um estudo sobre as formulações viáveis de utilização e estudos *in vitro* que validem previamente o uso clínico, assim como na presente pesquisa, que se iniciou com um estudo documental de patentes previamente a escolha do tipo de produto a ser desenvolvido e estudos laboratoriais necessários (CHINSEMBU, 2016; FREIRES; ROSALEN, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2016).

A própolis há muito tempo já vinha sendo utilizada de forma empírica como terapêutica natural tradicional, conhecida por seus diversos benefícios para a saúde. Na medicina alternativa, ela vem sendo comercializada por indústrias farmacêuticas com finalidade de prevenir um variado leque de doenças (AGUIAR *et al.*, 2018).

A alta procura pela própolis e o investimento na biotecnologia de produtos apícolas influenciou no surgimento de diversos produtos no mercado. Sendo assim, desafios quanto à resistência aos antimicrobianos sintéticos aumentaram as buscas por produtos naturais, quanto aos derivados das abelhas se destacam o mel e própolis, onde o desenvolvimento e patenteamento de produtos é uma realidade cada vez maior. A prospecção documental de patentes é algo importante e indica como o mercado se movimenta (CHINSEMBU, 2016; NASCIMENTO *et al.*, 2016; FURTADO JÚNIOR *et al.*, 2018).

A indústria cosmética tem investido na utilização da própolis utilizada no tratamento da acne, principalmente em cosmecêuticos, onde a aplicação de dermocosméticos contendo própolis em concentração de até 4%, pode ter um papel significativo na prevenção e no tratamento da acne vulgar, devido às ações antiinflamatória, antibacteriana, cicatrizante e imunomoduladora, entre outras (MATSUCHITA; MATSUCHITA, 2015). No presente estudo percebeu-se um grande aumento dos depósitos de produtos dermatológicos com própolis, nos anos de 2017 e 2018 (Gráfico 2).

Estudo prospectivos de patentes são importantes indicadores da produção e comércio de produtos (VALADAS *et al.*, 2017; FURTADO JÚNIOR *et al.*, 2018). No estudo de Oliveira *et al.*, (2017), sobre resinas dentárias compostas com própolis, observou-se que está crescente o número de depósitos de patentes e publicação de artigos científicos, ambos envolvendo própolis, sinalizando assim o interesse mundial científico e comercial, especialmente na China. No presente estudo, a China também foi o país com maior número de depósitos, seguida dos Estados Unidos e Coréia do Sul.

Quando comparado à literatura científica, o depósito de patentes se encontra em pequena quantidade. O Brasil, por exemplo, apresenta uma grande quantidade de pesquisa e inovação tecnológica com produtos à base de própolis, sendo o país que mais publica sobre o tema, no entanto, existem poucas patentes depositadas (Gráfico 3) (OLIVEIRA *et al.*, 2017; FURTADO JÚNIOR *et al.*, 2018).

Estudos de prospecção tecnológica por meio de patentes, são considerados uma atividade relativamente recente e estão sendo usados atualmente nos investimentos industriais, globalização da economia e aceleração da tecnologia avançada (FURTADO JÚNIOR *et al.*, (2018). Nesse estudo o INPI foi o banco com menores números de depósitos, entretanto esses tendem a crescer, visto que a legislação brasileira está facilitando o processo em instituições de pesquisa (Gráfico 1).

Constantemente busca-se a elaboração de formulações cosméticas que sejam menos agressivas, com menores níveis de toxicidade e mais seguras, mas que proporcionem a eficácia dos fármacos frequentemente utilizados para acne (BARBOSA *et al.*, 2014; MATSUSHITA; MATSUSHITA, 2015). No presente estudo, entre os produtos especificados nos relatórios, foram encontrados principalmente formulações em creme, além de processos, máscaras, cremes, loções, sabonetes e spray (Gráfico 4).

Diversas são as alternativas de produtos farmacêuticos magistrais e industrializados que estão disponíveis para o tratamento da acne, inclusive com própolis. Estudos *in vitro* documentam a grande atividade antimicrobiana do extrato de própolis em diversas concentrações (10%, 5%, 2,5%, 1,25% e 0,625%) frente ao *P. acnes*, essa ação antimicrobiana pode ser correlacionada com os constituintes químicos da própolis, principalmente as flavonas e derivados do ácido p-cumarínico. Além disso,

a própolis tem atividades cicatrizante e anti-inflamatória documentadas o que é bastante aprazível no curso do tratamento da acne (RODRIGUES NETO *et al.*, 2015).

Barbosa *et al.*, (2014) avaliaram *in vitro* os possíveis efeitos antimicrobianos do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L. e da tintura de própolis sobre cepa de *P. acnes* (ATCC 1969). Pode-se verificar nesse estudo que o óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* não apresentou atividade antibacteriana contra a cepa de *P. acnes*. A tintura de própolis teve ação em várias concentrações, sendo a concentração inibitória mínima de 0,625%.

A propriedade cicatrizante da própolis, a coloca em alta na indústria cosmética e farmacêutica. Assim, o uso de cosméticos contendo própolis, em uma concentração de até 4%, apresenta um papel importante prevenindo e tratando a acne, devido a suas ações antibacteriana, anti-inflamatória e cicatrizante, além disso o extrato de própolis vermelha exerce efeito antioxidante, por meio de diversos mecanismos envolvendo o processo de eliminação dos radicais livres (MATSUCHITA; MATSUCHITA, 2014; CORREA, 2018).

No presente estudo *in vitro*, a distribuição de própolis vermelha baseada nos limites aceitáveis de sensibilidade e resistência verificou que todas as cepas foram sensíveis, com $MIC_{90} \leq 2,5\%$. Esses resultados divergem com os valores obtidos em outro estudo envolvendo o extrato da própolis vermelha, no qual a mesma apresentou atividade antibacteriana contra o *P. acnes* em concentração inibitória mínima de 0,625% (BARBOSA *et al.*, 2014). Tal entrave pode ser justificável em decorrência do georeferenciamento ao qual a própolis foi coletada. Em regiões temperadas a própolis tem teor de substâncias ativas superior a 50%, nas regiões tropicais a própolis é mais seca, endurecida e menos aromática, o teor de substâncias ativas pode ser inferior a 10% (MUTSAERS *et al.*, 2016).

A inibição das amostras próximos aos valores encontrados utilizando a cepa ATCC, sugere-se a utilização do método de microdiluição em placa, possa ser considerado como sensíveis, uma vez que os experimentos foram realizados em triplicatas ($n=2$). Devido às triplicatas apresentarem a mesma Concentração Inibitória Mínima (MIC) sem intervalos entre as diluições, não houve diferença significativa estatística entre as mesmas.

Além das funções no combate a *P. acnes*, a literatura reporta que a própolis vermelha possui ações contra outros microrganismos, como, por exemplo, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* e *Candida albicans* (ARAÚJO *et al.*, 2012; BITTENCOURT *et al.*, 2014; JARDIM; OLIVEIRA; OLIVEIRA, 2014). O presente trabalho vem de modo a fornecer evidências *in vitro* para o manejo clínico e real eficácia terapêutica da própolis vermelha no tratamento da acne, o que auxilia no desenvolvimento de formulações cosméticas acessíveis com melhor adesão pelos pacientes. No entanto a literatura sobre a realização e interpretação dos testes de sensibilidade *in vitro* para *P. acnes* contém dados conflitantes e ainda existem dúvidas sobre a acurácia e a inter-relação dos diferentes métodos disponíveis.

Desde que a própolis vermelha brasileira teve sua origem botânica caracterizada, várias propriedades biológicas têm sido relatadas, como antioxidante, antimicrobiana, citotóxica e antitumoral. A produção comercial desse novo tipo de própolis aumentou rapidamente, onde o consumo aumenta constantemente tanto no mercado interno quanto no internacional (SALATINO, SALATINO, 2018). Muitos estudos identificam atualmente as atividades dos isoflavonóides e relatam o promissor potencial dos mesmos na modulação do processo inflamatório. O neovestitol por exemplo, atua tanto na inflamação aguda quanto crônica, reduzindo fortemente a migração de neutrófilos e leucócitos. Além disso, o pré-tratamento com neovestitol reduz os níveis de IL-6 e supressão da produção de citocinas pró-inflamatórias. Sendo assim, o neovestitol, possui uma potencial atividade anti-inflamatória (FRANCHIN *et al.*, 2016).

Os agentes tópicos mais frequentemente utilizados incluem queratolíticos, alfa-hidroxiácidos, peróxido de benzoíla, retinóides, ácido azelaico e antibióticos. Os antibióticos que suprimem as *P. acnes* são o tratamento padrão para acne, entretanto estão se tornando menos eficazes, devido a resistência antimicrobiana. Muitos produtos naturais são conhecidos por terem ação antimicrobiana inata e podem ser utilizados como alternativas aos antibióticos (MAZZARELLO *et al.*, 2018).

Bobro *et al.*, (2017) desenvolveram uma tecnologia experimental para fabricar um gel com própolis e ácido azelaico para tratamento da acne. Os pesquisadores utilizaram carbopol, trometamol, propilenoglicol, glicerina e água purificada, tendo bons resultados físico-químicos. É importante que nas condições modernas de produção

industrial de medicamentos, um maior controle no desenvolvimento farmacêutico, que afeta a qualidade e a eficiência da formulação final. Essa depende principalmente da realização cuidadosa do processo tecnológico, levando em consideração parâmetros de controle dados (condições de preparação, consistência, mistura de componentes, temperatura, entre outros (BOBRO *et al.*, 2017).

Ali *et al.*, (2015) avaliaram a eficácia clínica e bacteriológica dos extratos tópicos de própolis no tratamento da acne vulgar facial em 40 pacientes. Os pacientes foram divididos igualmente em dois grupos, onde o grupo I recebeu tratamento com uma solução tópica de extrato etanólico de própolis, e o grupo II foi tratado apenas com solução tópica de etanol e serviram como grupo controle. Nesse estudo houve uma eficácia clínica altamente significativa da solução tópica de extrato etanólico de própolis no tratamento da acne vulgar, especialmente na seborreia e oleosidade. Houve uma eficácia bacteriológica altamente significativa da solução tópica de extrato etanólico de própolis contra bactérias gram-positivas aeróbias (*Staphylococcus epidermidis*) e anaeróbias gram-positivas (*P. acnes*). Além de eficaz, a solução foi bem tolerada e segura.

Os antibióticos representam uma das classes de medicamentos utilizadas no tratamento da acne. Entretanto, possíveis reações adversas causadas por esses fármacos tornam o tratamento desagradável, além do risco de resistência bacteriana. Por isso, o uso de produtos naturais tem sido destaque na Dermatologia (BARBOSA *et al.*, 2014).

