



**ANA CRISTINE CORREA DE MELO  
CAROL LOPES ALVES**

**HIDROGEL BIOATIVO CONTENDO EXTRATO DE PROPOLIS E CAMOMILA:  
DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE POTENCIAL ANTIBACTERIANO**

**GUARAPUAVA**

**2025**

**ANA CRISTINE CORREA DE MELO  
CAROL LOPES ALVES**

**HIDROGEL BIOATIVO CONTENDO EXTRATO DE PROPOLIS E CAMOMILA:  
DESENVOLVIMENTO E ANÁLISE DE POTENCIAL ANTIBACTERIANO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Centro Universitário Campo Real, como requisito  
para obtenção de título de Bacharel em Biomedicina

**Orientador:** Prof.<sup>a</sup> Dra. Laís de Almeida Campos

**GUARAPUAVA**

**2025**

## LISTA DE FIGURAS E TABELAS

<b>FIGURA</b>	<b>PÁG</b>
1- Desenho experimental de teste antibacteriano.....	14
2- Hidrogéis otimizados com e sem extrato.....	16
3- Curva analítica do padrão ácido gálico ( $\mu\text{g/mL}$ ).....	17
4- Diferença estatística na concentração de compostos fenólicos- 1° e no 60° dia de armazenamento.....	19
5- Halos de inibição no experimento disco-difusão frente a <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923.....	26

<b>TABELA</b>	<b>PÁG</b>
1- Diferentes concentrações aplicadas na pré-formulação do hidrogel.....	11
2- Formulação de hidrogel otimizado.....	12
3- Formulações utilizadas no desenvolvimento do hidrogel composto por extrato de camomila e própolis.....	15
4- Determinação dos compostos fenólicos presentes nos extratos e hidrogéis.....	17
5- Teor de recuperação de compostos fenolicos.....	20
6- Análise inicial e final das formulações de hidrogéis a 25° e 8° C.....	21
7- Análise microbiológica das formulações de hidrogéis desenvolvidas a 25°C.....	23
8- Halo de inibição de ensaio antibacteriano dos hidrogéis e extratos.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ATCC - *American Type Culture Collection*

CLSI - *Manual Clinical and Laboratory Standards Institute*

EC- Extrato de camomila

ECB- Extrato de camomila bruto

EP- Extrato de própolis

EPB- Extrato de própolis bruto

HEC- Hidrogel com extrato de camomila

HEP- Hidrogel com extrato de própolis

HSAE- Hidrogel sem adição de extratos

MIC - Concentração inibitória mínima

mL - Mililitros

NACMC - Carboximetilcelulose de Sódio

nm- Nanômetros

µg - Microgramas

µL - Microlitros

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Desenho do estudo .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Metodologia aplicada.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.1 Desenvolvimento do hidrogel.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2.2 Determinação de compostos fenólicos e teor de recuperação .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.3 Estabilidade do hidrogel.....</b>	<b>13</b>
<b>2.2.4 Caracterização antimicrobiana do hidrogel .....</b>	<b>14</b>
<b>2.2.5 Análise de dados .....</b>	<b>15</b>
<b>3. RESULTADOS .....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Desenvolvimento do hidrogel.....</b>	<b>15</b>
<b>3.2 Determinação de compostos fenólicos e teor de recuperação .....</b>	<b>17</b>
<b>3.3 Estabilidade do hidrogel .....</b>	<b>21</b>
<b>3.5 Caracterização antimicrobiana do hidrogel .....</b>	<b>23</b>
<b>4. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>29</b>

## RESUMO

A recuperação da integridade da pele pode ser comprometida por fatores endógenos e infecciosos, que contribuem para o surgimento de feridas crônicas, sendo a contaminação associada frequentemente à bactéria *Staphylococcus aureus*, capaz de desenvolver resistência a múltiplos antibióticos. Sendo assim, cresce a busca de moléculas alternativas com propriedades bioativas antibacterianas, dentre elas estão compostos presentes na Camomila (*Matricaria chamomilla*) e no extrato de Própolis. No entanto, a baixa biodisponibilidade desses compostos limita sua eficácia, sendo assim, sua incorporação no hidrogel tem o intuito de otimizar a liberação de compostos, mantendo o ambiente hidratado e atuando na cicatrização. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver um hidrogel composto por extratos de camomila e própolis, com propriedades antibacterianas, que possam favorecer a cicatrização. Para isso, foram obtidos extratos comerciais, sendo eles: Extrato glicólico de camomila (*Matricaria chamomilla*) 20% e extrato etanólico de Própolis 11%. Inicialmente, realizou-se a otimização do hidrogel pelo método de polimerização, utilizando alginato de sódio e goma xantana, em seguida, realizou-se a incorporação dos extratos, em 3 formulações diferentes, em seguida realizou-se a quantificação de compostos fenólicos pelo método de *Folin Ciocalteu*, posteriormente por método de difusão avaliou-se a capacidade antibacteriana dos extratos e hidrogéis, isolados e em associação, frente à cepa de *Staphylococcus aureus*. Ademais, fez-se a análise de estabilidade, por meio da avaliação física, química e microbiológica com 1 e 60 dias, em 25°C e 8°C. Sendo assim, a quantificação de compostos fenólicos demonstrou quantidades elevadas de compostos no extrato de própolis, quando comparado ao extrato de camomila. A análise antibacteriana apresentou resultados que reforçam o achado anteriormente, visto que, os grupos contendo própolis obtiveram halo de inibição significativo, enquanto o extrato de camomila isolado não demonstrou inibição. A estabilidade foi mantida após o período de análise, não havendo alterações significativas. A análise de teor demonstrou maior estabilidade quando armazenada a 8°C, demonstrando influência da temperatura na conservação de compostos fenólicos.

**Palavras-Chave:** Compostos fenólicos. Cicatrização. *Staphylococcus aureus*.

## ABSTRACT

The recovery of skin integrity can be compromised by endogenous and infectious factors, which contribute to the development of chronic wounds, with contamination often associated with the bacterium *Staphylococcus aureus*, capable of developing resistance to multiple antibiotics. Therefore, the search for alternative molecules with antibacterial bioactive properties is increasing, among them are compounds found in Chamomile (*Matricaria chamomilla*) and Propolis extract. However, the low bioavailability of these compounds limits their effectiveness; thus, their incorporation into hydrogel aims to optimize the release of compounds, maintaining a hydrated environment and acting in wound healing. The objective of this work was to develop a hydrogel composed of chamomile and propolis extracts, with antibacterial properties, that can promote healing. To this end, commercial extracts were obtained, namely: 20% chamomile glycolic extract (*Matricaria chamomilla*) and 11% ethanolic propolis extract. Initially, the hydrogel was optimized using the polymerization method, employing sodium alginate and xanthan gum; then the extracts were incorporated in 3 different formulations, followed by the quantification of phenolic compounds using the Folin-Ciocalteu method. Later, using the disk diffusion method, the antibacterial capacity of the extracts and hydrogels, both isolated and in combination, was evaluated against the strain of *Staphylococcus aureus*. Furthermore, a stability analysis was conducted through physical, chemical, and microbiological evaluation at 1 and 60 days, at 25°C and 8°C. Thus, the quantification of phenolic compounds showed high amounts of compounds in the propolis extract compared to the chamomile extract. The antibacterial analysis showed results that reinforce the previously observed findings, since the groups containing propolis obtained a significant inhibition halo, while the isolated chamomile extract did not demonstrate inhibition. Stability was maintained after the analysis period, with no significant changes. The content analysis demonstrated greater stability when stored at 8°C, showing the influence of temperature on the preservation of phenolic compounds.

**Keywords:** Phenolic compounds. Wound healing. *Staphylococcus aureus*.

## 1.INTRODUÇÃO

A pele constitui uma parte fundamental do corpo humano, classificada como maior órgão e barreira primária de defesa contra agentes externos. Dentre suas principais funções estão: barreira física, regulação de temperatura, percepção sensorial e participação ativa em processos imunológicos (Otsuka, Kan e Laurencin 2022). Quando ocorre o comprometimento da integridade da pele, seja por cortes, queimaduras ou doenças, o processo de restauração e a recuperação de suas funções são iniciados, a fim de garantir a homeostase do organismo (Mühlstädt; Thomé & Kunte, 2012).

A cicatrização de feridas ou reparo de tecido normal é uma cascata altamente regulada de múltiplos processos celulares e moleculares (Ruh *et al.*, 2013). É caracterizado por diversos eventos, iniciando com a inflamação, fase celular (granulação), estreitamento da área da ferida (contração da ferida), deposição de colágeno (formação de colágeno), cobertura epitelial (epitelização) e finalizando com a remodelação cicatricial (cicatrização) (Ibrahim *et al.*, 2018).

