



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
ESCOLA DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL NOS TRÓPICOS

**PRÓPOLIS VERDE COMO AGENTE TERAPÊUTICO NO
TRATAMENTO PÓS-CIRÚRGICO DA LINFADENITE CASEOSA**

MAURICIO ALCÂNTARA KALIL

Médico Veterinário

Salvador - BA

2019

MAURICIO ALCÂNTARA KALIL

**PRÓPOLIS VERDE COMO AGENTE TERAPÊUTICO NO
TRATAMENTO PÓS-CIRÚRGICO DA LINFADENITE CASEOSA**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal nos Trópicos, da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal nos Trópicos

Área de Concentração: Saúde Animal

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Wagner Dias Portela (ICS-UFBA)

Co-orientadora: Bruna Aparecida Souza Machado (SENAI-CIMATEC)

Salvador - BA

2019

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Universitário de Bibliotecas (SIBI/UFBA),
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Alcântara Kalil, Mauricio
Própolis verde como agente terapêutico no
tratamento pós-cirúrgico da linfadenite caseosa. /
Mauricio Alcântara Kalil. -- Salvador- BA, 2019.
56 f. : il

Orientador: Ricardo Wagner Dias Portela.
Coorientadora: Bruna Aparecida Souza Machado.
Dissertação (Mestrado - Ciência Animal nos Trópicos)
-- Universidade Federal da Bahia, Escola de Medicina
Veterinária e Zootecnia, 2019.

1. antimicrobianos. 2. cicatrização. 3.
Corynebacterium pseudotuberculosis. 4. ovinos. I.
Wagner Dias Portela, Ricardo. II. Aparecida Souza
Machado, Bruna . III. Título.

**Própolis verde como agente terapêutico no tratamento pós-cirúrgico da
linfadenite caseosa**

Maurício Alcântara Kalil


**Dissertação defendida e aprovada para obtenção do grau de
Mestre em Ciência Animal nos Trópicos**

Salvador, 20 de fevereiro de 2019

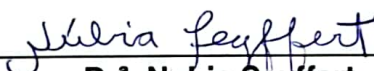
Comissão examinadora:



**Dr. Marcelo Andrés Umsza-Guez
UFBA**



**Dr.ª Melissa Hanzen Pinna Valentim
UFBA**



**Dr.ª Nubia Seyffert
UFBA**



**Dr. Ricardo Wagner Dias Portela
Orientador
EMEVZ / UFBA**

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

MAURICIO ALCÂNTARA KALIL- Nascido em 25 de março de 1975 na cidade de Salvador -BA, Brasil. Graduado em medicina veterinária pela Universidade Federal da Bahia no ano de 2000, tendo se especializado em Produção de Pequenos Ruminantes pela mesma instituição no ano de 2006. Lecionou na escola de formação agrotécnica, Escola Família Agrícola do Sertão no município de Monte Santo -BA, entre os anos de 2006 a 2017 e atua na extensão rural no semiárido baiano.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pois “todas as coisas são Dele, por Ele e para Ele.” (Rom. 11.36)

Agradeço à minha esposa Cleide pelo enorme apoio que me deu, principalmente nas viagens necessárias ao longo deste trabalho, e pela paciência comigo nos momentos de angústia.

Aos meus pais e meus irmãos pelo enorme estímulo para iniciar este mestrado relativamente tardio.

Ao Prof. Ricardo Portela por ter confiado em mim e me ajudado a me inserir neste novo universo desconhecido.

A todos os meus colegas da LABIMUNO que direta ou indiretamente me auxiliaram no laboratório, a campo, na escrita ou na elaboração digital deste trabalho.

À minha co-orientadora Prof^a. Bruna Aparecida Souza Machado, e sua equipe do SENAI-CIMATEC pelo extrato de própolis verde, essencial ao trabalho.

Aos pesquisadores da Escola de Farmácia da UFBA pela elaboração da pomada usada neste trabalho.

Aos amigos Joston Olímpio Cardoso do Nascimento e Ismael Ricardo Cardoso do Nascimento, pelo empréstimo da propriedade rural e pela grande ajuda no trabalho a campo.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal nos Trópicos pela oportunidade de realização do mestrado, e à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB) pelo apoio financeiro.

RESUMO

KALIL, M.A. **Própolis verde como agente terapêutico no tratamento pós-cirúrgico da linfadenite caseosa**. Salvador, 2019, p.56, Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia -Universidade Federal da Bahia.