As formulações foram analisadas de acordo com o guia de semissólidos da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010), correlacionando a forma galênica em análise com as condições a que as formulações foram expostas durante o estudo. De acordo com a Resolução RDC nº 87 de 21 de novembro de 2008 (BRASIL, 2008), base galênica é a “preparação composta de uma ou mais matérias-primas, com fórmula definida, destinada a ser utilizada como veículo/excipientes de preparações farmacêuticas”. Antes de iniciar o estudo da estabilidade preliminar os produtos foram submetidos à análise das características organolépticas. Os produtos com as bases de Natrosol® e Carbopol 940®, permaneceram estáveis, apresentando-se com aspecto normal, estando aptos para começar o teste.

Nesse estudo ocorreu alteração do pH em todas as formulações. O estudo do pH da formulação é de grande relevância, uma vez que o pH do produto deve ser mantido durante seu prazo de validade, pois a alteração do mesmo pode significar modificação da estabilidade da formulação (GARCIA *et al.*, 2009). A alteração do pH pode ser indício de degradação do polímero (DALCIN; SCHAFFAZICK; GUTERRES, 2003).

O tipo de polímero empregado na formulação de gel pode influenciar no comportamento reológico e na estabilidade física do produto (CORREA, 2005). Outro ponto a ser considerado é a contaminação microbiana, a qual está associada à perda da eficácia do produto, seja por degradação dos componentes da formulação, seja por alteração de parâmetros físico-químicos fundamentais para a estabilidade do produto. Alteração do valor de pH ocasionando alteração na cor e/ou precipitações no produto; produção de gases, provocando odor desagradável; ação enzimática promovendo a degradação de tensoativos ou de macromoléculas, promovendo a quebra de emulsões, são algumas das conseqüências típicas de contaminação microbiana (ZANON, 2010).

No primeiro dia foi verificado também a temperatura da formulação, como mostrado na tabela 6. A temperatura afeta a estabilidade de um fármaco por meio do aumento da velocidade da reação, ocasionando alterações na atividade de componentes, viscosidade, aspecto, cor e odor do produto; por outro lado, baixas temperaturas aceleram possíveis alterações físicas como turvação, precipitação e cristalização. O efeito da mesma pode ser reduzido pela correta seleção da forma de armazenamento (ZANON, 2010).

As alterações podem ser alusivas a fatores externos ao qual o produto está exposto, como temperatura, luz, oxigênio, umidade, material de acondicionamento e microorganismos e a fatores intrínsecos, os quais estão relacionados à natureza das formulações, tais como, incompatibilidade física e química (ZANON, 2010).

Nas análises experimentais ocorreram alteração do pH em todas as formulações. A alteração do pH pode ser indício de degradação do polímero (SCHAFFAZICK *et al.*, 2003). O estudo do pH da formulação é de grande relevância, uma vez que o pH do produto deve ser mantido durante seu prazo de validade, pois a alteração do mesmo pode significar modificação da estabilidade da formulação (GARCIA *et al.*, 2009).

A pele apresenta pH levemente ácido (4,6 – 5,8), que contribui para que ocorra proteção bactericida e fungicida em sua superfície. Além disso, as secreções cutâneas apresentam notável capacidade tamponante, sendo muito importante, uma vez que o pH da pele é constantemente modificado em consequência da utilização de produtos tópicos inadequados, deixando a pele à amostra de uma série de agentes agressores, como os microorganismos (LEONARDI *et al.*, 2002).

O tipo de polímero empregado na formulação de gel pode influenciar no comportamento reológico e na estabilidade física do produto (CÔRREA, 2005). Quanto ao polímero de Carbopol 940® que foi utilizado, observou-se que quando as formulações foram armazenadas à temperatura ambiente, no tempo no tempo de 60 dias, os géis preparados com esse polímero apresentaram maior viscosidade aparente que as formulações preparadas com Natrosol®.

Outro ponto a ser considerado é a contaminação microbiana, a qual está associada à perda da eficácia do produto, seja por degradação dos componentes da formulação, seja por alteração de parâmetros físico-químicos fundamentais para a estabilidade do produto. Alteração do valor de pH ocasionando alteração na cor e/ou precipitações no produto; produção de gases, provocando odor desagradável; ação enzimática promovendo a degradação de tensoativos ou de macromoléculas, promovendo a quebra de emulsões, são algumas das conseqüências típicas de contaminação microbiana (ZANON, 2010).

Outros estudos como, Silva *et al.*, (2017), Machado *et al.*, (2016), corroboram que a atividade biológica maior na própolis vermelha é a antimicrobiana, assim os resultados do presente estudo *in vivo* estão em conformidade com dados apresentados que relatam a eficácia antimicrobiana da própolis. Percebeu-se uma diminuição considerável do número de comedões nos pacientes.

Visto que o tratamento da acne tem como principal objetivo minimizar os desconfortos físicos e estéticos provenientes das inflamações acneicas, prevenindo e reduzindo as marcas e cicatrizes, a própolis pode ser uma excelente alternativa. (MATSUCHITA; MATSUCHITA, 2015). No presente estudo ambos os grupos tratados revelaram resultados estatística mente significantes na redução das unidades formadoras de colônia de *P. acnes*. O grupo tratado com peróxido de benzoíla 5% teve

uma maior redução ($p < 0,0001$), entretanto considerando que esse produto pode causar efeitos como ardência e descamação, considera-se assim que a terapia com o gel de própolis pode ser uma alternativa promissora, já que os resultados do grupo tratado com a própolis foram também significantes ($p = 0,0107$).

Várias linhas de evidência demonstram as atividades antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana da própolis, principalmente atribuídas ao seu conteúdo em polifenóis (Curti et al., 2019). Curti et al. (2019) avaliaram as principais agentes alternativos utilizados para acne em pacientes jovens, destacando-se nesse estudo o uso do própolis frente às terapias tradicionais como o peróxido de benzoíla e eritromicina. Outro estudo que investigou as terapias alternativas também indicou o uso do própolis como um produto promissor para o tratamento da acne vulgar. (GURNEE, KAMATH, KRUSE, 2019)

Sung et al. (2017) em uma metanálise avaliaram as evidências científicas disponíveis sobre o uso externo de própolis para doenças cutâneas apontadas por ensaios clínicos randomizados. Os resultados indicaram que para doenças de pele, o tratamento combinado com a própolis revelou efeitos significativos na duração e eficácia do tratamento.

Mazzarello *et al.*, (2018) avaliaram em sessenta pacientes com acne leve a moderada, a eficácia anti-acne de um novo creme à base de três extratos naturais, comparando-o ao creme de eritromicina e placebo. O grupo 1 foi tratado com creme contendo 20% de própolis, 3% de 10% de “óleo de tea tree e 10% de “aloe vera”; o grupo 2 foi tratado com creme de eritromicina a 3% e o grupo 3 com placebo. Após 15 e 30 dias, os grupos 1 e 2 tiveram alta redução do eritema, onde o grupo tratado com a formulação natural teve melhores resultados que o grupo tratado com eritromicina, na redução de cicatrizes de eritema, índice de gravidade da acne e contagem total de lesões.

A própolis se destaca na Dermatologia, por ser um ativo natural, utilizada como anti-inflamatório e cicatrizante em lesões. O uso de produtos naturais na Dermatologia está se tornando comum, devido a crescente resistência contra antibióticos sintéticos de muitas bactérias, tornando os princípios ativos naturais uma forte opção como antissépticos e antimicrobianos (WECKESSER *et al.*, 2007; BARBOSA *et al.*, 2014).

Diante disso, surge uma percepção por parte dos consumidores e da indústria, de tratamentos inovadores que diminuíssem os efeitos colaterais apresentados por alguns antimicrobianos já existentes, despertando então o empenho em pesquisas de substâncias que apresentassem efeito antimicrobiano, um baixo nível de agressividade e, acima de tudo, um composto natural, feito de matérias-primas como a própolis que apresenta efetividade comprovada em uma variada gama de bactérias, tendo maior efetividade quando se trata de bactérias gram-positivas (JANSEN, 2015).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise de patentes de produtos derivados da própolis em bancos de propriedade intelectual, conclui-se que a China é o país que mais vem depositando patentes de uso dermatológico de própolis, máscaras e cremes são as formulações mais depositadas. O número de depósitos ainda é modesto, porém sendo notável e expressivo o crescimento. Por meio do estudo *in vitro* verificou-se que a MIC do extrato de própolis vermelha foi de 2,5%. No entanto, são necessários mais estudos *in vitro* e clínicos para definir os limites de sensibilidade/resistência para extratos de própolis vermelha, pois são escassos critérios de interpretação para o método de microdiluição em placa.

A formulação do gel facial desenvolvido ficou dentro das expectativas iniciais para o produto em questão, sendo uma opção viável. Ao final dos testes iniciais da formulação observou-se que o gel facial manipulado com Carbopol 940® 1% foi a formulação que mais apresentou estabilidade, em relação as características organolépticas no que se refere a cor, odor, aspecto e pH.

No estudo clínico, a formulação apresentou eficácia frente ao combate do *P. acnes*, combatendo cerca de 42,86% de unidades formadoras de colônias, apresentando efeitos cicatrizantes, melhorando a aparência das lesões significativamente. Não houve relato de reações adversas do gel a base própolis vermelha 2,5% ao ser comparado com o peróxido de benzoíla 5% que apresentou reações indesejadas.