No entanto, esse processo pode ser retardado ou prejudicado por uma série de fatores endógenos ou pelo desenvolvimento de infecção, estendendo o dano tecidual, prolongando o processo de reparo e contribuindo para o surgimento de feridas crônicas (Silva *et al.* 2023) Alguns fatores como doenças subjacentes, dentre elas diabetes (Carvalho & Carneiro, 2019), doenças cardiovasculares (Silva, 2022), medicamentos (Anderson, 2014) e idade avançada (Biondo-Simões *et al.*, 2005) podem influenciar na cicatrização deficiente. Sendo assim, constituem um problema de saúde pública, resultando em elevados índices de morbidade e mortalidade (Dwivedi *et al.*, 2017).

A infecção em feridas ocorre por patógenos oportunistas, sendo frequentemente associada à bactéria *Staphylococcus aureus*, que possui capacidade de desenvolver resistência a múltiplos antibióticos e levar a infecções crônicas difíceis de combater (Haidari *et al.*, 2021). Isso pode ocorrer devido à presença de agregados celulares bacterianos em uma matriz adesiva de compostos poliméricos extracelulares, denominados biofilmes, que atua como barreiras físicas e metabólicas reduzindo a penetração do medicamento (Liu *et al.*, 2020).

Diante disso, cresce a busca de substâncias alternativas com propriedades bioativas capazes de atuar na degradação de biofilmes bacterianos e promover a cicatrização eficaz do tecido (Oluwole *et al.*, 2022). Dentre elas estão: O extrato de Camomila (*Matricaria chamomilla*), conhecida por sua atividade antibacteriana e cicatrizante, através de seus principais ativos como a cumarina, flavonoides, ácidos fenólicos e ácidos graxos (Moricz, 2013, Sah *et al.*, 2022; Malheiros *et al.*, 2011) e o extrato de própolis, amplamente explorado por suas propriedades cicatrizantes (Rosa *et al.*, 2022), anti inflamatórias (Manginstar *et al.*, 2024) e antibacterianas (El-Kersh *et al.*, 2024), por meio de seus compostos fenólicos, incluindo flavonóides, ácidos fenólicos e terpenos, que são responsáveis por suas propriedades farmacológicas (González-Montiel *et al.*, 2022).

No entanto, muitos desses compostos apresentam baixa biodisponibilidade e podem ser degradados ou inativados antes de exercerem seus efeitos terapêuticos (Gugleva, *et al.*, 2021). Os principais obstáculos na entrega de compostos fenólicos são: instabilidade química, polaridade extrema ou hidrofobicidade estrita, alta massa molecular, presença de grupos funcionais ionizáveis e sua dissociação no pH fisiológico das camadas da pele são pré-requisitos para uma permeação cutânea limitada do fármaco. (Naik, 2000; Cosme, 2020; Chuang, 2017). Nesse sentido, o uso de curativos bioativos contendo agentes antibacterianos é uma estratégia utilizada para fornecer opções para combater infecções e promover a cicatrização de lesões, principalmente feridas crônicas (Tran *et al.*, 2023).

Os hidrogéis são polímeros hidrofílicos com estrutura porosa tridimensional que permitem a incorporação de extratos, potencializando sua ação em ambientes de risco microbiológico, otimizando o processo de cicatrização, sua composição mantém o ambiente hidratado otimizando as atividades imunológicas (Koehler *et al.*, 2018). Além disso, sua estrutura permite o carregamento de compostos bioativos e liberação controlada no tecido (Mensah *et al.*, 2023).

Dentre as principais aplicações estão: Tratamento de queimaduras, atuando no resfriamento do local e alívio a dor, protegendo a região da ferida contra infecções (Shu *et al.*, 2020); Tratamento de feridas diabéticas, patologia que envolve uma função imunológica anormal, resposta inflamatória perturbada, alterações na matriz extracelular

e distúrbios microcirculatórios (Nikoloudi *et al.*, 2018). Os hidrogéis podem acelerar a cicatrização regulando a inflamação, promovendo a angiogênese e melhorando a regeneração tecidual, oferecendo uma abordagem terapêutica direcionada e eficiente para as feridas crônicas (Oliveira *et al.*, 2025).

Apesar da camomila e da própolis possuírem propriedades terapêuticas, existe uma escassez em trabalhos que incorporem os dois bioativos simultaneamente em hidrogéis. O objetivo do presente trabalho foi desenvolver um hidrogel contendo extrato de Própolis e de Camomila, para favorecer o processo de cicatrização, através da atividade antimicrobiana.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 Desenho do estudo**

A presente pesquisa caracteriza-se como um estudo qualitativo, de natureza aplicada e com abordagem descritiva, conduzido por meio de experimentação em laboratório. Os experimentos foram realizados utilizando extrato glicólico de Camomila (*Matricaria chamomilla*) a 20% e extrato etanólico Própolis a 11%, ambos comerciais. Nesse contexto, realizou-se a quantificação dos compostos fenólicos e a avaliação da atividade antimicrobiana. Ademais, os extratos foram incorporados a um hidrogel formulado e posteriormente caracterizado quanto à sua estabilidade físico-química e atividade antimicrobiana.

### **2.2 Metodologia aplicada**

#### **2.2.1 Desenvolvimento do hidrogel**

O desenvolvimento do hidrogel iniciou-se utilizando o *Software Minitab* para estabelecer o experimento fatorial multinível, fornecendo 4 experimentos em triplicata e aleatoriamente, totalizando 12 formulações iniciais testadas, tendo como polímeros os componentes alginato de sódio (1% e 3%) e goma (0,5% e 2%) e carbonato de cálcio

(1%) como reticulante. Em seguida, a formulação foi ajustada de acordo com a textura mais adequada, posteriormente foi adicionada à formulação extrato de camomila e extrato de própolis para conferir potencial bioativo (Tabela 1).

**Tabela 1-** Diferentes concentrações aplicadas na pré-formulação do hidrogel.

<b>Formulação</b>	<b>Alginato de Sódio (%)</b>	<b>Goma (%)</b>	<b>Água destilada (mL)</b>
<b>1</b>	3	2	20
<b>2</b>	3	2	20
<b>3</b>	3	0,5	20
<b>4</b>	1	2	20
<b>5</b>	1	0,5	20
<b>6</b>	1	0,5	20
<b>7</b>	3	2	20
<b>8</b>	1	0,5	20
<b>9</b>	1	2	20
<b>10</b>	1	2	20
<b>11</b>	3	0,5	20
<b>12</b>	3	0,5	20

A partir das formulações iniciais, observaram-se variações no comportamento do hidrogel decorrentes das diferentes concentrações dos polímeros. As formulações que apresentaram melhor consistência e menor tendência à separação de fases foram selecionadas para a etapa de otimização, garantindo maior estabilidade e desempenho adequado para a posterior incorporação dos extratos bioativos. Nesse sentido, tornou-se necessário reduzir a concentração dos polímeros, resultando na formulação final descrita na Tabela 2. Essa avaliação inicial foi essencial para compreender o comportamento dos

componentes na presença do reticulante, orientando ajustes finos nas proporções utilizadas até se obter uma pré-formulação consistente e reprodutível.

**Tabela 2-** Formulação de hidrogel otimizado.

	<b>Alginato de Sódio (%)</b>	<b>Goma (%)</b>	<b>Água destilada (mL)</b>
<b>Formulação otimizada</b>	0,75	0,5	20

Na formulação final utilizou-se o alginato de sódio (0,75%) (m/v) em água destilada sob agitação, após completa dissolução, a goma (0,5%) (m/v) foi adicionada à solução, sob agitação e aquecimento a 45°C, até completa homogeneização. Em seguida foram adicionados os extratos às formulações, obtendo: Formulação de hidrogel contendo concentração de 5,0% de extrato de camomila (v/v); Formulação de hidrogel contendo extrato de própolis 1,5% (v/v); Formulação de hidrogel contendo associação de 5,0% de extrato de camomila (v/v) e extrato de própolis 1,5% (v/v). A solução foi vertida em placa de Petri 60X15mm, mantendo aproximadamente 1mm a 2mm de espessura, foi adicionado carbonato de cálcio, mantendo em contato por aproximadamente 10 minutos. O hidrogel sem a presença de extratos também foi produzido. As placas foram embaladas e armazenadas a temperatura ambiente.

### **2.2.2 Determinação de compostos fenólicos e teor de recuperação**

Para a determinação dos compostos fenólicos inicialmente realizou-se uma curva analítica utilizando ácido gálico como padrão, nas concentrações (0,5; 10,0; 20,0; 30,0; 40,0; 60,0 µg/mL). A reação de Folin Ciocalteu (Singleton, 1965) foi realizada utilizando 100 µL de cada concentração, 500 µL de Folin Ciocalteu (diluído em água 1:10) e 400 µL de solução de carbonato de sódio (7,5% m/v). Em seguida, as amostras foram incubadas a 55°C por 15 minutos. Por fim, realizou-se a determinação da absorbância em 760 nm. A mesma reação foi aplicada às amostras de extrato de camomila diluída (1:10) e extrato de própolis diluído (1:400). Estudos realizados anteriormente por Blainski *et al.*, (2013),

demonstram que o comprimento de onda de 760 nm é mais adequado e sugere um parâmetro maior de estabilidade. Para Latimer (2023), os compostos fenólicos reagem a Folin Ciocalteu na presença de carbonato de sódio, resultando em uma cor azul variável dependendo da concentração de compostos fenólicos reativos na amostra, a medição de compostos pode ser realizada na absorvância de 765 nm e comparada com a curva de ácido gálico padrão.