O tratamento da linfadenite caseosa com antibióticos não é eficaz, sendo necessária a excisão cirúrgica das lesões. A solução de iodo a 10% é atualmente a escolha para o tratamento pós-cirúrgico, mas pode apresentar histotoxicidade. Considerando que a própolis verde possui comprovadas atividades antibacteriana e cicatrizante, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o uso de uma pomada com base em própolis verde como opção terapêutica pós-cirúrgica no tratamento da linfadenite caseosa. Foram utilizados 28 ovinos, que passaram por cirurgia para excisão das lesões caseosas, e então divididos em dois grupos, (1) tratamento com iodo, e (2) tratamento com pomada de própolis verde. Foram analisados dados clínicos dos animais, o tamanho da área cicatricial e a presença de umidade e secreção na cicatrização da ferida cirúrgica, bem como a resposta imune humoral contra a bactéria. O grupo tratado com própolis verde cicatrizou completamente a ferida cirúrgica uma semana antes do grupo tratado com iodo, com menos casos de secreção na ferida, apesar de não estatisticamente diferente do grupo tratado com iodo. Não foram vistos sinais clínicos que indicasse toxicidade ou outros efeitos colaterais do uso da própolis, associada a uma recuperação dos pelos mais rápida e organizada. Conclui-se que a pomada de própolis verde pode ser utilizada no tratamento pós-cirúrgico da linfadenite caseosa em pequenos ruminantes, pelo seu efeito na cicatrização e inibição de contaminação da ferida, com melhor efeito estético após a recuperação final do animal.

Palavras-chave: antimicrobianos, cicatrização, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, ovinos

ABSTRACT

KALIL, M.A. **Brazilian green propolis as a therapeutic agent in the post-surgical treatment of caseous lymphadenitis.** Salvador, 2019, p.56, Dissertação (Mestre em Ciência Animal nos Trópicos), Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia -Universidade Federal da Bahia.

The treatment of caseous lymphadenitis with antibiotics is not effective, requiring the surgical excision of the lesions. The 10% iodine solution is currently the choice for the post-surgical treatment but may present histotoxicity. Considering that green propolis has proven to have antibacterial and wound healing properties, this study aimed to evaluate the use of a green propolis-based ointment as a post-surgical therapeutic option in the treatment of caseous lymphadenitis. Thirty-eight sheep were submitted to surgery for the excision of caseous lesions, and then divided into two groups, (1) iodine treatment, and (2) treatment with green propolis ointment. Clinical data of the animals, the size of the scar area and the presence of moisture and secretion in the surgical wound, as well as the humoral immune response against the bacterium, were analyzed. The green propolis treated group completely healed the surgical wound one week before the iodine treated group, with fewer cases of wound secretion, although not statistically different from the iodine treated group. No clinical signs were found to indicate toxicity or other side effects of propolis use, associated with faster and more organized hair recovery. It is concluded that the green propolis ointment can be used in the post-surgical treatment of caseous lymphadenitis in small ruminants, due to its significant effect on healing and inhibition of wound contamination, with a better esthetic effect after the final recovery of the animal.

Keywords: antimicrobials, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, sheep, wound healing

SUMÁRIO

	Página
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1 Importância da caprino e ovinocultura.....	10
2.2 <i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	10
2.3 Linfadenite caseosa.....	11
2.4 Própolis	13
3. OBJETIVOS.....	17
3.1 Objetivo geral.....	17
3.2 Objetivos específicos	17
4. HIPÓTESE.....	17
5. METODOLOGIA GERAL.....	18
6. CAPÍTULO 1: Artigo a ser submetido à revista PLANTA MEDICA (Fator de Impacto JCR 2,342)	19
6.1 Resumo.....	20
6.2 Introdução.....	21
6.3 Resultados e discussão.....	22
6.3.1 Cicatrização.....	22
6.3.2 Avaliação sorológica.....	26
6.3.3 Avaliação dos parâmetros clínicos.....	26
6.3.4 Avaliação das funções hepáticas e renais.....	29
6.3.5 Avaliação da determinação de resistência /Susceptibilidade dos isolados clínicos de <i>C. pseudotuberculosis</i> a própolis verde.....	31
6.4 Material e métodos.....	35
6.4.1 Local do experimento a campo.....	35
6.4.2 Animais.....	35
6.4.3 Obtenção do extrato etanólico de própolis verde.....	35
6.4.4 Terapêuticos usados no tratamento pós operatório.....	36
6.4.5 Tratamento cirúrgico e pós cirúrgico.....	36
6.4.6 Coleta de sangue.....	36