Diante do exposto, conclui-se que o gel de própolis vermelha é uma forte opção na inovação terapêutica da acne, por ser um produto de origem natural e com eficácia comprovada. Surgindo em um momento em que a busca por novos compostos e tratamentos alternativos estão cada vez maiores.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, Gisele R. et al. Chemical Study and Biological Evaluation of the Red Propolis from Alagoas. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 1, p. 2-12, 2018.
- ALI, B. M. M. et al. Significance of topical propolis in the treatment of facial acne vulgaris. **Egyptian Journal of Dermatology and Venerology**, v. 35, n. 1, p. 29, 2015.
- AMADO, J. et al. The prevalence of acne in the north of Portugal. **Journal European Academy Of Dermatology And Venereology**, Porto, v. 20, p. 1287-1295, nov. 2006
- ANAUATE NETTO, C. et al. Effects of typhified propolis on mutans streptococci and lactobacilli: a randomized clinical trial. **Brazilian Dental Science**, v. 16, n. 2, p. 31–36, 2013.
- ARAÚJO, K. C. S.; MARCUCCI, M. C. Efeito Sinérgico da Própolis Tipificada contra *Enterococcus faecalis*. **Revista de Pesquisa e Inovação Farmacêutica**, v. 3, n. 1, 2015.
- ARAÚJO, Yzila Liziane Farias M. et al. Uso de biofilme de amido à base de própolis vermelha para a conservação de folhas de alface (*Lactuca sativa*). **Scientia Plena**, v. 8, n. 12, 2013.
- AZULAY, Rubem David; AZULAY, David Rubem; AZULAY-ABULAFIA, Luna. **Dermatologia**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.
- BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1-2, p. 114-117, 2005.
- BARBOSA, V.; SCHEIFFER, G. F. C.; CARDOZO, A. G. L.; PIETRUCHINSKI, E.; SANTOS, C. Z.; SILVEIRA, D.; BERTOCCO, A. R. P. Avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L. e tintura de própolis frente à bactéria causadora da acne *Propionibacterium acnes*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 2, p. 169-173, 2014.
- BITTENCOURT, Felipe Oliveira et al. Avaliação da atividade antifúngica de formulações semi-sólidas contendo extrato hidroalcoólico de própolis vermelha. **Scientia Plena**, v. 10, n. 10, 2014.
- BOBRO, S. G.; TIKHONOV, O. I.; SHPYCHAK, O. S. Development of the technology for «Propolis-AK» gel for treating acne. **Upravlinnâ, ekonomika ta zabezpečennâ âkosti v farmaciï**, v. 3, n. 51, p. 4-13, 2017.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Formulário nacional da farmacopeia brasileira**. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da diretoria colegiada - RDC nº 87, de 21 de Novembro de 2008**. Brasília: ANVISA, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

CABRAL, Ingridy Simone Ribeiro et al. Composição fenólica, atividade antibacteriana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1523-1527, 2009.

CARVALHO, R. S.; BALTAZAR, F.; AGUIAR, C. A. Propolis: A Complex Natural Product with a Plethora of Biological Activities That Can Be Explored for Drug Development. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 10, n. 10, p. 1-11, 2015.

CHINSEMBU, K. C. Plants and other natural products used in the management of oral infections and improvement of oral health. **Acta Tropica**, v. 154, p. 6-18, 2016.

CORREA, Luciria de Freitas. **Incorporação de nanoemulsões contendo extrato da própolis vermelha brasileira em hidrogéis**: preparação, caracterização e atividade antioxidante. 2018. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, 2018.

CORRÊA, N. M. et al. Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 1, p. 73-78, 2005.

COSTA, Adilson; ALCHORNE, Maurício Motta de Avelar; GOLDSCHMIDT, Maria Cristina Bezzan. Fatores etiopatogênicos da acne vulgar. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 83, p. 451-459, 2008.

COSTA, A.; LAGE, D.; MOISÉS, T. A. Acne e dieta: verdade ou mito?. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 3, p. 346-353, jun. 2010.

CURTI, V.; ZACCARIA, V.; Sokeng, A. J. T.; Dacrema, M.; Masiello, I.; Mascaro A.; D'Antona, G.; Daglia, M. Bioavailability and In Vivo Antioxidant Activity of a Standardized Polyphenol Mixture Extracted from Brown Propolis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 5, p. 1250, 2019.

DALCIN, K. B.; SCHAFFAZICK, S. R.; GUTERRES, S. S. Vitamina C e seus derivados em produtos dermatológicos: aplicações e estabilidade. **Caderno de Farmácia**, v. 19, n. 2, p. 69-79, 2003.

DAUGSCH, A. et al. Brazilian Red Propolis - Chemical Composition and Botanical Origin. **Evidence-based Complementary And Alternative Medicine**, v. 5, n. 4, p. 435-441, 2008.

DEL ROSSO, J. Q. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. **Journal of Drugs in Dermatology: JDD**, v. 6, n. 6, p. 616-622, 2007.

DIAVÃO, S. N. C., GABRIEL, K. C. Estudo dos parâmetros físico-químicos na estabilidade de emulsões cosméticas. **Infarma**, v. 21, n. 11/12, 2009.

FIGUEIREDO, A. et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. **Revista Portuguesa de Clinica Geral**, v. 27, p. 59-65, 2011.

FIRMO, W. C. A. et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. **Cadernos de Pesquisa**, São Luiz, v. 18, n. esp., p. 90-95, dez. 2011.

FRANÇA, I. S. X. et al. Medicina popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Brasília, v. 61, n. 2, p. 201-208, abr. 2008.

FRANCHIN, M. et al. Neovestitol, an isoflavonoid isolated from Brazilian red propolis, reduces acute and chronic inflammation: involvement of nitric oxide and IL-6. **Scientific Reports**, v. 6, p. 36401, 2016.

FREIRES, I. A.; ALENCAR, S. M.; ROSALEN, P. L. A pharmacological perspective on the use of Brazilian Red Propolis and its isolated compounds against human diseases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 110, p. 267-279, 2016.

FREIRES, I. A.; ROSALEN, P. L. How natural product research has contributed to oral care product development? A critical view. **Pharmaceutical Research**, v. 33, n. 6, p. 1311-1317, 2016.

FURTADO JÚNIOR, J. H. et al. Propolis and its Dental Applications: A Technological Prospection. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 12, n. 4, p. 288-296, 2018.

GARCIA, C. C. et al. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações de sabonete líquido íntimo acrescidas de óleo de melaleuca. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Rio de Janeiro, v. 90, n. 3, p. 236-240, 2009.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, Adriano D.; OLIVA, Glaucius. Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, v. 24, n. 70, p. 81-98, 2010.

GURNEE, E. A.; KAMATH, S.; KRUSE, L. Complementary and alternative therapy for pediatric acne: A review of botanical extracts, dietary interventions, and oral supplements. **Pediatric Dermatology**, v. 1, p. 1-6, 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL - INPI. **Informações de patentes publicadas com própolis vermelha**. [S.l.]: INPI, 2019. Disponível em: <http://www.inpi.gov.br>. Acesso em: 07 ago. 2019.

JANSEN, C. **Própolis: fitoquímicos e atividade antioxidante, antibacteriana e citotóxica**. 2015. 129 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas/RS, 2015.

JARDIM, D. M.; OLIVEIRA, K. A. M.; OLIVEIRA, G. V. Avaliação in Vitro da Atividade Antibacteriana de Diferentes Própolis. **Blucher Food Science Proceedings**, v. 1, n. 1, p. 15-16, 2014.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 524 p.

KEDE, Maria Paulina Villarejo; SABATOVICH, Oleg. **Dermatologia Estética**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2015. 1309 p.

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Application of a noninvasive method to study the moisturizing effect of formulations containing vitamins A or E or ceramide on human skin. **Journal of Cosmetic Science**, v. 53, n. 5, p. 263-268, 2002.

LI, H. et al. Antiproliferation of human prostate cancer cells by ethanolic extracts of Brazilian propolis and its botanical origin. **International Journal of Oncology**, v. 31, n. 3, p. 601-606, 2007.

LIBÉRIO, S. A. et al. The potential use of propolis as a cariostatic agent and its actions on mutans group streptococci. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 125, n. 1, p. 1-9, 2009.

LIMA, L. A. F. Acne na mulher adulta e tratamento. **Revista Médica da Santa Casa de Maceió**, Maceió, v. 1, n. 1, p. 26-29, jan. 2006.

LOPES, K. M. T.; NASCIMENTO, P. R. Cultura Popular e Ciência no Registro de Fitoterápicos. **Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, São Paulo, v. 10, n. 2, p. 122-133, 2017.

LUSTOSA, S. R. et al. Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 447, 2008.

LYNN, Darren D. et al. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. **Adolescent health, medicine and therapeutics**, v. 7, p. 13, 2016.

MACHADO, B. A. S. et al. Chemical composition and biological activity of extracts obtained by supercritical extraction and ethanolic extraction of brown, green and red propolis derived from different geographic regions in Brazil. **PLoS One**, v. 11, n. 1, p. e0145954, 2016.

MANFRINATO, G. L. **Acupuntura estética no tratamento da acne**: estudo de caso. 2009. 58 f. Monografia (Especialização em Acupuntura) – Instituto Brasileiro de Terapias e Ensino, Maringá/PR, 2009.

MATSUCHITA, H. L. P.; MATSUCHITA, A. S. P. Uso da Própolis na Prevenção e Tratamento da Acne Vulgar. **Uniciências**, v. 18, n. 01, 2015.

MAZZARELLO, V. et al. Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. **Clinical Pharmacology: Advances and Applications**, v. 10, p. 175, 2018.

MENEZES, H. Própolis: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas: Artigo de revisão. **Arquivo do Instituto Biológico**, São Paulo, v. 72, n. 3, p. 405-411, set. 2005.

MONTAGNER, S.; COSTA, A. Diretrizes modernas no tratamento da acne vulgar: abordagem inicial à manutenção dos benefícios clínicos. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 2, n. 3, p. 205-213, 2010.

MUTSAERS, M. et al. Produtos Apícolas: Propriedades, processamento e comercialização. **Fundação Agromisa e CTA, CGSpace**, v. 1, n. 1, p. 56-57, 2006.

NASCIMENTO, T. G. et al. Polymeric Nanoparticles of Brazilian Red Propolis Extract: Preparation, Characterization, Antioxidant and Leishmanicidal Activity. **Nanoscale Research Letters**, v. 11, n. 1, p. 301, 2016.

NASCIUTTI, P. R.; CARVALHO, R. O. A. **Desenvolvimento de novos fármacos**. 2012. 33 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Goiás, Goiânia/GO, 2012.

NERO, L. A.; BELOTI, V.; BARROS, M. A. F. Métodos rápidos e automatizados para enumeração de microrganismos indicadores em leite-utilização no Brasil. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 21, n. 1, p. 115-126, 2000.

NIJSTEN, T.; ROMBOOTS, S.; LAMBERT, J. Acne is prevalent but use of its treatments is infrequent among adolescents from the general population. **Journal European Academy Of Dermatology And Venereology**, Edegem, v. 21, p. 163-168, fev. 2007.

NOGUEIRA, M. A. et al. Atividade microbiana de óleos essenciais e extratos de própolis sobre bactérias cariogênicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 28, n. 1, p. 93-97, 2009.

OLIVEIRA, J. M. S. et al. Uso de própolis no desenvolvimento de resinas dentárias: um estudo prospectivo. **Cadernos de Prospecção**, v. 10, n. 2, p. 285-299, 2017.

PAGANI, B. B.; COSTA, L. V. M. **Higienização de pele com extração através de sucção**: Uma demonstração da técnica e resultados. 2012. 23 f. Monografia (Graduação de Cosmetologia e Estética) - Univali, Florianópolis/SC, 2010.