Para a quantificação dos compostos fenólicos presentes no hidrogel, realizou-se a reação utilizando fragmentos de 1 cm<sup>2</sup> das respectivas formulações. Para estimativa de concentração de extratos no hidrogel, considerando a área da placa de Petri, foi estabelecido o cálculo da área do círculo, seguindo a equação:

**Equação 1:**  $A = \pi * r^2$  (Em que: A= área;  $\pi = 3,14$ ;  $r^2$  = raio ao quadrado)

A quantificação dos compostos fenólicos também foi realizada para determinação do teor dos extratos ao longo do tempo de estabilidade avaliado. Para avaliar a estabilidade ao longo do tempo, comparou-se o teor de compostos no 1º e no 60º dia de armazenamento, permitindo calcular a porcentagem de compostos recuperados após 60 dias.

### 2.2.3 Estabilidade do hidrogel

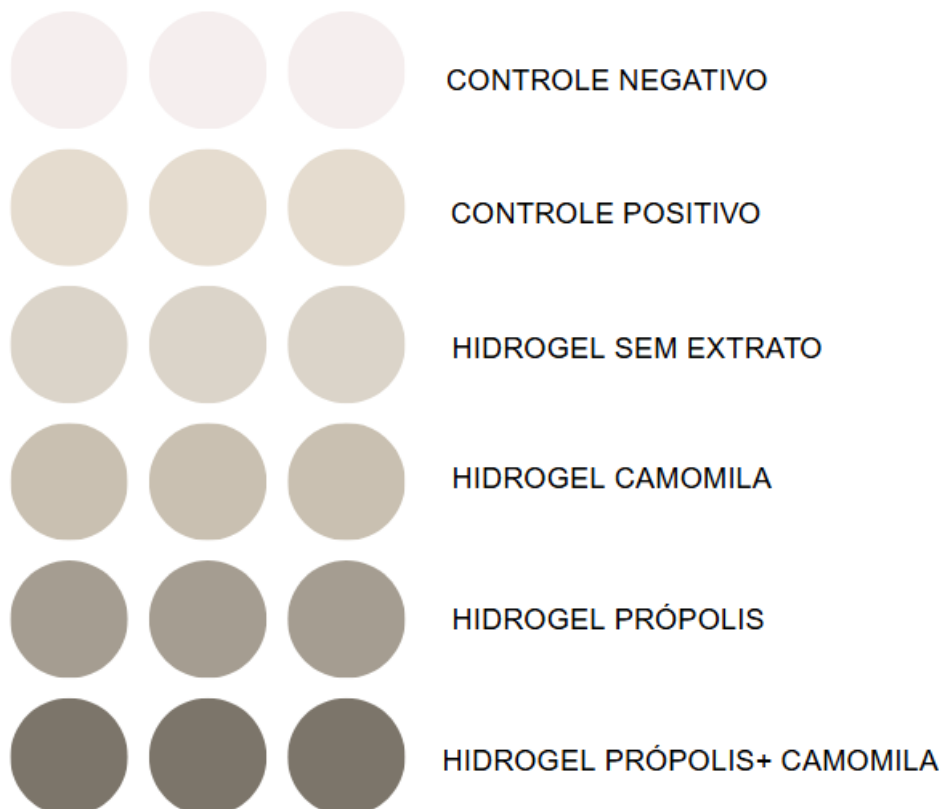
A estabilidade do hidrogel foi avaliada através de alguns dos parâmetros presentes no Formulário Nacional de Farmacopeia Brasileira, 7ª edição (2024), esses parâmetros de classificação de estabilidade são: física (aparência, uniformidade e integridade), utilizando o parâmetro visual; química (pH), avaliada por meio de fita de medição de pH; microbiológica (estéril ou resiste ao crescimento microbiano). A estabilidade foi conduzida a partir de parâmetros estabelecidos por Li *et al.*, (2023) e Pagano *et al.*, (2021). Os hidrogéis foram armazenados nas temperaturas de 8°C e 25°C, e no dia 0 e com 60 dias, estes foram retirados do armazenamento para quantificação dos compostos fenólicos.

### 2.2.4 Caracterização antimicrobiana do hidrogel

A eficácia da atividade antibacteriana do hidrogel foi avaliada com base no método de disco-difusão seguindo as recomendações do CLSI (2015), com adaptações. Inicialmente obteve-se um inóculo de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 por meio da suspensão de colônias bacterianas em solução salina (0,85%) (m/v), em seguida realizou-se o ajuste da absorbância entre 0,08 a 0,10 com leitura em 625 nm no espectrofotômetro. Os discos foram cortados em círculos de aproximadamente 6 mm.

Posteriormente, realizou-se o plaqueamento de 100 µL de suspensão bacteriana em placas de Petri contendo ágar Müller Hinton, sendo aplicada a técnica de espalhamento para formação de tapete microbiano. Em seguida, foram adicionadas as amostras de acordo com o desenho experimental (Figura 1).

**Figura 1:** Desenho experimental de teste antibacteriano.



Considerou-se controle negativo as placas contendo apenas meio de cultura ágar Müller Hinton e controle positivo as placas contendo inóculo bacteriano. As placas foram incubadas a 37°C em estufa bacteriológica para avaliação de crescimento após 24 e 48 horas.

### 2.2.5 Análise de dados

O desenvolvimento experimental se deu pela utilização do *software Minitab* (versão gratuita) para estabelecer um ensaio fatorial multinível. Ademais, os dados foram analisados estatisticamente utilizando o programa *software Prism* disponível na versão de acesso gratuito em: <<https://www.graphpad.com/features>>, com análise de variância One-Way Anova e pós-teste de Tukey e Bonferroni, a descrição de dados foi realizada por meio de média, e desvio-padrão.

## 3. RESULTADOS

### 3.1 Desenvolvimento do hidrogel

A avaliação das formulações do hidrogel ocorreu por meio de análise visual do aspecto, considerando a textura, formação de grumos, viscosidade e firmeza. Sendo assim, das 12 formulações testadas a 5, 6 e 8 apresentaram resultado próximo do ideal para o experimento, sendo ajustada para a formulação utilizada (Tabela 3).

**Tabela 3:** Formulações utilizadas no desenvolvimento do hidrogel composto por extrato de camomila e própolis.

Alginato de Sódio (%)	Goma (%)	Água destilada (mL)	Extrato de camomila (%)	Extrato de Própolis (%)
0,75	0,5	20	-	-
0,75	0,5	20	5,0	-
0,75	0,5	20	-	1,5
0,75	0,5	20	5,0	1,5

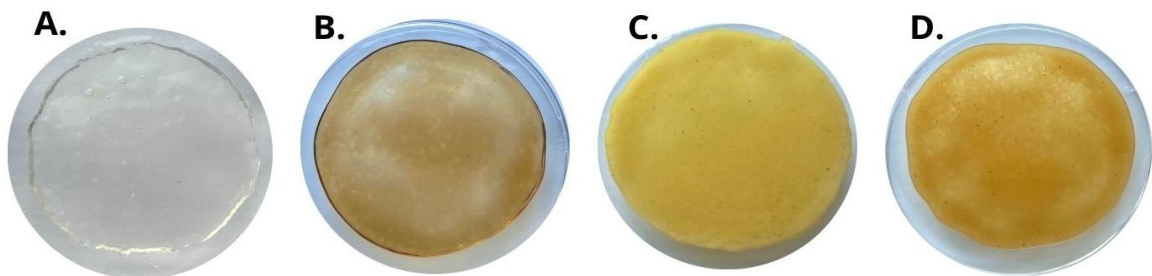
Os hidrogéis são materiais capazes de absorver e reter grandes quantidades de água, mantendo sua estrutura física (Agredo *et al.*, 2025). Além disso, possuem características como: biodegradabilidade, biocompatibilidade, hidrofiliabilidade, viscoelasticidade e maciez. Sua estrutura permite que responda a vários estímulos, o que adiciona versatilidade às suas aplicações (Siepmann, Oliveira e Rathbone, 2011).

A adição de alginato de sódio à formulação permite maior polimerização e aspecto homogêneo, além de possuir propriedades de gelificação (Pagano *et al.*, 2021). Hidrogéis formulados com alginato de sódio são amplamente utilizados como curativos interativos devido à sua elevada capacidade de absorção de exsudato, manutenção do ambiente úmido e potencial de minimizar a proliferação bacteriana. (Saarai, 2012).

De acordo com os estudos os hidrogéis de alginato são recomendados principalmente para feridas que apresentam exsudação moderada a alta e necessitam de controle de umidade, proteção e estímulo à cicatrização (Nazeri, 2015).