6.4.7 Avaliação sorológica.....	38
6.4.8 Avaliação dos parâmetros clínicos.....	38
6.4.9 Exames bioquímicos para análise das funções hepáticas e renais.....	38
6.4.10 Análise da Susceptibilidade dos isolados clínicos de <i>C. pseudotuberculosis</i> a própolis verde.....	39
6.4.11 Análises matemáticas e estatísticas	40
6.5 Agradecimentos.....	40
6.6 Conflitos de interesse.....	40
6.7 Referências.....	40
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	45
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

A linfadenite caseosa ou “mal do caroço” é uma doença crônica que se caracteriza pela formação de lesões granulomatosas de conteúdo caseoso amarelado em linfonodos. É causada pela bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis*, a qual pode acometer caprinos, ovinos e outras espécies, inclusive o homem. A doença pode se apresentar de forma superficial ou visceral, e como o agente é eliminado com o exsudato purulento das lesões, pode infectar outros animais através de ferimentos na pele, pela ingestão de água e alimentos contaminados, ou por via aerógena (CEBRA e CEBRA, 2000; BASTOS, *et al* 2012; VESCHI, *et al* 2015).

A administração de antibióticos não surtem efeito significativo no combate à doença, além de ter alto custo. (SANTA ROSA, 1996; RODEHEAVER *et al.*,1982). Por isso, a terapêutica preconizada é a remoção cirúrgica do conteúdo caseoso das lesões antes do seu rompimento, com posterior desinfecção com tintura de iodo a 10%. Este tratamento é reconhecidamente citotóxico, não é completamente efetivo, podendo atrapalhar o processo de cicatrização (VESCHI, 2011).

A ação antibacteriana da própolis é evidenciada principalmente sobre as bactérias Gram-positivas (SFORCIN *et al*, 2000) e ela tem sido testada em compostos farmacológicos para diversas finalidades, principalmente como cicatrizante, anti-inflamatório, antibacteriano e no tratamento de feridas (TAKZAREE *et al*, 2016), entre outros. A própolis é uma substância resinosa, elaborada pelas abelhas a partir da coleta de produtos existentes em botões florais, gemas e em cortes dos vegetais. É utilizada nas colmeias como material de reparo, isolamento, fixação e proteção (GHISALBERTI, 1979). Sua utilização farmacológica já se faz a milhares de anos, tendo sido amplamente utilizada por egípcios, gregos e romanos (LUSTOSA *et al.*, 2008). No Brasil, foram inicialmente subdivididos 12 tipos de própolis de acordo com suas propriedades físico-químicas. Dentre eles, o mais comum é a marrom, e a amarela a menos estudada (PARK *et al*, 2002; ANDRADE *et al*, 2017; MACHADO, C.S. *et al*, 2016). Posteriormente foi anexada a essa classificação a própolis vermelha, oriunda do litoral nordestino (SILVA *et al*, 2008). Também mais recentemente um 14º tipo foi catalogado, tendo sua origem botânica uma planta bem difundida no semiárido nordestino (FERREIRA, *et al* 2017).

O 12º tipo de própolis brasileira é a verde, a qual entre as suas fontes botânicas está a *Baccharis dracunculifolia*, popularmente conhecida como alecrim do campo. Ela possui na sua composição grande quantidade de artepélina C, derivado do ácido cinâmico (PARK *et al*, 2004; BARTH *et al*, 2013; MACHADO B.A.S. *et al.*, 2016). Em seu primeiro isolamento e

identificação, Aga *et al*, (1994) já constataram seu potencial antimicrobiano quando a comparou com outras duas substâncias isoladas da própolis.

O mercado de produtos orgânicos movimentou em 2016, em torno de 90 bilhões de dólares e sua área usada ao redor do mundo foi de 57,8 milhões de hectares, significando um aumento de 7,5 milhões de hectares em relação ao ano anterior (INTERNATIONAL FEDERATION OF ORGANIC AGRICULTURE MOVEMENTS and RESEARCH INSTITUTE OF ORGANIC AGRICULTURE, 2018). Nos Estados Unidos onde parte da produção bovina é confinada, houve um crescimento substancial do consumo de carne oriunda de produção orgânica a partir de 2003, após os casos de Encefalopatia Espongiforme Bovina no Reino Unido. O Brasil exporta 90% de sua produção orgânica, apesar do consumo interno para este tipo de produto estar crescendo 25% ao ano. No mundo todo, somente 2,4% do rebanho de caprinos e ovinos são certificados como sendo de produção orgânica, e 25% destes são oriundos do Reino Unido (NAPOLITANO *et al* 2009).