PARK, Y. K. et al. Própolis produzida no sul do Brasil, Argentina e Uruguai: evidências fitoquímicas de sua origem vegetal. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 32, n. 6, p. 997-1003, dez. 2002.

PEREIRA, A. S. et al. Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 321-326, 2009.

PEREIRA, A. S.; SEIXAS, F. R. M. S.; AQUINO NETO, F. R. de. Propolis: 100 years of research and future perspectives. **Química Nova**, v. 25, n. 2, p. 321-326, 2002.

PEREIRA, J. N. S. R.; GONÇALO, M. M. **Revisão científica da abordagem terapêutica do acne**. 2015. 57 f. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.

PINTO, L. M. A.; PRADO, N. R. T.; CARVALHO, L. B. Propriedades, usos e aplicações da própolis. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiás, v. 8, n. 3, p. 76-100, 2011.

PLATSIDAKI, E.; DESSINIOTI, C. Recent advances in understanding Propionibacterium acnes (Cutibacterium acnes) in acne. **F1000Research**, v. 7, p. 1-12, 2018.

RENSI, A. M. V. et al. Avaliação do efeito de óleos ozonizados de girassol e coco no controle propionibacterium acnes. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE ENGENHARIA BIOMÉDICA, 24., 2014, Uberlândia (MG). **Anais...** Uberlândia: Universidade Federal de Uberlândia, 2014.

RIBEIRO, B. M. et al. Etiopathogeny of acne vulgaris: a practical review for day-to-day dermatologic practice. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, v. 7, n. 3, p. 20-25, 2015.

RODRIGUES NETO, E. M et al. Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. **Boletim Informativo Geum**, v. 6, n. 3, p. 59, 2015.

RODRIGUES NETO, E. M. et al. Dermatite Seborreica: Abordagem Terapêutica no Âmbito da Clínica Farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 10, n. 4, p. 11, 2013.

SALATINO, A. et al. Origin and Chemical Variation of Brazilian Propolis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 33-38, 2005.

SALATINO, A; SALATINO, M. L. F. Brazilian red propolis: Legitimate name of the plant resin source. **MedCrave**, v. 6, n. 1, p. 21–22, 2018.

- SAMPAIO, S. A. P.; RIVITTI, E. A. Afecções dos lábios e da mucosa oral. In: AZULAY, R. D. **Dermatologia**. São Paulo: Artes Médicas, 2008. p. 1339-1357.
- SANTOS, C. R. et al. Otimização do processo de extração de própolis através da verificação da atividade antimicrobiana. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 13, p. 71-74, 2003.
- SANTOS, F. H. P. et al. Avaliação antibacteriana dos extratos hexânico e metanólico de própolis vermelha encontrada no município barra de santo antônio/al. **Caderno de Graduação: Ciências Biológicas e da Saúde**, Alagoas, v. 2, n. 3, p. 33-44, 2015.
- SAPER, David et al. Management of Propionibacterium acnes infection after shoulder surgery. **Current reviews in musculoskeletal medicine**, v. 8, n. 1, p. 67-74, 2015.
- SCHAFFAZICK, S. R. et al. Caracterização e estabilidade físico-química de sistemas poliméricos nanoparticulados para administração de fármacos. **Química Nova**, v. 26, n. 5, p. 726-737, 2003.
- SCHMITT, J. V.; MASUDA, P. Y.; MIOT, H. A. Padrões clínicos de acne em mulheres de diferentes faixas etárias. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 84, n. 4, p. 349-354, 2013.
- SILVA, A. M. F.; COSTA, F. P.; MOREIRA, M. Acne vulgar: diagnóstico e manejo pelo médico de família e comunidade. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 30, p. 54-63, jan. 2014.
- SILVA, B. et al. Chemical composition and botanical origin of red propolis, a new type of Brazilian propolis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 5, n. 3, p. 313-316, 2008.
- SILVA, R. P. D. et al. Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. **Plos One**, v. 12, n. 3, p. e0172585, 2017.
- SINHORINI, W. A. et al. Atividade antibacteriana in vitro da própolis testadas em cepas bacterianas padrão. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 1, n. 2, p. 107-111, 2015.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Acne**. Rio de Janeiro: SBD, 2017. Disponível em: www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/acne/23/. Acesso em: 20 mar. 2019.
- SOUZA, Cynthia Domingues de; FELFILI, Jeanine Maria. Uso de plantas medicinais na região de Alto Paraíso de Goiás, GO, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, São Paulo, v. 20, n. 1, p. 135-142, mar. 2006.
- STRAUSS, J. S. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 56, n. 4, p. 651-663, 2007.

SUNG, S.; Choi, G. H.; Lee, N. W.; Shin, B. C. External use of propolis for oral, skin, and genital diseases: a systematic review and meta-analysis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, ID 8025752, 2017.

TAGURI, T. et al. Antimicrobial activity of 10 different plant polyphenols against bacteria causing food-borne disease. **Biological Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 12, p. 1965-1969, 2004.

TAPPIN, M. R. R.; LUCCHETTI, L. Sobre a Legislação de Registro de Fitoterápicos. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 3, n. 1, p. 17-30, mar. 2007

THIBOUTOT, D. et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 60, n. 5, p. S1-S50, 2009.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. Porto Alegre: Artmed, 2012.

TORTORA, G. J.; NIELSEN, M. T. **Princípios de Anatomia Humana**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.

TSAI, T. H. et al. J. In vitro antimicrobial and anti-inflammatory effects of herbs against *Propionibacterium acnes*. **Food Chemistry**, v. 119, p. 964-968, 2010.

TUROLLA, M. S. R.; NASCIMENTO, E. S. Informações toxicológicas de alguns fitoterápicos utilizados no Brasil. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 42, n. 2, p. 289-306, jun. 2006.

VALADAS, L. A. R. et al. Analyses of Deposited and Granted Patents at Federal University of Ceara in Brazil. **Journal of Young Pharmacists**, v. 9, n. 3, p. 307, 2017.

VALADAS, L. A. R. et al. Products of Dental Use Containing Copaiba Oil-Resin: Technological Prospecting Based On Patents. **Recent Patents on Biotechnology**, v. 13, p. 1-8, 2019.

WECKESSER, S. et al. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. **Phytomedicine**, v. 14, n. 7-8, p. 508-516, ago. 2007.

WILLIAMS, H. C.; DELLAVALLE, R. P.; GARNER, S. Acne vulgaris. **The Lancet**, v. 379, n. 9813, p. 361-372, jan. 2012.

ZANON, A. B. **Aspectos teóricos e práticos sobre a avaliação da estabilidade de emulsões manipuladas em farmácia**. 2010. 52 f. TCC (Bacharelado em Farmácia) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre/RS, 2010.

APÊNDICES



APÊNDICE A - FICHA DE ANAMNESE**ANAMNESE PARA SELEÇÃO DE PARTICIPANTES**

Pesquisa: Lesões acnéicas: avaliação do Propionibacterium acnes frente ao uso da própolis vermelha.

ANAMNESE**01- Nome:****Nº:**__________
_____**02- Gênero:**

- feminino
 masculino

03- Idade: _____ anos.**04- Tipo de acne:**

- tipo I
 tipo II
 tipo III
 tipo IV
 tipo V

05- Faz utilização de medicamentos?

- antibiótico
 específicos de acne
Qual? _____
 outros

06- Possui alergia a abelha ou própolis?

- sim
 não
 não sabe informar

APÊNDICE B - TABELA PARA CONTROLE MICROBIOLÓGICO

N° participante	ANÁLISE (PERÍODO)			
	BASELINE	30 DIAS	90 DIAS	TOTAL

APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Lesões acnéicas: avaliação do *Propionibacterium acnes* frente ao uso da própolis vermelha

Responsável pela pesquisa: Karla Bruna Nogueira Torres Mormino.

Centro universitário Católica de Quixadá

Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você está sendo convidado a participar. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo). Sua participação é voluntária, o que significa que você poderá desistir a qualquer momento, retirando seu consentimento, sem que isso lhe traga nenhum prejuízo ou penalidade, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Prezado (a) Sr. (a)

Meu nome é Karla Bruna Nogueira Torres Mormino, sou farmacêutica e professora do Curso de Graduação em Farmácia do Centro Universitário Católica de Quixadá e estou realizando, neste momento, uma pesquisa intitulada “Lesões acnéicas: avaliação do *Propionibacterium acnes* frente ao uso da própolis vermelha”, cujos dados serão coletados pelo acadêmico do curso de Farmácia Rodrigo Freires Nogueira.

Caso aceite, a pesquisadora, irá aplicar uma anamnese aos possíveis participantes, a fim de fazer uma seleção com base nos parâmetros desejados para a realização da pesquisa. Estes formulários não trarão risco para ambos e o desconforto será o mínimo possível. Todos os cuidados necessários serão tomados para minimizar riscos. O estudo trará como benefício a sociedade no que diz respeito ao estudo da própolis vermelha frente ao combate do *Propionibacterium acnes*, ser promissor, em razão da mesma ser uma substância natural que apresenta baixos índices toxicológicos, e variadas propriedades farmacológicas.

O (A) senhor (a) terá garantido o sigilo de todas as informações coletadas, bem como o direito de se desligar da pesquisa a qualquer momento, sem que isso lhe traga qualquer prejuízo e/ou despesa.

Caso precise entrar em contato comigo, informo-lhe meu nome e telefone: Nome: Karla Bruna Nogueira Torres Mormino. Fone: (88) 9-9649-7500 ou pelo e-mail: karlabruna@unicatolicaquixada.edu.br. Dúvidas sobre a pesquisa envolvendo princípios éticos poderão ser questionadas ao **Comitê de Ética em Pesquisa da Unicatólica**, localizado na Rua Juvêncio Alves, nº 660, Centro, Quixadá - CE, CEP: 63900-257, Brasil, Telefone: (88) 3412-6700, Ramal: 6812, e-mail: cep@unicatolicaquixada.edu.br. Horário de funcionamento: segunda a sexta-feira das 7h às 11h30 e das 13h às 17.30h. Reclamações e/ou insatisfações relacionadas à participação do paciente na pesquisa

poderão ser comunicadas por escrito à Secretaria do CEP/Unicatólica, desde que os reclamantes se identifiquem, sendo que o seu nome será mantido em anonimato.