A goma xantana possui excelente solubilidade, compatibilidade, atua na estabilidade sendo utilizada em baixas concentrações. (Gao *et al.*, 2024). A reticulação, por meio do carbonato de cálcio, proporciona a formação de ligações químicas entre cadeias poliméricas, criando uma estrutura de rede tridimensional. Essa rede melhora as propriedades mecânicas, estabilidade e outras características desejáveis do material polimérico (Agredo *et al.*, 2025). Ademais, o processo de maceração dos componentes utilizados, contribui para uma formulação uniforme. (Figura 2)

**Figura 2:** Hidrogéis otimizados com e sem extrato

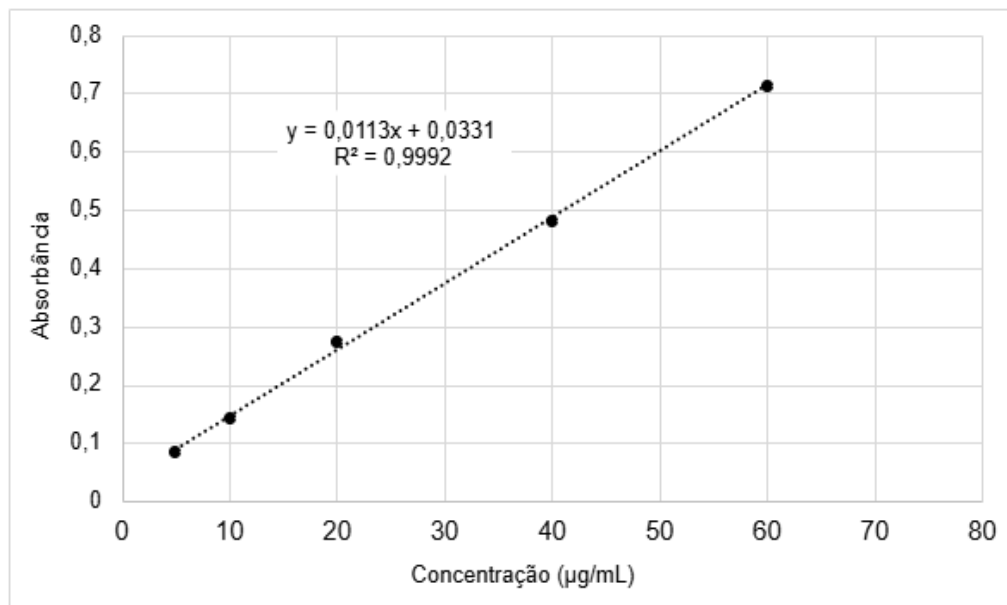


Em que: A- Hidrogel sem adição de extratos; B- Hidrogel com extrato de camomila 5,0%; C- Hidrogel com extrato de própolis 1,5%; D- Hidrogel com extrato de camomila 5,0% e própolis 1,5%.

### 3.2 Determinação de compostos fenólicos e teor de recuperação

A quantificação de compostos fenólicos utilizando ácido gálico como padrão originou uma equação da reta:  $Y = 0,0113 X + 0,0331$  com coeficiente de correlação 0,9992. (Figura 3).

**Figura 3-** Curva analítica do padrão ácido gálico ( $\mu\text{g/mL}$ )



Com base na equação, realizou-se a determinação dos compostos fenólicos presentes nos extratos e hidrogéis (Tabela 4).

**Tabela 4-** Determinação dos compostos fenólicos presentes nos extratos e hidrogéis.

Amostra	Concentração de Compostos fenólicos ( $\mu\text{g/mL}$ )
Extrato de própolis	43936,00 $\mu\text{g/mL}$
Extrato de camomila	467,20 $\mu\text{g/mL}$
Hidrogel com extrato de camomila 5,0%	93,98 $\mu\text{g/mL}$
Hidrogel com extrato de camomila 5,0% e extrato de própolis 1,5%	3345,74 $\mu\text{g/mL}$
Hidrogel com extrato de própolis 1,5%	6327,09 $\mu\text{g/mL}$

A quantificação de compostos fenólicos apresentou variações quando comparado o extrato de própolis e camomila. O extrato etanólico de própolis apresentou 43936µg/mL de compostos fenólicos totais, correspondendo a aproximadamente 43,93 mg/ml, considera-se um valor elevado quando comparado ao estudo de Costa *et al.*, (2020) que avaliou o extrato etanólico de própolis verde quanto a presença de compostos fenólicos totais, obtendo o valor de 19,8 mg/mL. Cabe ressaltar que as variações nas concentrações de fenólicos totais ocorrem em função de diferentes fatores, tais como flora, região de coleta e método de extração (Park, Alencar e Aguiar, 2002; Bankova, 2005; Salgueiro e Catro, 2016).

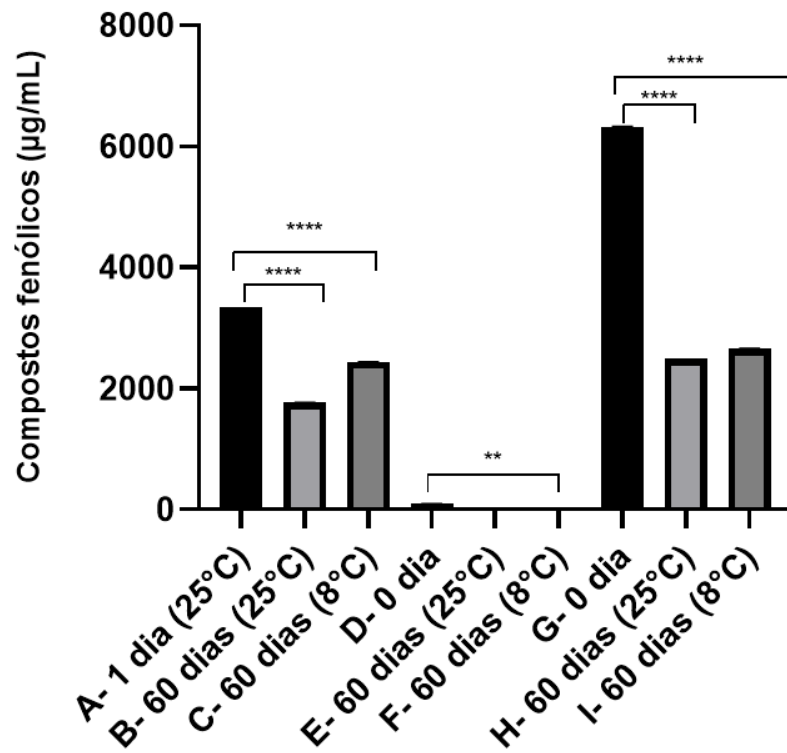
Pode-se observar que a incorporação dos extratos nos hidrogéis resultou na redução de concentrações fenólicas, como esperado devido a diluição. O hidrogel contendo extrato etanólico de própolis a (1,5%) apresentou 6327,09 µg/mL de compostos fenólicos totais, enquanto o hidrogel combinado com camomila (5,0%) e própolis (1,5%) apresentou 3345,74 µg/mL. Já o hidrogel contendo apenas camomila (5,0%) resultou em 93,98 µg/mL de compostos fenólicos totais, confirmando a baixa contribuição fenólica desse extrato isoladamente. A análise estatística reforça a discrepância na concentração de compostos quando comparados os extratos de própolis e camomila ( $p < 0,0001$ ) e hidrogéis contendo extrato de própolis quando comparado aos hidrogéis contendo extrato de camomila ( $p < 0,0005$ ).

As propriedades terapêuticas das plantas estão relacionadas à quantidade de compostos fenólicos. Nesse sentido, determinar as quantidades de compostos fenólicos durante o armazenamento e o processamento é importante na produção de produtos com alto potencial (Sanchez *et.*, *al* 2013).

A análise de teor de compostos foi realizada no 1° e no 60° dia de armazenamento. Nesse sentido, foi possível verificar diferentes concentrações obtidas ao final do período de armazenamento e teor. A temperatura de 8°C apresentou maior estabilidade, mantendo um teor elevado de compostos fenólicos em relação a temperatura de 25°C. Sabe-se que os compostos fenólicos são substâncias quimicamente instáveis e suscetíveis a degradação, sendo essa característica evidenciada devido a exposição a fatores ambientais, como luz, e temperatura elevada, que reduzem a bioatividade do extrato (Munin, 2011). A Figura 4 ilustra essa cinética de degradação, evidenciando

graficamente a diferença significativa entre a conservação das amostras refrigeradas versus aquelas mantidas em temperatura ambiente, onde a perda de compostos ativos foi acentuada ao final dos 60 dias.

**Figura 4:** Diferença estatística na concentração de compostos fenólicos obtidas no dia 1 e recuperados no dia 60 de armazenamento.