No Brasil, iniciativas governamentais, tais como o projeto “Cabrito Ecológico da Caatinga”, estimulam a produção orgânica de caprinos e ovinos no semiárido nordestino, levando em consideração o manejo, nutricional e sanitário dos animais em sistema silvoagropastoril (CAVALCANTE *et al*. 2007). No manejo sanitário do sistema orgânico de produção animal, a legislação brasileira permite o uso de algumas substâncias no processo terapêutico (BRASIL, 2008). Nesse contexto de terapêutica, são permitidos o uso de veículos não sintéticos e da própolis, que no presente trabalho foi testada com relação à sua eficiência antimicrobiana e cicatrizante, na forma de pomada, no tratamento pós-cirúrgico da linfadenite caseosa.

2.REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 IMPORTÂNCIA DA CAPRINO E OVINOCULTURA

A criação de caprinos e ovinos é de grande importância para o semiárido brasileiro, tanto do ponto de vista social quanto econômico. Aliado a isso, essa região apresenta vocação natural e tradição na criação desses animais (VOLTOLINI *et al*, 2011). Nesse contexto o estado da Bahia possui os maiores rebanhos de caprinos e ovinos no Brasil, de 2,3 e 2,8 milhões de animais, respectivamente (BRASIL, 2018).

O modelo de produção de caprinos e ovinos que predomina no Nordeste é o extensivo, caracterizado pela criação de animais em áreas muitas vezes desprovidas de cerca, conferindo total acesso do animal às áreas de vegetação nativa. Assim, os rebanhos se utilizam dessa área de vegetação nativa de forma coletiva, a qual é pastejada sem nenhum critério técnico ou sanitário (VOLTOLINI *et al*, 2011). A vegetação desta região recebe a denominação “caatinga”, que do tupi significa “Mata Branca”, apresentando três estratos distintos, arbóreo, arbustivo e herbáceo, com predominância de plantas caducifólias que perdem suas folhas entre o final das chuvas e o início da estação seca (FILHO e BAKKE, 2010). Muitas dessas plantas apresentam espinhos que, após uma lesão na pele ou mucosas do animal, possibilitam a contaminação com diversos agentes patogênicos, tais como a bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis*, agente etiológico da linfadenite caseosa. (UNANIAN *et al*, 1985).

2.2 *Corynebacterium pseudotuberculosis*

Corynebacterium pseudotuberculosis pertence ao gênero *Corynebacterium*, o qual está incluído em um grupo supragenérico dos Actinomicetos que também inclui os gêneros *Mycobacterium*, *Nocardia* e *Rhodococcus*. Este grupo, chamado CMN, possui parede celular composta principalmente de peptidoglicanos, arabinogalactanos e ácidos micólicos, bem como elevado teor de guanina-citosina do genoma (DORELLA *et al*, 2006). Devido aos lipídios da parede celular, este cocobacilo Gram-positivo piogênico tem capacidade de formar lesões granulomatosas nos linfonodos superficiais e internos (RIET-CORREA, 2001).

C. pseudotuberculosis é catalase e urase positivo, fermenta carboidratos sem a produção de gás (maltose, manose, glicose) e não fermenta a lactose, não tem atividade proteolítica e é oxidase negativo (MOURA-COSTA, 2002). Produz uma toxina chamada de fosfolipase D, que atua como uma esfingomielinase que o protege da fagocitose e favorece sua disseminação no hospedeiro (BAIRD e FONTAINE, 2007). Foi descrito pela primeira vez em 1888 em um caso de linfangite de bovino. Inicialmente foi denominado *Corynebacterium ovis*, porém,

considerando as diversas espécies que foi isolada, em 1948 passou a ser definitivamente chamado *C. pseudotuberculosis*. Além do biovar que não reduz nitrato em nitrito a qual acomete principalmente os caprinos e ovinos (biovar *ovis*), um outro biovar deste microrganismo que reduz nitrato e que causa também a linfangite ulcerativa em equídeos e abscessos superficiais em bovinos já foi descrito (biovar *equi*) (BAIRD e FONTAINE, 2007; SMITH e SHERMAN, 2009; ZAVOSHTI *et al*, 2012).