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIMENTO

Declaro que fui devidamente informado e esclarecido pelo pesquisador sobre a pesquisa Lesões acnéicas: avaliação do Propionibacterium acnes frente ao uso da própolis vermelha, dos procedimentos nela envolvidos, assim como dos possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso me traga prejuízo ou penalidade.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador responsável

Assinatura do pesquisador participante



Digital

ANEXOS



ANEXO A- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO CLÍNICA DE UM GEL FACIAL DE PRÓPOLIS VERMELHA NA TERAPÊUTICA DA ACNE VULGAR DE GRAU 1 E 2

Pesquisador: Karla Bruna Nogueira Torres

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 55328516.8.0000.5046

Instituição Proponente: ASSOCIACAO EDUCACIONAL E CULTURAL DE QUIXADA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

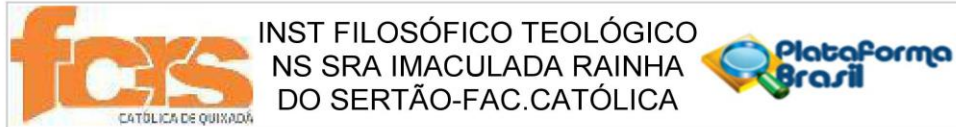
DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.516.539

Apresentação do Projeto:

A acne é uma afecção crônica, multifatorial e universal que geralmente surge na adolescência podendo estender-se à vida adulta, acometendo ambos os sexos. É perceptível que certa parcela da população não considera a acne uma doença, que, por sua vez não causa malefícios à saúde e, portanto, não sendo necessário tratamento. Buscou-se realizar uma revisão da literatura a cerca da abordagem terapêutica da acne vulgar dentro da competência clínica do profissional farmacêutico. O objetivo desse trabalho é avaliar clinicamente e microbiologicamente a eficácia de um gel facial a partir do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha, no tratamento da acne vulgar, grau 1 e 2 comparado ao peróxido de benzoíla, considerado o padrão-ouro antimicrobiano no tratamento desta afecção e o gel de triclosan. O estudo será do tipo ensaio clínico, randomizado, duplo-cego e longitudinal, controlado. A amostra será composta por 90 adultos jovens de 18 a 30 anos e divididos em 3 grupos, correspondendo aos três tipos de géis citados acima. Serão realizadas oito aplicações no baseline, após 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 e 120 dias do início do tratamento sendo fornecido o gel de seu grupo específico para aplicação domiciliar, com orientação da não utilização de antimicrobianos e outros métodos para tratamento de acne, e registro da evolução das lesões acnéicas. Para a avaliação da atividade antimicrobiana das diferentes concentrações serão utilizadas amostras de PA ATCC 1969. As amostras de PA serão

Endereço: Rua Juvêncio Alves, 660
Bairro: Centro **CEP:** 63.900-000
UF: CE **Município:** QUIXADA
Telefone: (88)3412-6700 **Fax:** (88)3412-6743 **E-mail:** katiagomes@fcrs.edu.br



Continuação do Parecer: 1.516.539

cultivadas em meio Agar sangue. Um swab será levemente friccionado na face do paciente com o rosto livre de cosméticos e maquiagens, também depois da aplicação do gel do grupo específico. Um volume de 0,1 mL de cada amostra será transferido para um tubo de hemólise estéril, contendo 0,9mL de solução salina. Esse processo será repetido duas vezes, estabelecendo diluições de 1:100 e de 1:1000. Um volume correspondente a 10 μ L de cada diluição será semeado em um meio de agar sangue em triplicatas. As placas serão incubadas a 37° C, durante 48 horas, em jarras de microaerofilia e colocadas em estufa. Após esse período, colônias com características morfológicas dos PA serão contadas. As bactérias serão expressas na forma de UFC por amostra.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Desenvolver um gel facial a partir do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha e avaliar clinicamente e microbiologicamente a eficácia do mesmo em adultos jovens de 18 a 30 anos, no tratamento da acne vulgar, grau 1 e 2 comparado ao peróxido de benzoíla, considerado o padrão ouro antimicrobiano no tratamento desta afecção e o gel de triclosan.

Objetivo Secundário:

- Avaliar in vitro géis com diferentes concentrações do extrato hidroalcoólico de própolis vermelha, para assim constatar o de maior atividade redutora sobre PA e comparar esses resultados com o gel de peróxido de benzoíla e ao gel de triclosan.
- Avaliar clinicamente o estagiamento das lesões acnéicas para os pacientes que receberam tratamento com os géis de própolis e de peróxido de benzoíla e ao gel de triclosan.
- Avaliar a ação antimicrobiana dos géis in vitro por meio da contagem do número de unidades formadoras de colônias de PA antes e após os tratamentos propostos, na face de adultos jovens.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

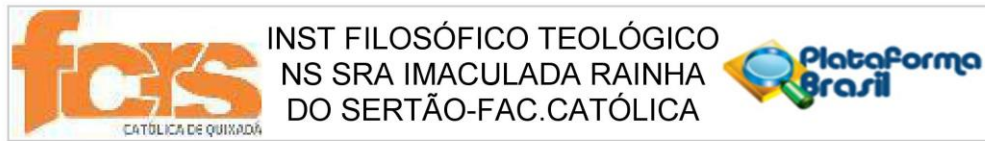
Riscos:

Efeitos do uso do gel de própolis.

Benefícios:

Uso do gel para terapêutica da acne em adultos jovens, por meio de uma possível atividade antimicrobiana do gel facial a base do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha, e contribuição para com os profissionais no manejo clínico da acne.

Endereço: Rua Juvêncio Alves, 660
Bairro: Centro **CEP:** 63.900-000
UF: CE **Município:** QUIXADA
Telefone: (88)3412-6700 **Fax:** (88)3412-6743 **E-mail:** katiagomes@fcrs.edu.br



Continuação do Parecer: 1.516.539

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresenta todos os termos devidamente assinados, porém não consta no TCLE os riscos do paciente.

Recomendações:

Acrescentar no TCLE os riscos do paciente e incluir as medidas de intervenção caso algum paciente apresente algum efeito colateral com o uso do gel de própolis (gel em estudo).

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

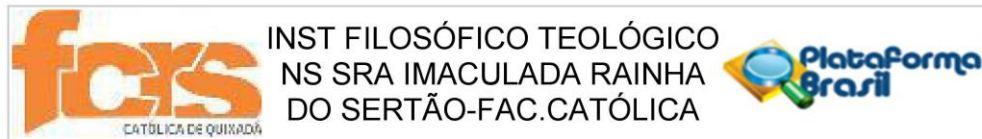
Pendente

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_668129.pdf	01/03/2016 07:25:09		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDoutoradoBRUNA.doc	01/03/2016 07:24:18	Karla Bruna Nogueira Torres	Aceito
Brochura Pesquisa	ProjetoDoutoradoBRUNAcorreto.doc	29/02/2016 19:48:16	Karla Bruna Nogueira Torres	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termodeanuencia.pdf	29/02/2016 19:46:54	Karla Bruna Nogueira Torres	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	29/02/2016 19:46:26	Karla Bruna Nogueira Torres	Aceito
Declaração de Pesquisadores	concordanciaPDF.pdf	29/02/2016 19:46:01	Karla Bruna Nogueira Torres	Aceito
Cronograma	CRONOGRAMA.docx	29/02/2016 19:45:28	Karla Bruna Nogueira Torres	Aceito
Orçamento	orcamentopdf.pdf	29/02/2016 19:44:57	Karla Bruna Nogueira Torres	Aceito

Endereço: Rua Juvêncio Alves, 660
Bairro: Centro **CEP:** 63.900-000
UF: CE **Município:** QUIXADA
Telefone: (88)3412-6700 **Fax:** (88)3412-6743 **E-mail:** katiagomes@fcrs.edu.br



Continuação do Parecer: 1.516.539

Folha de Rosto	folhadrosto.pdf	29/02/2016 19:35:05	Karla Bruna Nogueira Torres	Aceito
----------------	-----------------	------------------------	--------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

QUIXADA, 27 de Abril de 2016

Assinado por:
Kátia do Nascimento Gomes
(Coordenador)

Endereço: Rua Juvêncio Alves, 660
Bairro: Centro **CEP:** 63.900-000
UF: CE **Município:** QUIXADA
Telefone: (88)3412-6700 **Fax:** (88)3412-6743 **E-mail:** katiagomes@fcrs.edu.br

ANEXO B - COMPROVANTE DE DEPÓSITO DE PATENTE

25/08/2019

INPI

BRASIL	Acesso à informação	Participe	Serviços	Legislação	Canais		
Instituto Nacional da Propriedade Industrial Ministério da Economia							
Consulta à Base de Dados do INPI							
					[Início Ajuda?]		
» Consultar por: Base Patentes Finalizar Sessão							
1/1							
Depósito de pedido nacional de Patente							
(21) Nº do Pedido: BR 10 2017 021229 7 A2							
(22) Data do Depósito: 03/10/2017							
(43) Data da Publicação: 24/04/2019							
(47) Data da Concessão: -							
(51) Classificação IPC: A61K 8/98 ; A61Q 19/00							
(52) Classificação CPC: A61K 8/988 ; A61Q 19/00							
(54) Título: DESENVOLVIMENTO DE GEL INCORPORADOS COM PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA PARA CONTROLE DE MICRORGANISMOS DÉRMICOS FACIAIS							
DESENVOLVIMENTO DE GEL INCORPORADOS COM PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA PARA CONTROLE DE MICRORGANISMOS DÉRMICOS FACIAIS. A acne vulgar é caracterizada por lesões que resultam da ação dos hormônios sobre as glândulas sebáceas da pele, afetando as áreas com maior densidade de folículos sebáceos. Os fatores etiopatogênicos fundamentais para o surgimento da acne são: hiperprodução sebácea, ceratose do canal folicular, aumento da colonização bacteriana e inflamação dérmica. Entre as diversas espécies, atualmente a Própolis Vermelha Brasileira tem se destacado cientificamente por possuir composição química distinta e ter ampla ação terapêutica em diversas doenças. A							
(57) Resumo: composição química da própolis depende da flora de cada região visitada pelas abelhas e com o período de coleta da resina. Sua ação anti-inflamatória e antioxidante estar relacionada na apresentação de flavonoides, onde essas funções terapêuticas ocorrem através do sinergismo destes compostos químicos. A própolis vermelha brasileira tem sido testada quanto à sua atividade antimicrobiana, com bons resultados in vitro e in vivo o que concede credibilidade ao uso clínico terapêutico, porém, não foram encontradas patentes de gel com própolis vermelha brasileira. Com isso, por se tratar de uma condição clínica estética e de difícil controle a produção contribui para os profissionais no manejo clínico da acne, bem como para com os portadores de acne no aprimoramento da abordagem terapêutica.							
(71) Nome do Depositante: UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ (BR/CE)							
(72) Nome do Inventor: SAID GONÇALVES DA CRUZ FONSECA / EDILSON MARTINS RODRIGUES NETO / MARTA MARIA DE FRANÇA FONTELES / KARLA BRUNA NOGUEIRA TORRES / SANDNA LARISSA FREITAS DOS SANTOS							
Anuidades ?							
Petições ?							
Serviço	Pgo	Protocolo	Data	Imagens	Cliente	Delivery	Data
Serviços							
206	✓	870180035736	02/05/2018	- - -	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ	-	-
200	✓	870170074776	03/10/2017	- - -	UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ	-	-
Anuidade							
Outros							
Publicações ?							
RPI	Data RPI	Despacho	Img	Complemento do Despacho			
2520	24/04/2019	3.1	- -				
2473	29/05/2018	2.1					
2465	03/04/2018	2.5					
2443	31/10/2017	2.10	- -	Número de Protocolo '870170074776' em 03/10/2017 14:07 (WB)			
Dados atualizados até 20/08/2019 - Nº da Revista: 2537							
Documentos Publicados							
RPI 2520							