Em que: A- Hidrogel com extrato de camomila 5,0% e própolis 1,5%; B- Hidrogel com extrato de camomila 5,0% e própolis 1,5% (25° C); C - Hidrogel com extrato de camomila 5,0% e própolis 1,5% (8° C); D- Hidrogel com extrato de camomila 5,0%; E- Hidrogel com extrato de camomila 5,0% (25° C); F- Hidrogel com extrato de camomila 5,0% (8° C); G- Hidrogel com extrato de própolis 1,5%; H- Hidrogel com extrato de própolis 1,5% (25° C); I- Hidrogel com extrato de própolis 1,5% (8° C);

\*\*diferença significativa com  $p < 0.002$  \*\*\*\*  $p < 0.0001$ , ns= não significativo

A análise demonstrou que após 60 dias, os hidrogéis apresentaram alterações estatisticamente significativas no teor de compostos fenólicos quando comparados aos valores iniciais. As formulações contendo extrato de camomila e própolis apresentaram significância elevada ( $p < 0,0001$ ), o que indica uma mudança consistente entre os tempos e temperaturas analisados. Os hidrogéis com apenas camomila também apresentaram

diferença significativa ( $p < 0,002$ ), evidenciando que o armazenamento afetou o teor desses compostos. Já os hidrogéis com própolis isolado apresentaram significância muito alta ( $p < 0,0001$ ), reforçando a influência da temperatura e do tempo de armazenamento. A análise do teor de compostos fenólicos evidenciou variações em função das condições de armazenamento (Tabela 5).

**Tabela 5-** Teor de recuperação de compostos fenólicos.

<b>Amostra</b>	<b>Teor de compostos % 60° dia - 25° C</b>	<b>Teor de compostos % 60° dia - 8 C</b>
<b>Hidrogel com extrato de camomila e própolis</b>	52,85	72,79
<b>Hidrogel com extrato de camomila</b>	17,15	23,03
<b>Hidrogel com extrato de própolis</b>	39,38	42,03

Observou-se que a temperatura exerceu influência direta na concentração de compostos fenólicos, sendo que as amostras mantidas sob refrigeração a 8 °C apresentaram maior estabilidade e conservaram concentrações mais elevadas de compostos fenólicos em comparação àquelas armazenadas à temperatura ambiente (25 °C). Esse comportamento pode ser atribuído à maior suscetibilidade dos compostos fenólicos à degradação térmica. Resultados semelhantes foram observados por Cabral *et al.*, (2018) e Quintão *et al.*, (2016), que relataram diferentes padrões de degradação de compostos fenólicos sob influência da temperatura, reforçando a importância do controle térmico no armazenamento de formulações contendo tais compostos bioativos. Verificou-se uma escassez de estudos que explorem de forma detalhada a utilização de própolis e camomila em associação, bem como seu comportamento em hidrogéis. Faz-se necessário acompanhar por tempo mais prolongado a fim de avaliar as concentrações de compostos fenólicos e se necessário, realizar ajustes na formulação.

### 3.3 Estabilidade do hidrogel

A análise de estabilidade dos hidrogéis foi estabelecida por meio da avaliação de vários parâmetros, dentre eles: física, química e microbiológica dos hidrogéis com e sem adição de extratos foi realizada em duas etapas, sendo elas: inicial (1° dia) e final (60° dia), os resultados obtidos estão demonstrados nas Tabelas 6 e 7.

**Tabela 6-** Análise inicial e final (física e química) das formulações de hidrogéis a 25°C e a 8°C.

<b>Análise</b>	<b>Análise inicial 25°C (1° dia)</b>	<b>Análise final em 25°C (60° dia)</b>	<b>Análise final em 8°C (60° dia)</b>
Física - HSAE	Uniforme; homogênea; consistente; firme.	Uniforme; homogênea; consistente; firme;	Uniforme; homogênea; consistente; firme;
Física - HEC	Uniforme; homogênea; consistente; firme.	Uniforme; homogênea; consistente; firme.	Uniforme; homogênea; consistente; firme.
Física - HEP	Uniforme; homogênea; consistente; firme.	Uniforme; homogênea; consistente; firme.	Uniforme; homogênea; consistente; firme.
Física - HEP e HEC	Uniforme; homogênea; consistente; firme.	Uniforme; homogênea; consistente; firme.	Uniforme; homogênea; consistente; firme.
Química - HSAE	pH 6,5	pH 6	pH 6
Química - HEC	pH 6,5	pH 5	pH 5
Química - HEP	pH 6,5	pH 4	pH 4
Química - HEP e HEC	pH 6,5	pH 4	pH 4

Em que: HSAE: Hidrogel Sem adição de extratos; HEC: Hidrogel com extrato de camomila 5,0%; HEP: Hidrogel com extrato de própolis 1,5%; HEP 1,5% e HEC 5,0%: Extrato de própolis 1,5% e extrato de camomila 5,0%.

Na análise morfológica inicial, foi possível observar que todas as formulações de hidrogéis apresentaram uniformidade, consistência, firmeza e homogeneidade, tanto nas formulações com e sem adição de extrato. No entanto, foi possível observar alteração na coloração devido a adição dos extratos. Na análise morfológica final, os resultados permaneceram os mesmos em relação a uniformidade, consistência, firmeza e homogeneidade, foi observado que os hidrogéis em temperatura ambiente e os quais foram armazenados na geladeira a 8°C não perderam a integridade após 60 dias. Esses resultados corroboram com os estudos realizados por Vieira (2024), no qual as formulações de hidrogéis de própolis (verde, marrom e preta) também apresentaram boa integridade, firmeza, coesão e resistência nos testes realizados.

A análise química inicial apresentou resultado igualmente para todas as formulações de hidrogéis, sendo que o pH ficou em 6,5. Já na análise química final foi observado uma acidificação das formulações se comparado com a primeira análise, sendo a formulação de hidrogel sem extrato que apresentou pH 6, a formulação com extrato de camomila demonstrou pH de 5 e as demais formulações com adição de extrato de própolis apresentaram pH de 4. Tanto os hidrogéis armazenados em temperatura ambiente quanto os que foram armazenados a 8°C apresentaram pH iguais na última avaliação. Estudos anteriores relacionados a análise de pH relacionada a compostos fenólicos demonstram que a principal razão por trás da degradação dos compostos fenólicos foi a oxidação e a hidrólise (Kotsiou, 2016). Além disso, hidrogéis formulados ficaram em contato com uma solução de carbonato de sódio para reticulação, essa solução apresentou pH de 5, o que caracteriza um pH ácido. Estudos de Cacuro & Waldman (2018) demonstram que os hidrogéis de alginato são sensíveis às variações de pH em que estão submetidos, dessa forma o pH final do hidrogel pode variar dependendo do meio ao qual for submetido após formulação.

Levando em consideração que a pele é uma barreira mecânica, imunológica, complexa e que o pH cutâneo normal deve estar entre 4 e 7, dependendo da região do corpo (Lambers, *et al.*, 2006), os hidrogéis formulados apresentam pH muito semelhante ao da pele.

**Tabela 7-** Análise microbiológica das formulações de hidrogéis desenvolvidas a 25°C.

<b>Análise</b>	<b>Análise inicial 25°C (1° dia)</b>
Microbiológica - HSAE	Sem inibição
Microbiológica - HEC	Sem inibição
Microbiológica - HEP	Com inibição
Microbiológica - HEP e HEC	Com inibição

Em que: HSAE: Hidrogel Sem adição de extratos; HEC: Hidrogel com extrato de camomila 5,0%; HEP: Hidrogel com extrato de própolis 1,5%; HEP 1,5% e HEC 5,0%: Extrato de própolis 1,5% e extrato de camomila 5,0%.

Na análise microbiológica foi possível observar que os hidrogéis sem extratos e aqueles contendo apenas camomila não apresentaram inibição frente à cepa testada. Segundo Carvalho et al. (2014), a ausência de atividade antimicrobiana da camomila contra *S. aureus* não significa falta de potencial, pois há variação na sensibilidade de cada extrato, influenciada por fatores como concentração e método de extração.

Em contraste, os hidrogéis contendo extrato de própolis, isolado ou associado à camomila, apresentaram halos de inibição, evidenciando ação antibacteriana. Esse achado está de acordo com Ferreira et al. (2024), que relatam que o própolis possui forte atividade antimicrobiana devido à presença de compostos fenólicos bioativos. Assim, a eficácia observada reforça o potencial do extrato de própolis como agente antibacteriano em curativos à base de hidrogel.

### 3.5 Caracterização antimicrobiana do hidrogel

A análise inibitória dos hidrogéis frente a cepa bacteriana *S. aureus* ATCC 25923 foram avaliadas no período de 24 e 48 horas (Tabela 8).