2.3 LINFADENITE CASEOSA

A linfadenite caseosa (LC) é uma doença infecciosa crônica que acomete caprinos e ovinos em praticamente todos os continentes. Seu agente etiológico é o *C. pseudotuberculosis*, que pode infectar várias espécies, inclusive o homem, mas a doença em humanos é pouco conhecida pois muitos casos não são relatados (LEITE, 2012). A contaminação ocorre através da secreção caseosa oriunda do linfonodo em contato com as mucosas ou com lesões na pele, sendo estas proporcionadas mais facilmente com a prática da tosquia (BLOOD, 1978; SMITH e SHERMAN, 2009). Ocorre com frequência em regiões como a caatinga. (VOLTOLINI *et al*, 2011). A depender das condições ambientais, o *C. pseudotuberculosis* pode sobreviver por anos nas instalações, pastos ou em fômites (LEITE, 2012).

A enfermidade se caracteriza pela presença de lesões granulomatosas no organismo. O pus no seu interior se apresenta com consistência caseopurulenta a caseosa, de cor branco-esverdeada e inodoro (WILLAMSON, 2001). É característico da lesão o aspecto em lâminas concêntricas o qual está rodeado por uma cápsula fibrosa. A medida que a mesma aumenta de tamanho, esta sofre um processo de necrose com posterior substituição por nova cápsula. Os abscessos medem de 4 a 5 cm, mas, ocasionalmente, podem chegar até 15cm (RIET-CORREA, 2001). A linfadenite caseosa se apresenta de duas formas; a externa quando se apresentam entumecidos os linfonodos superficiais parotídeo, submandibular, prescapular, poplíteo, prefemural e supramamário. A forma interna afeta tecidos linfáticos do fígado, pulmões, rins e baço. O período de incubação pode variar de 2 a 8 meses (ABDULLAH *et al*, 2017)

Além do diagnóstico clínico pela observação e palpação dos linfonodos superficiais entumecidos, pode-se realizar o isolamento da bactéria através da punção aspirativa do conteúdo do linfonodo (RIBEIRO *et al*, 2001), ou do material caseoso extraído por incisão, sendo este o padrão-ouro para diagnóstico (CHIRINO-ZAGARRA *et al*, 2006; OREIBY, 2014). Testes imunológicos tem sido usados, como por exemplo o Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) (GUIMARÃES *et al*, 2011; HOELZLE *et al*, 2013; RIBEIRO *et al*, 2013). E também tem sido utilizados outros métodos, tais como o Polymerase Chain

Reaction (PCR) para a identificação sensível e acurada da presença da bactéria no material caseoso das lesões (ÇETINKAYA *et al*, 2002; PACHECO *et al*, 2007).

A antibioticoterapia sistêmica se faz ineficiente devido ao fato que a cápsula nodular inviabiliza o acesso dos fármacos aos microrganismos. Senturk e Temizel (2006) obtiveram bons resultados com a administração intracapsular de rifamicina combinada à tetraciclina em ovinos, mas ressalta a possibilidade de baixa eficiência caso haja resistência a rifamicina por parte das bactérias. Esta proposta terapêutica, entretanto, não avaliou a redução dos granulomas internos (BAIRD, 2006). Também foi possível reduzir a disseminação bacteriana com administração intracapsular de penicilina ou tetraciclina ou mesmo após ruptura espontânea, mas ainda não existem estudos conclusivos a respeito destes resultados (SMITH e SHERMAN, 2009). O uso da tulatromicina subcutânea se mostrou parcialmente viável em experimento com caprinos (WASHBURN *et al*, 2013). Quando testada *in vitro*, a bactéria se mostra sensível a diversos antibióticos (SÁ *et al*, 2013).

Outros métodos alternativos de tratamento estão sendo testados. Santiago *et al* (2013) compararam a inoculação de iodo a 10% e hipoclorito a 2.5% no abscesso ainda não totalmente entumecido, e não obteve resultados satisfatórios, pois ainda foi encontrado *C. pseudotuberculosis* viável no conteúdo caseoso após a ruptura espontânea destes linfonodos superficiais. Leite (2012) atenta para os aspectos negativos da alternativa do uso do formol inoculado no linfonodo, pois pode ocasionar perda tissular por necrose. Existe ainda a possibilidade testada em experimentos da extirpação do linfonodo afetado com resultados locais satisfatórios, mas é dispendiosa e ineficaz, pois ocorre permanência sistêmica do microrganismo (NOZAKI *et al*, 2000).