Rua Mayrink Veiga, 9 - Centro - RJ - CEP: 20090-910





República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 102017021229-7 A2



(22) Data do Depósito: 03/10/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 24/04/2019

(54) **Título:** DESENVOLVIMENTO DE GEL INCORPORADOS COM PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA PARA CONTROLE DE MICRORGANISMOS DÉRMICOS FACIAIS

(51) **Int. Cl.:** A61K 8/98; A61Q 19/00.

(52) **CPC:** A61K 8/988; A61Q 19/00.

(71) **Depositante(es):** UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ.

(72) **Inventor(es):** MARTA MARIA DE FRANÇA FONTELES; KARLA BRUNA NOGUEIRA TORRES SANDNA LARISSA FREITAS DOS SANTOS; EDILSON MARTINS RODRIGUES NETO; SAID GONÇALVES DA CRUZ FONSECA.

(57) **Resumo:** DESENVOLVIMENTO DE GEL INCORPORADOS COM PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA PARA CONTROLE DE MICRORGANISMOS DÉRMICOS FACIAIS. A acne vulgar é caracterizada por lesões que resultam da ação dos hormônios sobre as glândulas sebáceas da pele, afetando as áreas com maior densidade de folículos sebáceos. Os fatores etiopatogênicos fundamentais para o surgimento da acne são: hiperprodução sebácea, ceratose do canal folicular, aumento da colonização bacteriana e inflamação dérmica. Entre as diversas espécies, atualmente a Própolis Vermelha Brasileira se destacou cientificamente por possuir composição química distinta e ter ampla ação terapêutica em diversos países. A composição química da própolis depende da flora de cada região visitada pelas abelhas e com o período de coleta da resina. Sua ação anti-inflamatória e antioxidante está relacionada na apresentação de flavonoides, onde essas funções terapêuticas ocorrem através do sinergismo destes compostos químicos. A própolis vermelha brasileira tem sido testada quanto à sua atividade antimicrobiana, com bons resultados in vitro e in vivo o que concede credibilidade ao uso clínico terapêutico, porém, não foram encontradas patentes de gel com própolis vermelha brasileira. Com isso, por se tratar de uma condição clínica estética e de difícil controle a produção contribui para os profissionais no manejo clínico da acne.(...).

DESENVOLVIMENTO DE GEL INCORPORADOS COM PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA PARA CONTROLE DE MICRORGANISMOS DÉRMICOS FACIAIS.

RELATÓRIO DESCRITIVO

[001] O presente pedido de patente de invenção trata de uma produção de um gel facial desenvolvido a partir do extrato hidroalcoólico da própolis vermelha, sendo delineado para controlar os sinais visíveis das lesões e impedir infecções secundárias, além de prevenir cicatrizes e lesões permanentes.

[002] Após realização da revisão bibliográfica em diversos portais de acessos de periódicos (BVS, Pubmed, Scielo e Lilacs) verificou-se que os subprodutos da própolis vermelha brasileira apresentavam segurança na sua utilização, sendo demonstrado em diversos estudo *in vitro* e *in vivo* a ausência de potencial toxicidade, teratogenicidade e mutagenicidade.

[003] A busca por produtos naturais cresce constantemente, pela facilidade de aplicação, com menor toxicidade, maior biocompatibilidade, além de apresentarem valor mais acessível à população que auxiliem no processo cicatricial nos testes dermatológicos. Dentre os diversos produtos apícolas, a própolis vem se destacando pela grande perspectiva de utilização nas indústrias farmacêutica, cosmética e de alimentos.

[004] A Própolis Vermelha Brasileira é estudada mundialmente por evidenciar uma composição química diversificada e ter ampla ação terapêutica em diversas doenças. Sua eficiência na destruição de uma vasta gama de bactérias nocivas ao ser humano, além de apresentar ação antioxidante e cicatrizante com baixa toxicidade e biocompatibilidade revela sua aplicação na dermatologia. O conjunto químico da própolis depende da flora de cada região visitada pelas abelhas e com o período de coleta da resina. Sua constituição apresenta flavonóides (flavonas, flavonóis e flavononas), terpenóides, ácidos aromáticos, esteróides, proteínas e muitos outros grupamentos orgânicos, suas funções terapêuticas podem ocorrer através do sinergismo destes compostos químicos.

[005] Já é comprovado cientificamente que os flavonóides reduzem a peroxidação lipídica não somente pela prevenção ou retardo do início da necrose celular, mas também pelo aumento da vascularização. Acredita-se que qualquer

2/2

droga que iniba a peroxidação lipídica aumente a viabilidade das fibras de colágeno pelo aumento da resistência das mesmas, aumentando a circulação, prevenindo o dano celular e pela promoção da síntese celular. Ainda, os flavonóides e triterpenóides também são conhecidos por promoverem um processo de cura de ferimentos principalmente devido as suas características adstringentes e antimicrobianas, que parecem ser responsáveis pela contração da lesão e aumento da taxa de epitelização.

[006] Partindo-se de trabalhos preliminares a respeito das atividades biológicas da própolis, avaliou-se que o gel, capaz de evitar a reaplicação constante do produto, auxilia, desta forma, a adesão do paciente ao tratamento. Assim, associou-se o conhecimento da atividade cicatrizante, antimicrobiana e anti-inflamatória da própolis aos benefícios biológicos, visando a obtenção de um produto seguro e eficiente para o tratamento e cicatrização de lesões de pacientes com acne vulgar de grau 1 e 2.

[007] Até o presente momento, não há nenhuma patente para produção de gel facial de própolis vermelha brasileira, com isso, o presente trabalho foi construído buscando a promoção de inovação tecnológica focada na produção de um novo efeito de uso dermatológico envolvido na resposta inflamatória da patogênese da acne, com menos efeitos adversos e de baixo custo.

[008] Foi realizada uma busca de gel facial de própolis vermelha brasileira nos principais bancos de patentes mundiais. Não foram achados depósitos no Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI)- Brasil, German Patent and Trademark Office, Japanese Patent Office, Oficina de Armonización del Mercado Interior, Oficina Espanola de Patentes y Marcas, Swiss Federal Institute of Intellectual Property, UK Patent Office, United States Patent and Trademark Office, Canadian Intellectual Property Office e World Intellectual Property Organization (WIPO).

1/1

REIVINDICAÇÕES

1- O produto se caracteriza por ser uma formulação de gel facial que possui a objetivo de controlar os sinais visíveis das lesões e inibir infecção secundárias de acne.

2- A Própolis Vermelha Brasileira usado se caracteriza por ter propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidante e cicatrizante.

3- O gel facial se caracteriza por ter boa segurança, não apresentando reações adversas e/ou toxicológicas em tratamento dermatológico.

**DESENVOLVIMENTO DE GEL INCORPORADOS COM PRÓPOLIS VERMELHA
BRASILEIRA PARA CONTROLE DE MICRORGANISMOS DÉRMICOS FACIAIS.**

RESUMO

A acne vulgar é caracterizada por lesões que resultam da ação dos hormônios sobre as glândulas sebáceas da pele, afetando as áreas com maior densidade de folículos sebáceos. Os fatores etiopatogênicos fundamentais para o surgimento da acne são: hiperprodução sebácea, ceratose do canal folicular, aumento da colonização bacteriana e inflamação dérmica. Entre as diversas espécies, atualmente a Própolis Vermelha Brasileira tem se destacado cientificamente por possuir composição química distinta e ter ampla ação terapêutica em diversas doenças. A composição química da própolis depende da flora de cada região visitada pelas abelhas e com o período de coleta da resina. Sua ação anti-inflamatória e antioxidante está relacionada na apresentação de flavonoides, onde essas funções terapêuticas ocorrem através do sinergismo destes compostos químicos. A própolis vermelha brasileira tem sido testada quanto à sua atividade antimicrobiana, com bons resultados *in vitro* e *in vivo* o que concede credibilidade ao uso clínico terapêutico, porém, não foram encontradas patentes de gel com própolis vermelha brasileira. Com isso, por se tratar de uma condição clínica estética e de difícil controle a produção contribui para os profissionais no manejo clínico da acne, bem como para com os portadores de acne no aprimoramento da abordagem terapêutica.

ANEXO C - COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DE ARTIGO DA TESE

Propolis and its Cosmetic Applications: A Technological Prospction | Journal of Young Pharmacists



Home	About Journal	Editorial Board	For Authors	Contact Us	Contact via web
----------------------	-------------------------------	---------------------------------	-----------------------------	----------------------------	---------------------------------

[Home](#) | [Articles](#)

Propolis and its Cosmetic Applications: A Technological Prospction

Published on: July 2019

Journal of Young Pharmacists, 2019; 11(4):xx-xx

Original Article | doi:[10.5530/jyp.2017.9.95](https://doi.org/10.5530/jyp.2017.9.95)

Authors:

Karla Bruna Nogueira Torres ^{1,2,*}, **Edilson Martins Rodrigues Neto**^{1,2}, **Marta Maria de França Fonteles**¹

¹*Department of Pharmacy, Dentistry and Nursing College, Federal University of Ceara, Fortaleza, CE, BRAZIL.*

²*Catholic Centre University, Quixadá, CE, BRAZIL.*

Abstract:

Objective: Due to the growing interest and commercialization of products derived from propolis, the present investigation aimed to carry out a prospective study based on the patenting of these products with cosmetic purpose in intellectual property banks in Brazil and worldwide. **Methods:** There were searched patents with propolis formulations deposited until 2018 at the intellectual property banks: National Intellectual Property Institute (INPI) - Brazil, United States Patent and Trademark Office - United States, World Intellectual Property Organization (WIPO) -Europe and Espacenet. For the search, all patents that included the term "propolis" and "acne" were considered and only the patents for dermatological products were selected. The relevant informations in the patent documents was extracted and organized into tables and graphs generated in the GraphPad Prism program. **Results:** WIPO was the bank with the largest number of deposits (43.7%), whereas in the INPI there were found only three deposits (2,9%). The number of patent deposits over the years has been increasing, accentuating from 2014, with expressiveness mainly of China (40.8%), United States (29.1%) and South Korea (20.4%). Regarding the type of product, there were mainly creams and masks, but most of the documents did not have specifications of the product. **Conclusion:** China is the country that has been depositing patents for dermatological use of propolis, where masks and creams are the most deposited formulations. The number of deposits is still modest, but growth is remarkable and significant.