**Tabela 8-** Halo de inibição de ensaio antibacteriano dos hidrogéis e extratos.

<b>Parâmetro analisado</b>	<b>Halo de inibição com 24 horas (mm)</b>	<b>Halo de inibição com 48 horas (mm)</b>
<b>Hidrogel sem adição de extrato</b>	0,00	0,00
<b>Hidrogel com extrato de camomila 5,0%</b>	0,00	0,00
<b>Hidrogel com extrato de própolis 1,5%</b>	12,5± 0,5	14,5± 0,5
<b>Hidrogel com extrato de própolis 1,5% e camomila 5,0%</b>	12,5± 0,0	14,5± 0,0
<b>Extrato de própolis bruto</b>	23± 1	24± 1
<b>Extrato de camomila bruto</b>	0,00	0,00
<b>Extrato de própolis 1,5%</b>	12 ± 0,0	13 ± 0,0
<b>Extrato de camomila 5,0%</b>	0,00	0,00
<b>Extrato de própolis 1,5% e Extrato de camomila 5,0%</b>	11± 1	12± 1

Percebe-se atividade inibitória nos hidrogéis com presença de extrato etanólico de própolis, sendo que o hidrogel com própolis a 1,5% apresentou halo de 12,5 mm no tempo 24 horas e 14,5 mm no tempo 48 horas, no entanto, o hidrogel com associação de extrato de própolis e extrato de camomila não apresentou aumento significativo no halo de inibição em relação ao anterior. Em relação ao hidrogel contendo somente extrato glicólico de camomila não houve inibição.

A análise estatística não evidenciou variação significativa no crescimento do halo de inibição quando comparado o tempo de 24 horas com o tempo de 48 horas no mesmo grupo de análise. Em relação a análise comparativa entre os grupos obteve-se diferença altamente significativa ( $p < 0.0001$ ) quando comparados os grupos contendo extrato de

própolis e grupos contendo somente extrato de camomila, reforçando a atividade antibacteriana oriunda do extrato de própolis.

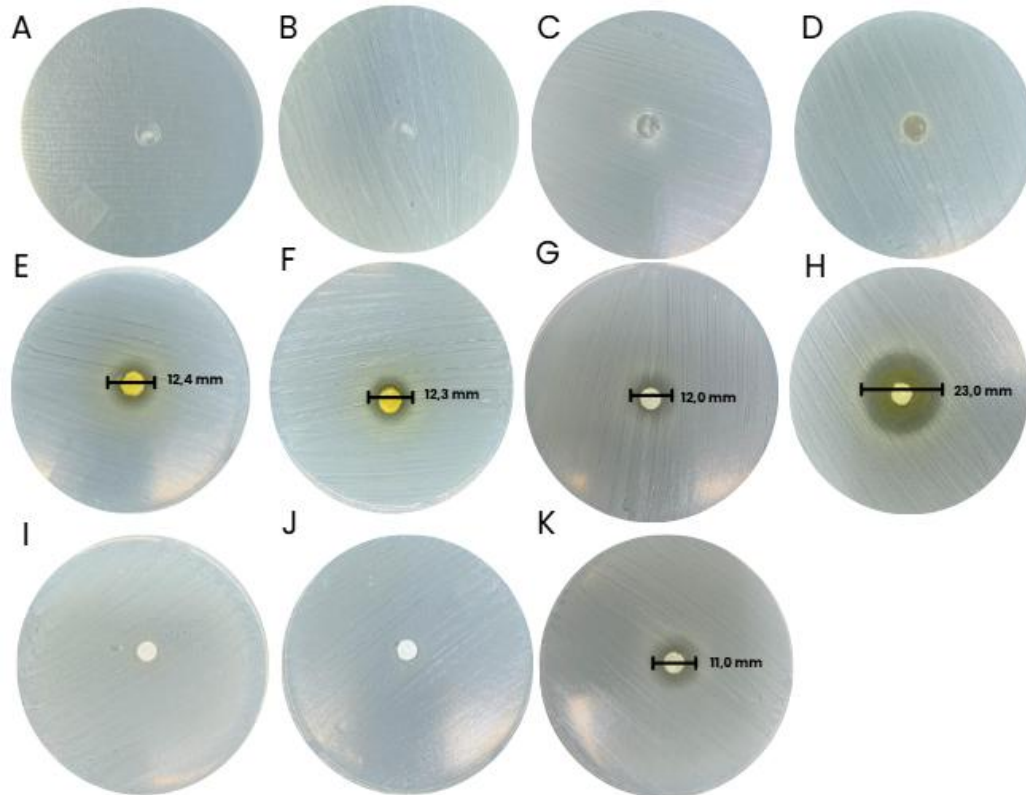
Os resultados obtidos corroboram com o estudo realizados por Ferreira *et al.*, (2024), que avaliou o extrato de própolis e hidrogéis contendo extrato em concentrações entre 1,5% e 2,5%, sendo que ambas foram capazes de inibir o crescimento bacteriano. Nesse sentido, os resultados comprovaram o potencial antibacteriano do extrato de própolis, e que mesmo quando incorporada à matriz de hidrogel, sua atividade foi mantida.

No presente estudo, as amostras contendo somente extrato de camomila (*Matricaria chamomilla*) não apresentaram halo de inibição frente à cepa de *S. aureus* (halo de 0,00 mm), resultados que divergem dos achados de Alkuraishy *et al.*, (2015), nos quais o extrato etanólico de *Matricaria chamomilla* demonstrou atividade antibacteriana expressiva, com halo de 23,00 mm frente ao mesmo microrganismo. Ademais, O mencionado estudo estabeleceu a Concentração Inibitória Mínima (MIC) em 16 mg/mL, valor superior ao empregado na presente análise. Essa discrepância pode ser atribuída a fatores como a concentração empregada e ao tipo de solvente utilizado na extração. O presente estudo utilizou o extrato glicólico de camomila e o extrato etanólico de própolis. Extratos alcoólicos tendem a apresentar maior teor de compostos fenólicos e flavonoides, responsáveis pela ação antimicrobiana, enquanto os extratos glicólicos apresentam menor capacidade de extração desses compostos (Haghi *et al.*, 2012).

Dessa forma, a ausência de atividade antibacteriana observada pode estar relacionada à menor disponibilidade de compostos ativos no extrato glicólico, decorrente tanto da menor concentração quanto da menor eficiência do solvente em solubilizar substâncias com potencial antimicrobiano.

Já no tempo de 48 horas foi possível observar aumento no diâmetro do halo de inibição, devido ao maior tempo de exposição, sugerindo que a matriz polimérica do hidrogel atua como um sistema de liberação controlada, permitindo que os compostos sejam difundidos de forma progressiva para o meio de cultura, o que pode intensificar a atividade antimicrobiana ao longo do tempo (Figura 5).

**Figura 5-** Halos de inibição no experimento disco-difusão frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.



Em que: A: Controle negativo; B: Controle positivo; C: Hidrogel sem adição de extratos; D: Hidrogel com extrato de camomila 5,0 %; E: Hidrogel com extrato de camomila 5,0% e própolis 1,5%; F: Hidrogel com extrato de própolis 1,5%; G: Extrato de própolis 1,5%; H: Extrato de própolis bruto; I; Extrato de camomila 5,0%; J; Extrato de camomila bruto; K: Extrato de própolis 1,5% e extrato de camomila 5,0%

Os resultados obtidos neste estudo demonstram que o hidrogel contendo extrato etanólico de própolis apresentou atividade antimicrobiana frente à cepa padrão *S. aureus* (ATCC 25923), evidenciada pela formação de halos de inibição nos ensaios realizados aos 24 e 48 horas. Em contrapartida, não foram observadas zonas de inibição significativas nos hidrogéis contendo extrato glicólico de camomila isoladamente. Esses achados corroboram com estudos realizados por Pereira *et al.*, (2022) que avaliou a eficácia antimicrobiana do extrato de própolis quando incorporado a uma matriz polimérica, sendo que quando utilizado nas concentrações 1%, 2% e 4% apresentaram halos de inibição de 9, 12 e 14 mm, respectivamente.

O aumento do halo de inibição após 48 horas sugere que a estrutura do hidrogel atua como um sistema de liberação prolongada de compostos bioativos, favorecendo a manutenção da atividade antimicrobiana ao longo do tempo. Resultados semelhantes foram obtidos por Silva *et al.*, (2020), que desenvolveram hidrogéis poliméricos à base de carboximetilcelulose de sódio (NaCMC) incorporados com própolis brasileiro, evidenciando uma liberação gradual e eficaz contra *S. aureus*. Essa liberação sustentada é especialmente desejável em aplicações tópicas, como no tratamento de feridas e queimaduras, onde é necessário inibir a proliferação bacteriana de forma contínua (Rodríguez-Acosta *et al.*, 2021).

Embora a camomila (*Matricaria chamomilla*) seja reconhecida por suas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e calmantes, os resultados obtidos no presente estudo indicaram ausência de atividade antibacteriana significativa contra *S. aureus*. Essa limitação pode estar relacionada à baixa concentração do extrato, considerando a utilização da porcentagem de 5,0%. Estudos anteriores relatam que a MIC do extrato metanólico de camomila contra *S. aureus* varia entre 12,5 e 50 mg/mL (Sah *et al.*, 2022). Além disso, a mesma pesquisa mostrou que concentrações entre 1,6 e 100 mg/mL foram eficazes na inibição de biofilmes bacterianos, o que evidencia o potencial terapêutico da planta, embora sua eficácia dependa da via de extração, da cepa bacteriana e da formulação utilizada.