Convencionalmente, o tratamento das lesões de linfadenite caseosa é feito pela drenagem cirúrgica e posterior cauterização química com tintura de iodo (LEITE, 2012; SANTIAGO *et al*, 2013; CHAPMAN e KENNEDY, 2017). Este tratamento visa diminuir a contaminação ambiental, não sendo suficiente para erradicar a enfermidade de rebanhos, e recidivas podem ocorrer. Todo o material retirado do abscesso após a drenagem cirúrgica bem como todo o utilizado no procedimento deve ser incinerado (VESCHI, 2011). O iodo na forma molecular penetra rapidamente na parede celular dos microrganismos levando a oxidação das ligações sulfuradas de aminoácidos, conseqüentemente influenciando na síntese de proteínas, assim como alterações nos ácidos graxos da membrana celular e causando alterações nas suas características físicas (GOTTARDI, 2014). Serikawa *et al* (1984) testaram a utilização de spray de tintura de iodo em uma incisão feita em animais negativos pelo método de ELISA para *C. pseudotuberculosis*, e como resultado foram observados menos animais positivos nos tratados

do que no grupo controle, evidenciando o uso preventivo do iodo em feridas abertas, as quais poderiam ser fonte de infecção pela bactéria.

Estudos comprovam a ação antimicrobiana do iodo (CHUNDAMALA e WRIGHT, 2007), contudo, vale ressaltar sua ação citotóxica também é relatada em outros estudos como o de Ballin e Pratt (2002) que observaram culturas de fibroblastos humanos as quais tinham um decréscimo no seu crescimento em meios contendo diferentes concentrações de iodo, sendo até letal na concentração a 1%. Wong *et al* (2009) reportam um caso de intoxicação sistêmica em uma mulher de 63 anos após o uso de solução aquosa de iodo a 10% na incisão cirúrgica. A intoxicação sistêmica por iodo em ruminantes já foi relatada, e ferimentos expostos podem também absorver este elemento químico (PAULÍKOVÁ *et al*, 2002).

A linfadenite caseosa é uma doença cosmopolita que tem sua maior incidência em locais onde predomina a ovino e caprinocultura. Patton *et al* (2003), na Austrália, cujo o experimento indicou uma prevalência de 28% em ovinos não vacinados, atenta para o fato de seus resultados demonstrarem um prejuízo de mais de US\$10 milhões anuais aos abatedouros australianos. Geralmente o índice de condenação de carcaças de ovinos adultos pela doença em abatedouros é de 3 a 5% (RADOSTITS *et al* 2007). Existem também os custos com o tratamento cirúrgico e pós cirúrgico comumente realizado nas propriedades com o uso da tintura de iodo a 10%, ao qual se estima para um rebanho de 114 animais (o que representa um rebanho mediano), um valor aproximado de US\$ 54,93 anuais (FACCIOLI-MARTINS *et al*, 2014).

2.4 PRÓPOLIS

A própolis é um material resinoso de consistência viscosa elaborado pelas abelhas que coletam a matéria-prima de diversas partes das plantas, tais como brotos, cascas e exsudatos de árvores (GHISALBERTI, 1979). Dentro da colmeia, é usado junto à cera no propósito de vedação e proteção contra a decomposição de intrusos mortos no seu interior, através do embalsamamento (BANKOVA *et al*, 2014). Sua composição basicamente se faz de 50% de resina e balsamos vegetais, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e aromáticos, 5% de pólen e 5% de outros elementos, incluindo debris orgânicos (BURDOCK, 1988). Estudos realizados mostram que mais de trezentas substâncias foram identificadas em amostras de própolis, com predominância de flavonóides (flavonas, flavonóis, flavanonas), e também galangina, crisina, tectocrisina, pinocembrina, campferol e quercetina, bem como aldeídos aromáticos (vanilina e isovanilina), cumarinas, ácidos fenólicos (ácido caféico, ferúlico, cinâmico e cumárico), ácidos orgânicos (ácido benzóico) e alguns oligoelementos, tais como

alumínio, vanádio, ferro, cálcio, silício, manganês, estrôncio, e vitaminas B1, B2, B6, e C (BANKOVA *et al*, 2000; ANDRADE, *et al*, 2017).