Key words: Acne, Biotechnology, Patents, Propolis, Prospction.

www.jyoungpharm.org/article/1358

Propolis and its Cosmetic Applications: A Technological Propection

Karla Bruna Nogueira Torres^{1,2,*}, Edilson Martins Rodrigues Neto^{1,2}, Marta Maria de França Fonteles¹

¹Department of Pharmacy, Dentistry and Nursing College, Federal University of Ceara, Fortaleza, CE, Brazil.

²Catholic Centre University, Quixadá, CE, Brazil.

ABSTRACT

Objective: Due to the growing interest and commercialization of products derived from propolis, the present investigation aimed to carry out a prospective study based on the patenting of these products with cosmetic purpose in intellectual property banks in Brazil and worldwide. **Methods:** There were searched patents with propolis formulations deposited until 2018 at the intellectual property banks: National Intellectual Property Institute (INPI) - Brazil, United States Patent and Trademark Office - United States, World Intellectual Property Organization (WIPO) -Europe and Espacenet. For the search, all patents that included the term "propolis" and "acne" were considered and only the patents for dermatological products were selected. The relevant informations in the patent documents was extracted and organized into tables and graphs generated in the GraphPad Prism program. **Results:** WIPO was the bank with the largest number of deposits (43.7%), whereas in the INPI there were found only three deposits (2.9%). The number of patent deposits over the years has been increasing, accentuating from 2014, with expressiveness mainly of

China (40.8%), United States (29.1%) and South Korea (20.4%). Regarding the type of product, there were mainly creams and masks, but most of the documents did not have specifications of the product. **Conclusion:** China is the country that has been depositing patents for dermatological use of propolis, where masks and creams are the most deposited formulations. The number of deposits is still modest, but growth is remarkable and significant.

Key words: Acne, Biotechnology, Patents, Propolis, Propection.

Correspondence

Prof. Karla Bruna Nogueira Torres E  Professor, Department of Pharmacy, Dentistry and Nursing College, Capitaó Francisco Pedro, Fortaleza-Ce-Brazil-60430370, BRAZIL.

Phone: +55 85 33668000

Email: karlabrunantbarros@gmail.com

DOI: 10.5530/jyp.20179.95

INTRODUCTION

The use of apicultural products by mankind has been dated since antiquity. The interest of the pharmaceutical and cosmeceutical industry in the production of products containing propolis has been increasing.¹ Propolis is a resinous substance produced by *Apis mellifera* honey bees from the collection of plant sources mixed with the bee's saliva. It is used as an inner coating material for bee hives keeping them aseptic.^{2,3} The botanical biodiversity of the region where it is produced influences the color, odor and texture of propolis, as well as its chemical characteristics.⁴ The chemical composition of propolis is subject to variations based on botanical biodiversity, seasonality and geographical location.^{2,5} In general, it is composed of resin, wax, essential oils, pollen and other organic compounds,² among them flavonoids (flavones, flavonols and flavonones), terpenoids, aromatic acids, etc.⁵ Therapeutic activities may occur through the synergism of these chemical compounds.⁵ In addition, propolis contains minerals such as Mg, Ca, I, K, Na, Cu, Zn, Mn and Fe and some vitamins such as A, B1, B2, B6, C and E.²

The biologically active substances of most types of propolis correspond to phenolic compounds, such as flavonoids (European propolis, derived from *Populus* species), prenylated phenylpropanoids (Brazilian green propolis, derived from *Baccharis dracunculifolia*) and polyprenylated benzophenones (Venezuelan propolis, derived from *Clusia* species). The most produced Brazilian propolis is the green propolis, derived from *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae), its main constituents are prenylated phenylpropanoids and caffeoylquinic acids. It is consumed in the country and exported to several countries, mainly to Japan and China.⁴

Propolis presents a broad spectrum of biological activity, such as antimicrobial, anti-inflammatory, antitumor, immunomodulatory and healing

properties.^{4,6} Propolis presented antibacterial activity against several bacteria, among them *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp*, *Propionibacterium spp*, bacteroids and *Peptostreptococcus spp*.²

Among skin diseases, acne vulgaris is the most common and affects mainly young individuals. It is a disease with a multifactorial etiology, influenced by follicular hyperkeratinization, sebaceous hyperplasia, bacterial hypercolonization, immune reactions and inflammatory processes.^{5,7} For acne treatment, topical products are widely used, whether or not associated with systemic medication. Often used keratolytics agents, alpha-hydroxy acids, benzoyl peroxide, retinoids, azelaic acid and antibiotics. The antibiotic therapy for *P. acnes* is the standard,⁷ however, due to the adverse effects and bacterial resistance related to the use of synthetic antibiotics, there is currently a tendency to seek alternative treatments, where the principles natural products are being increasingly exploited.⁵

In this sense, propolis is prominent in the treatment of acne vulgaris. Its anti-inflammatory and antibacterial properties provide the reduction of inflammatory and non-inflammatory lesions, with significant reduction of seborrhoea and oiliness excess of the skin with excellent tolerability.²

Concomitant with the new discoveries in relation to propolis, the interest of the industry grows in several countries like Japan, China, Russia, France, Germany and Brazil. Currently there is a wide range of commercial products containing propolis in the formulation, such as sprays, dyes, gels, dentifrices and dermatological creams. The propolis market is on the rise and in rapid expansion, standing out mainly the Brazilian propolis. In 2009, the propolis market in Japan was estimated at US \$ 3 billion, with a substantial participation of products with propolis from

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.

Brazil.⁴ Since the end of the last century, the number of publications on propolis has increased, increasing the researchers' knowledge about their biochemistry, botanical origin and biological properties.⁴ Products containing propolis in the formulation are being used with safety and tolerability well described. Its anti-inflammatory and antibacterial properties are being exploited for the development of products for dermatology, for the treatment of acne vulgaris as well as for other skin conditions.²

Due to the growing interest and commercialization of products derived from propolis, the present investigation aimed to carry out a prospective study based on the patenting of these products with cosmetic purpose in intellectual property banks in Brazil and worldwide

MATERIALS AND METHODS

The study of technological prospecting was carried out by analyzing information extracted from patent documents up to the year 2018. The searches were directed to patents deposited with formulations of propolis in the databases of four reference intellectual property banks in the world:

- National Institute of Industrial Property (INPI) – Brazil
- United States Patent and Trademark Office - United States
- World Intellectual Property Organization (WIPO) – Europe
- Espacenet

For the search, all patents that included the term "propolis" and "acne" were considered. The patent reports were selected after reading the title, abstract or report, as inclusion criterion, which only the dermatological patents were selected. Relevant information of the patent documents were extracted and organized into graphs generated in the program GraphPad Prism 6 for interpretation and discussion of the results found. The data represent the distribution of the number of patents by the banks, the annual evolution of the deposits and the types of products.

RESULTS

Figure 1 shows the distribution of the deposits in the different banks. It is observed that the WIPO was the one with the largest number of deposits, followed by the USPTO. In Brazil represented by INPI, only three deposits were found.

Figure 2 shows the relationship between the number of patent deposits of propolis dermatological products over the years. It is notorious the increase in the number of deposits after the year 2014.

Figure 3 shows the countries depositor of the products. There was a leadership of China, the United States and South Korea mainly.

Figure 4 shows the types of products deposited, predominating creams, processes and masks. Most of the products were not specified exactly.

DISCUSSION

Several are the alternatives of magisterial and industrialized pharmaceuticals that are available for the acne treatment, among them one can cite propolis. *In vitro* studies document the high antimicrobial activity of propolis extract at various concentrations (10%, 5%, 2.5%, 1.25% and 0.625%) against *P. acnes*, this antimicrobial action can be correlated with the constituents of propolis, especially flavones and p-coumarin acid derivatives. In addition, propolis has documented healing and anti-inflammatory activities which is quite enjoyable in the course of acne treatment.⁸

Many studies now identify the activities of isoflavonoids and report their promising potential in modulating the inflammatory process. Neovestitol, for example, acts both in acute and chronic inflammation, greatly reducing the migration of neutrophils and leukocytes. In addition, pretreatment with neovestitol reduces IL-6 levels and suppression of the production of

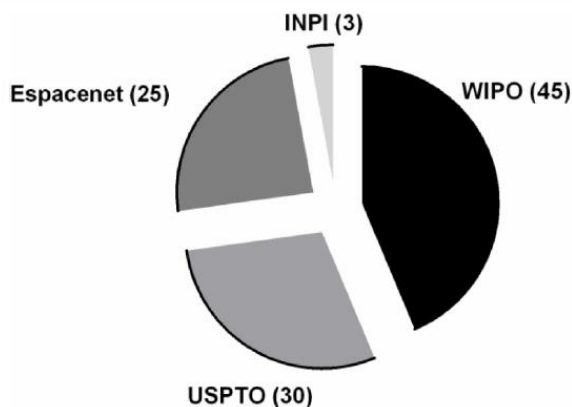


Figure 1: Distribution of patents found in intellectual property banks with the terms "Propolis + acne".

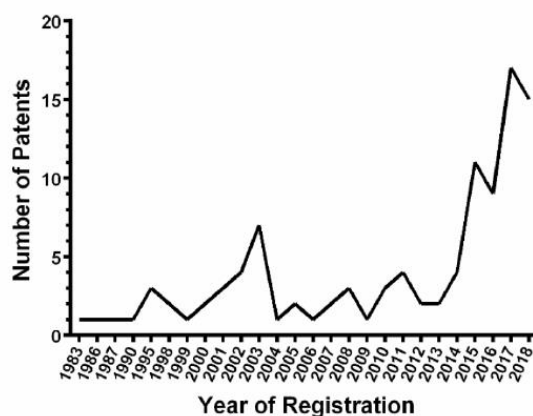


Figure 2: Quantity of patents deposited and registered over the years of products of propolis for dermatological use.