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O presente estudo desenvolveu um hidrogel contendo extrato de própolis e camomila, visando avaliar seu potencial antibacteriano frente a cepa de *S. aureus*. A quantificação de compostos fenólicos demonstrou que o extrato de própolis possui maior concentração de compostos fenólicos quando comparado ao extrato glicólico de camomila, demonstrando, portanto, maior potencial antibacteriano. Quanto à estabilidade, os hidrogéis apresentaram características físicas satisfatórias durante o armazenamento, sem modificação de consistência, firmeza ou uniformidade. A análise química evidenciou alteração no pH, porém mantendo-se na faixa compatível com a pele humana, reforçando o potencial de utilização tópica. Ademais, a análise de teor de

compostos fenólicos demonstrou maior estabilidade quando mantida em refrigeração, indicando o controle de temperatura como fator para prolongar o teor de compostos fenólicos na formulação. Diante disso, pode-se concluir que o hidrogel desenvolvido é promissor como alternativa no tratamento para feridas, devido à sua elevada capacidade de absorção de exsudato, manutenção do ambiente úmido e potencial de minimizar a proliferação bacteriana. No entanto, novos estudos são necessários para avaliar seu efeito, sua interação no processo de cicatrização e seu comportamento em contato com a pele.

## REFERÊNCIAS

- AGREDO, P., et al. Effect of pH on the Emergent Viscoelastic Properties of Cationic Phenylalanine-Derived Supramolecular Hydrogels. **Gels**, v. 11, n. 877, 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2310-2861/11/11/877>. Acesso em: 13 Nov. 2025.
- ALKURASHY, H. M., et al. In vitro Assessment of the Antibacterial Activity of Matricaria chamomile Alcoholic Extract against Pathogenic Bacterial Strains. **British Microbiology Research Journal**, v. 7, n. 2, p. 55-61, 2015. Disponível em: <https://journalmrji.com/index.php/MRJI/article/view/594>. Acesso em: 15 Set. 2025.
- ANDERSON, K.; Hamm, R. L. Factors That Impair Wound Healing. **J Am Coll Clin Wound Spec**. V. 24, n. 4, p. 84-91, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26199879/>. Acesso em: 12 Out. 2024
- BANKOVA, V. Chemical diversity of propolis and the problem of standardization. **Journal of Ethnopharmacology**, Volume 100, v.1-2, n. 22, p. 114-117, 2005. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874105003223>. Acesso em: 19 Ago. 2025.
- BIONDO-SIMÕES, M. L. P., *et al.* O processo de cicatrização influenciado pelo hipotireoidismo e pelo envelhecimento: estudo da cicatrização da parede abdominal, em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 20, n. 1, p. 120-128, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/acb/a/vxrLPFHN5pTJtMp7vvgf5rLF/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 28 Out.2024
- BLAINSKI, A.; LOPESE, G. C.; MELLO, J. C. P. D. Aplicação e análise do método de Folin-Ciocalteu para a determinação do teor fenólico total de *Limonium brasiliense* L. **Molecules**, v. 18, p. 6852-6865, 2013. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/18/6/6852>. Acesso em: 08 Dez 2025.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. 7. ed. Brasília: ANVISA, 2024. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>. Acesso em: 20 Jul. 2025.
- CABRAL, B. R. P. et al. Improving stability of antioxidant compounds from *Plinia cauliflora* (jabuticaba) fruit peel extract by encapsulation in chitosan microparticles. **Journal of Food Engineering**, [s.l.], v. 238, p. 195- 201, 2018.
- CACURO, T. A.; W, W. R. Alginato e seu uso como polímero sensível a pH. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 5, p. 1607–1617, 2018. Disponível em: <https://s3.saeast-1.amazonaws.com/static.sites.s bq.org.br/rvq.s bq.org.br/pdf/v10n5a32.pdf> Acesso em: 9 Set 2025.

CARVALHO, A. F. et al. Avaliação da atividade antibacteriana de extratos etanólico e de ciclohexano a partir das flores de camomila (*Matricaria chamomilla* L.). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 3, p. 521-526, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/t86sqdQ45CCfrHpwwZ9zF3Q/?lang=pt>. Acesso em: 09 Dez. 2025.

CARVALHO, L. A. N.; CARNEIRO, M. L. B. Úlcera Do Pé Diabético (UDP) No Diabetes Mellitus 2: Uma Abordagem Molecular. **Revista HEGEMONIA**, n. 27, p. 291-320, 2019. Disponível em: <https://revistahegemonia.emnuvens.com.br/hegemonia/article/view/290/235>. Acesso em: 28 Out. 2024.

CLSI. Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria. **CLSI guideline**, 3rd ed., Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.

Cosme, P.; Rodríguez, A.B.; Espino, J.; Garrido, M. Fenólicos Vegetais: Biodisponibilidade como um determinante-chave de seus potenciais aplicações para promover a saúde. **Antioxidantes** 2020, 9, 1263

COSTA, D. J. L. Otimização da extração de própolis em solução aquosa e caracterização do extrato. 2020. 81 f. **Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto**. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2020. Disponível em: [https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59138/tde-10082021-104651/publico/DenisJansen\\_resumida.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/59/59138/tde-10082021-104651/publico/DenisJansen_resumida.pdf). Acesso em: 9 Set. 2025.

Chuang, S.-Y.; Lin, Y.-K.; Lin, C.-F.; Wang, P.-W.; Chen, E.-L.; Fang, J.-Y. Elucidando a Entrega Cutânea de Agliconas e Flavonoides de Glicosídeos: Como as Estruturas Afetam a Absorção Cutânea. **Nutrients** 2017, 9, 1304.

DWIVEDI, D., et al. Evaluation of wound healing, antimicrobial and antioxidant potential of *Pongamia pinnata* in wistar rats. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 7, n. 1, p. 79-85, 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411015001182>. Acesso em: 05 Set. 2024.

EL-KERSH, D. M., et al. In vitro and in vivo burn healing study of standardized propolis: Unveiling its antibacterial, antioxidant and anti-inflammatory actions in relation to its phytochemical profiling. **Plos One**, v. 19, n. 5, p. 1-28, 2024. Disponível em: <file:///C:/Users/crist/Downloads/journal.pone.0302795.pdf>. Acesso em: 14 Jul. 2025.

FERREIRA L., et al. Hydrogel Containing Propolis: Physical Characterization and Evaluation of Biological Activities for Potential Use in the Treatment of Skin Lesions. **Produtos farmacêuticos (Basileia)**. 2024; 17(10):1400. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39459039/>. Acesso em: 18 Jul. 2025.

GAO, L. Fabrication of novel polysaccharides and glycerol monolaurate based camellia oil composite oleogel: Application in wound healing promotion. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 281, n. 1, p. 136-239, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014181302407048X>. Acesso em: 12 Nov. 2025.

GONZÁLEZ- MONTIEL, L., et al. Compostos bioativos, atividade antioxidante e antimicrobiana de extratos de própolis durante a digestão in vitro. **Appl. Sci**, vol. 12, p. 7892, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/12/15/7892>. Acesso em: 14 Abr. 2025.

GUGLEVA, V. *et al.* Dermal Drug Delivery of Phytochemicals with Phenolic Structure via Lipid-Based Nanotechnologies. **Pharmaceuticals**, v. 14, n. 9, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/9/837>. Acesso em: 08 Dez. 2025.

HADARI, H., et al. Eradication of Mature Bacterial Biofilms with Concurrent Improvement in Chronic Wound Healing Using Silver Nanoparticle Hydrogel Treatment. **Biomedicines**, v. 9, n. 9, p. 1-20, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9059/9/9/1182>. Acesso em: 11 Set. 2024.

HAGHI, G., et al. Analysis of phenolic compounds in Matricaria chamomilla and its extracts by UPLC-UV. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 9, n. 1, p. 31-37, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25598797/>. Acesso em: 10 Nov. 2025.

IBRAHIM, N. I., et al. Wound Healing Properties of Selected Natural Products. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 2360, p. 1-23, 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1660-4601/15/11/2360>. Acesso em: 04 Set. 2024.

KOTSIUO, K.; Tasioula-Margari, M. Monitorando os compostos fenólicos dos azeites extra-virgens gregos durante o armazenamento. **Química Alimentar**. 2016, 200, 255–262.

KOEHLER, J. *et al.* Hydrogel wound dressings for bioactive treatment of acute and chronic wounds. **European Polymer Journal**, v. 100, 2018. Disponível em: Hydrogel Wound Dressings for Bioactive Treatment of Acute and Chronic Wounds | Request PDF. Acesso em: 02 Nov. 2024.

LAMBERS, H. et al. O pH da superfície natural da pele é, em média, inferior a 5, o que é benéfico para a sua flora residente. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 28, p. 359-370, 2006. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1467-2494.2006.00344.x>. Acesso em: 08 Dez. 2025.

LATIMER, G. W. 51.17.01 AOAC Official Method 2017.13 Total Phenolic Content in Extracts: Folin-C (Folin and Ciocalteu) Colorimetric Method. **Official Methods of Analysis of AOAC INTERNATIONAL**, v. 22, p. 51-67, 2023. Disponível em: <https://academic.oup.com/aoac-publications/book/45491/chapter-abstract/445562270?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 08 Dez. 2025.

LIU, W., et al. Synthetic Polymeric Antibacterial Hydrogel for Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus- Infected Wound Healing: Nanoantimicrobial Self-Assembly, Drug- and Cytokine-Free Strategy. **ACS Publications**, v. 14, n. 10, p. 12263-12264, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32946218/>. Acesso em 11 Set. 2024.

MALHEIROS, F. B. M.; GARCIA, A. C.; SOUZA, L. M. A.; SILVA, C. A. Efeito cicatrizante do extrato fluido da Chamomilla recutita (L.) Rauschert em fórmulas magistrais semi sólidas aplicadas em lesões cutâneas de ratos. **ConScientiae Saúde**, [S. l.], v. 10, n. 3, p. 425–432, 2011. Disponível em: <https://periodicos.uninove.br/saude/article/view/2541>. Acesso em: 19 jun. 2025.

MANGINSTAR, C. O., et al. Efeitos anti-inflamatórios e antimicrobianos duplos do própolis de abelhas sem ferrão em queimaduras de segundo grau. **Narra J**, v. 5, n. 1, 2025 .Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/881786/3.pdf>. Acesso em: 20 Jul. 2025.

Naik, A.; Kalia, Y.N.; Guy, R.H. Administração transdérmica de medicamentos: Superando a função de barreira da pele. **Ciência Farmácica Technol. Hoje** **2000**, 3, 318–326

Nazeri S., Ardakani E.M., Babavalian H., Latifi A.M. Avaliação da Eficácia do Hirogel de alginato à base de mel na cicatrização de feridas em um modelo de camundongo de rato. **J. Appl. Biotechnol.** 2015; 2:293–297.

MENSAH, A., et al. Treatment of Periodontal Infections, the Possible Role of Hydrogels as Antibiotic Drug-Delivery Systems. **Antibiotics**, v.12, n. 6, p. 1073, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/6/1073>. Acesso em: 10 Set. 2024.

MORICZ, A. M., et al. Applicability of Preparative Overpressured Layer Chromatography and Direct Bioautography in Search of Antibacterial Chamomile Compounds. **Journal of AOAC INTERNATIONAL**, v. 106, n. 6, p. 1431, 2013. Disponível em: <https://academic.oup.com/jaoac>. Acesso em: 11 Set. 2024.

MUHLSTADT, M.; THOMÉ, C.; KUNTE, C. Rapid wound healing of scalp wounds devoid of periosteum with milling of the outer table and split-thickness skin grafting. **Oxford Academic**, v. 167, n. 2, p. 227–228, 2012. Disponível em: <https://academic.oup.com/bjd/article-abstract/167/2/343/6614183?redirectedFrom=fulltext&login=false>. Acesso em: 04 Set. 2024.

MUNIN, Aude; EDWARDS-LÉVY, Florence. Encapsulation of natural polyphenolic compounds; a review. *Pharmaceutics*, Basel, v. 3, n. 4, p. 793-829, dez. 2011.

NIKOLOUD, M., et al. Infecções do pé diabético: atualização sobre o manejo. **Curr Infect Dis Rep.** v. 20, p. 1–11, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30069605/>. Acesso em: 20 Mai. 2025.

OLIVEIRA, M., et al. Hidrogel biocompatível à base de Aloe vera antibacteriano para uso em aplicações dermatológicas. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 24, p. 3893, 2023. Disponível em: Antibacterial Aloe vera Based Biocompatible Hydrogel for Use in Dermatological Applications. Acesso em: 9 Set. 2025.

OLUWOLE D. O., et al. Antibiotics-Free Compounds for Chronic Wound Healing. **Pharmaceutics**. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631606/>. Acesso em: 02 Nov. 2024.

OTSUKA, T.; KAN, H. M. & LAURENCIN, C. T. Abordagens de Engenharia Regenerativa para Regeneração da Pele Sem Cicatrizes. **Regen. Eng. Transl. Med.** v. 8, p. 225–247 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40883-021-00229-8>. Acesso em: 11 Set. 2024.

PAGANO, C., et al. Development and Characterization of Xanthan Gum and Alginate Based Bioadhesive Film for Pycnogenol Topical Use in Wound Treatment. **Pharmaceutics**, v. 13 n. 3, p. 1-17. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030324>. Acesso em: 01 de Set. 2025

PARK, Y. K.; ALENCAR, S. M.; AGUIAR, C. L. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 9, p. 2502–2506, 2002. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf011432b?utm>. Acesso em: 01 Set. 2025

QUINTÃO, T. S. C. **Universidade de Brasília**, Brasília, 2016. Disponível em: [https://bdm.unb.br/bitstream/10483/19306/1/2016\\_TatyanedeSouzaCardosoQuintao.pdf](https://bdm.unb.br/bitstream/10483/19306/1/2016_TatyanedeSouzaCardosoQuintao.pdf). Acesso em: 20 Mai. 2025.

RODRÍGUEZ-ACOSTA, H., *et al.* Chronic wound healing by controlled release of chitosan hydrogels loaded with silver nanoparticles and calendula extract. **Journal of Tissue Viability**, v. 31, n. 1, p.173-179, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774393/>. Acesso em: 15 Mai. 2025

ROSA, C., et al. Potencial cicatrizante da própolis em feridas de pele comprovado por estudos clínicos. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1143, 2022. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ape/a/FvCrphqjwS67zY5LvsWktSP/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 25 Mai. 2025.

RUH, A. C., et al. Inflamação: entre a regeneração e a cicatrização. **Publicatio UEPG Biológicas e da Saúde**, v. 19, n. 1, p. 11-19, 2013. Disponível em: <https://revistas.uepg.br/index.php/biologica/issue/view/373>. Acesso em: 28 Out. 2024.

Saarai A., Sedlacek T., Kasparkova V., Kitano T., Saha P. Sobre a caracterização de hidrogéis à base de alginato de sódio/gelatina para curativos de feridas. **J. Appl. Polym. Sci.** 2012; 126:E79–E88

SAH, A., et al. A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. **Pharmaceuticals**, v. 19, n. 15, p. 1284, 2022. Disponível em: A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile - PubMed. Acesso em: 2 Set 2025.

SALGUEIRO, F. B. & CASTRO, R. N. Comparação entre a composição química e capacidade antioxidante de diferentes extratos de própolis verde. **Química Nova**, v. 39, n. 10, p. 1192–1199. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/48pDqhxHgkhHKVWvmzrrcQf/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 9 Set. 2025.

SANCHEZ. J.C., et al. O ensaio Folin-Ciocalteu Revisitando: Aprimoramento de sua especificidade para o conteúdo fenólico total. determinação. **Métodos analíticos**, v. 5, n. 21, p. 5990-5999, 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/crist/Downloads/2013-Anal-Methods-Sanchez-Rangel-Folin.pdf>. Acesso em: 17 Nov. 2025.

SHU W., et al. Curativos funcionais de hidrogel para tratamento de queimaduras. Frente. Bioeng. **Biotechnol**, v. 9, 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/bioengineering-and-biotechnology/articles/10.3389/fbioe.2021.788461/full>. Acesso em: 15 Abr 2025.

SIEPMANN, J.; OLIVEIRA, R. A.; RATHBONE, M. J. Fundamentos e Aplicações da Liberação Controlada de Medicamentos. **Springer Science & Business Media**, 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-4614-0881-9>. Acesso em: 12 Nov. 2025.

SILVA, P. H. Efeito dos recursos eletrofísicos na cicatrização tecidual em modelos experimentais diabético e renais. Fundação Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, 2022. Disponível em: [https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/4569/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20MESTRADO%20PATRICIA%20HENRIQUE%20SILVA\\_VERSAO%20FINAL.pdf](https://repositorio.ufms.br/bitstream/123456789/4569/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20MESTRADO%20PATRICIA%20HENRIQUE%20SILVA_VERSAO%20FINAL.pdf). Acesso em: 18 Jun. 2025

SILVA, M. T. et al. Os Desafios na Conduta Terapêutica em Pacientes Acometidos com Feridas Crônicas. Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR, v. 27, n. 3, p. 1242-1268, 2023. Disponível em: <https://www.mendeley.com/catalogue/7d4ca66e-437d-3e95-a9f4-22c2f333cbee/>. Acesso em: 15 Abr. 2025.

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

TRAN, H. Q., et al. Avanços recentes em curativos funcionais para feridas. **Sage Journals**, v. 12, n. 7, 2023. Disponível em: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/wound.2022.0059>. Acesso em: 29 Out. 2024.

VIEIRA, A. L. S. Desenvolvimento e caracterização de hidrogéis à base de amido de sorgo com adição de extratos de própolis verde, marrom e preta. Faculdade de Farmácia, **Universidade Federal de Minas Gerais**, 2024. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/items/6d3e2c0c-1f8d-45b8-afb5-5c9ebab3dd9a>. Acesso em: 09 Nov. 2025.