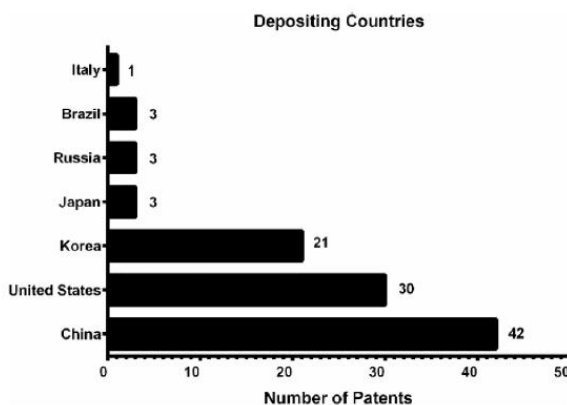


Figure 3: Relationship among depositor countries and quantity of deposits of propolis products for dermatological use.

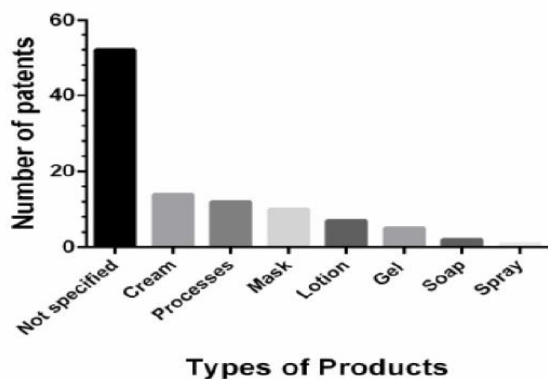


Figure 4: Type of propolis products for dermatological use deposited in intellectual property banks.

proinflammatory cytokines. Therefore, neovestitol has a potential anti-inflammatory activity.⁹

Since Brazilian red propolis has had its botanical origin characterized, several biological properties have been reported as antioxidant, antimicrobial, cytotoxic and antitumor. The commercial production of this new type of propolis increased rapidly, where consumption is constantly increasing both in the domestic market and in the international market.⁴

Consistent efforts are made to create cosmetic formulations that are less aggressive, with lower levels of toxicity and safer, but which provide the effectiveness of the drugs often used for acne.^{5,6} In the present study, among the products specified in the reports, cream formulations, as well as processes, masks, creams, lotions, soaps and spray were found (Figure 4). Topical agents most commonly used include keratolytics, alpha-hydroxy-acids, benzoyl peroxide, retinoids, azelaic acid and antibiotics.⁷ Antibiotics that suppress *P. acnes* are the standard treatment for acne, however they are becoming less effective due to antimicrobial resistance. Many natural products are known to have innate antimicrobial action and can be used as alternatives to antibiotics.² Ali *et al.*² evaluated the clinical and bacteriological efficacy of topical extracts of propolis in the treatment of facial acne vulgaris in 40 patients. The patients were divided equally into two groups, where group I received treatment with a topical solution of ethanolic propolis extract and group II was treated with only ethanol solution and served as control group. In this study there was a highly significant clinical efficacy of the topical solution of ethanolic propolis extract in the treatment of acne vulgaris, especially in seborrhoea and oiliness. There was a highly significant bacteriological efficacy of the topical solution of ethanolic propolis extract against gram-positive aerobic (*Staphylococcus epidermidis*) and gram-positive anaerobic bacteria (*P. acnes*). In addition to being effective, the solution was well tolerated and safe.

Antibiotics are one of the classes of medications used to treat acne. However, possible adverse reactions caused by these drugs make the treatment unpleasant, in addition to the risk of bacterial resistance. Therefore, the use of natural products has been featured in Dermatology.⁵ Barbosa *et al.*⁵ evaluated *in vitro* the possible antimicrobial effects of *Rosmarinus officinalis* essential oil and tincture of propolis on *P. acnes* strain (ATCC

1969). It can be verified in this study that the essential oil of *Rosmarinus officinalis* L. did not present antibacterial activity against the *P. acnes* strain. The dye of propolis had action in several concentrations, being the minimum inhibitory concentration of 0.625%.

The cosmetic industry has invested in the use of propolis used in the treatment of acne, especially in cosmeceuticals, where the application of dermocosmetics containing propolis in concentration of up to 4% can play a significant role in the prevention and treatment of acne vulgaris due to the anti-inflammatory, antibacterial, healing and immunomodulatory activities, among others.⁶ In the present study it was noticed a large increase in deposits of dermatological products with propolis in the years 2017 and 2018 (Figure 2).

Prospective patent studies are important indicators of the production and trade of products.^{10,11} In the study of Oliveira *et al.*³ on dental resins composed of propolis, it was observed that there is a growing number of patent deposits and the publication of scientific papers, both involving propolis, thus signaling world interest scientific and commercial, especially in China. In the present study, China was also the country with the largest number of deposits, followed by the United States and South Korea.

When compared to the scientific literature, patent filing is small. Brazil, for example, has a great deal of research and technological innovation with products based on propolis, being the country that publishes most on the subject,^{3,10} however, there are few patents deposited (Figure 3). Studies of technological prospecting through patents are considered a relatively recent activity and are currently being used in industrial investments, globalization of the economy and acceleration of advanced technology.¹⁰ In this study the INPI was the bank with the lowest number of deposits, however, these tend to grow, since Brazilian legislation is facilitating the process in research institutions (Figure 1).

CONCLUSION

After the analysis of patents of products derived from propolis in intellectual property banks, it is concluded that China is the country that has been depositing patents for dermatological use of propolis, masks and creams are the most deposited formulations. The number of deposits is still modest, but growth is remarkable and significant.

ACKNOWLEDGEMENT

We acknowledge the Federal University of Ceara and Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Capes 206/2018

CONFLICT OF INTEREST

We declare no conflict of interest.

ABBREVIATIONS

INPI: National Institute of Industrial Property; USPTO: United States Patent and Trademark Office; WIPO: World Intellectual Property Organization.


REFERENCES

1. Nascimento TG, Silva PF, Azevedo LF, Rocha LG, Porto ICM, Moura TFL, *et al.* Polymeric nanoparticles of brazilian red propolis extract: preparation, characterization, antioxidant and leishmanicidal activity. *Nanoscale Res Lett.* 2016;11(1):30.
2. Ali BMM, Ghoname NF, Hodeib AA, Elbadawy MA. Significance of topical propolis in the treatment of facial acne vulgaris. *Egypt J Dermatol Venerol.* 2015;35(1):29-36.
3. Oliveira JMS, Cavalcanti TFS, Souza LC, Porto ICCM, Nascimento TG, Paiva CL, *et al.* Uso de própolis no desenvolvimento de resinas dentárias: um estudo prospectivo. *Cad Prospec.* 2017;10(2):285-99.
4. Salatino A, Salatino MLF. Brazilian Red Propolis: Legitimate Name of the Plant

Torres and Fonteles.: Cosmetics Products Containing-propolis

- Resin Source. *MOJ Food Process Technol.* 2018;6(1):21-2.
5. Barbosa V, Scheiffer GFC, Cardozo AGL, Pietruchinski E, Santos CZ, Silveira D, *et al.* Avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L. e tintura de própolis frente à bactéria causadora da acne *Propionibacterium acnes*. *Revista Brasileira De Plantas Mediciniais.* 2014;16(2):169-73.
 6. Matsuchita HLP, Matsuchita ASP. Uso da Própolis na Prevenção e Tratamento da Acne Vulgar. *Uniciências.* 2015;18(01):19-23.
 7. Mazzarello V, Donadu MG, Ferrari M, Piga G, Usai D, Zanetti S, *et al.* Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil and *Aloe vera* compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. *Clin Pharmacol.* 2018;10:175-81.
 8. Rodrigues NEM, Barros KBNT, Junior FJG, Lobo PLD, Fonteles MMF. Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. *Boletim Informativo Geum.* 2016;6(3):59-66.
 9. Franchin M, Colón DF, Cunha MG, Castanheira FVS, Saraiva ALL, Bueno-Silva B, *et al.* Neovestitol, an isoflavonoid isolated from Brazilian red propolis, reduces acute and chronic inflammation: involvement of nitric oxide and IL-6. *Sci Rep.* 2016;6:36401.
 10. JrFurtado JH, Valadas LAR, Mendonça KS, Oliveira FRD, Gadelha LMU, Fiallos NM. Propolis and Its Dental Applications: A Technological Prospection. *Recent Pat Biotechnol.* 2018;12(4):288-96.
 11. Valadas LAR, Queiroz LR, Bandeira MAM, Filho RDO, Diógenes ÉSG, Fiallos ACM, *et al.* Analyses of deposited and Granted Patents at Federal University of Ceara in Brazil. *J Young Pharm.* 2017;9(3):307-10.

Article History: Submission Date : xx-xx-xxxx; Revised Date : xx-xx-xxxx; Acceptance Date : xx-xx-xxxx.

Cite this article:  KBNT, Neto EMR, Fonteles MMF. Propolis and its Cosmetic Applications: A Technological Prospection. *J Young Pharm.* 2019;11(3):xx.

ANEXO D - COMPROVANTE DE DEPÓSITO DE PATENTE



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
 SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso
 Cadastro nº A7C37B6

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: **A7C37B6**
 Usuário: **Universidade Federal do Ceará**
 CPF/CNPJ: **07.272.636/0001-31**
 Objeto do Acesso: **Patrimônio Genético**
 Finalidade do Acesso: **Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico**

Espécie

Dalbergia ecastophyllum

Título da Atividade: **DESENVOLVIMENTO DE GEL INCORPORADO COM PRÓPOLIS VERMELHA BRASILEIRA PARA CONTROLE DE ORGANISMOS DÉRMICOS FACIAIS**

Equipe

MARTA MARIA DE FRANÇA FONTELES	Universidade Federal do Ceará
KARLA BRUNA NOGUEIRA TORRES	Universidade Federal do Ceará
SANDNA LARISSA FREITAS DOS SANTOS	Universidade Federal do Ceará
EDILSON MARTINS RODRIGUES NETO	Universidade Federal do Ceará
SAID GONÇALVES DA CRUZ FONSECA	Universidade Federal do Ceará

Data do Cadastro: **10/10/2018 23:50:30**
 Situação do Cadastro: **Concluído**



Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
 Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em **23:53** de **10/10/2018**.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO
 DO PATRIMÔNIO GENÉTICO
 E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL
 ASSOCIADO - **SISGEN**