No Brasil, existe uma grande variação quanto aos tipos de própolis, devido à rica biodiversidade do país (SALATINO *et al*, 2005). As própolis brasileiras, segundo Park *et al* (2002), se apresentam divididas em doze grupos distintos, de acordo com propriedades físico-químicas e relacionadas a locais geográficos: cinco no grupo sul do Brasil, um no grupo sudeste do Brasil, e seis no grupo nordestino.

A própolis marrom é mais comum e apresenta em sua composição grande quantidade de ácidos fenólicos, tais como ácido p-cumárico, ácido felúrico e o ácido cafeico, e kampferol (ANDRADE *et al*, 2017). Foi verificada também sua ação antimicrobiana em alguns estudos, agindo de forma eficaz contra *Enterococcus fecalis*, por exemplo, em um estudo odontológico (PIMENTA *et al*, 2015). Ou também contra *Staphylococcus spp. in vitro*, como agente causador da mastite em caprinos (SILVA *et al*, 2012). Zaccaria *et al* (2017) descrevem sua capacidade anti-inflamatória, e Machado, C. S. *et al* (2016) evidencia seu grande potencial antitumoral.

A própolis amarela é pouco estudada, mas já foi encontrada nela grande potencial antitumoral, apesar de pouca ação antimicrobiana (MACHADO, C.S. *et al*, 2016). Também SILVEIRA *et al* (2016) encontraram em sua composição compostos com atividade no sistema nervoso central de ratos, com efeitos antidepressivo e ansiolítico.

Um outro tipo de própolis, denominada de “própolis vermelha” por causa da sua coloração vermelha intensa, foi classificada como o 13º tipo de própolis brasileira e sua origem botânica é a *Dalbergia ecastophylum*, popularmente conhecida como “rabo de bugio” (SILVA *et al*, 2008). Esta planta é encontrada nas regiões de mangue nos estados de Sergipe, Bahia, Alagoas, Paraíba e Pernambuco, sendo seu exsudado da mesma cor dando assim o nome a mesma (COSTA *et al*, 2013; BERRETA *et al*, 2017). Foram encontrados na própolis vermelha taninos, catequinas, flavonas, flavonóis, chalconas, isoflavanos, pterocarpanos, isoflavonóides, biflavonóides, pentacíclicos triterpenóides, xantonas e gutiferas (MENDONÇA *et al*, 2015). Diversos estudos têm constatado as funções terapêuticas desta própolis. Cabral *et al* (2009) *in vitro* observaram uma eficiente ação bactericida da própolis vermelha, assim como também Silva *et al* (2017) constataram que este tipo de própolis tem eficiente ação antiparasitária e antioxidante. Alencar *et al* (2007), Awale *et al* (2008) e Machado, C.S. *et al* (2016) indicaram sua ação antitumoral. Mais recentemente Ferreira *et al* (2017), descreveram mais um tipo do grupo nordestino, cuja a fonte botânica seja provavelmente a Jurema-Preta (*Mimosa tenuiflora*) bastante comum no semiárido nordestino.

A própolis verde é um tipo de própolis de coloração esverdeada originária do sudeste do Brasil, coletada pelas abelhas com base no alecrim do campo, *Baccharis dracunculifolia*, sendo seus compostos muitas vezes também encontrados na resina apical desta planta (TEIXEIRA *et al*, 2005). Sua constituição se baseia em ácido cinâmico e derivados, flavonoides, ácido benzóico, benzoatos aromáticos não hidroxilados, ácidos alifáticos e ésteres, como também compostos prenilados, alcanos e terpenoides. (CHANG *et al*, 2008). Destes, um derivado do ácido cinâmico, a artepelina C, tem se destacado por suas funções antibióticas e antitumorais (SALATINO *et al*, 2005). Park *et al* (2004), encontraram quantidades elevadas de artepelina C nos botões de folhas do alecrim do campo, local esse de intensa coleta apícula de resina para produção dessa própolis. Diversos tipos própolis podem conter artepelina C na sua composição, mas a própolis verde originada do alecrim do campo é a que possui as mais elevadas taxas desse componente (MACHADO, B.A.S. *et al*, 2016).

A comparação do extrato de própolis verde e do extrato de sua base botânica, a *Baccharis dracunculifolia*, mostra também que a ação antimicrobiana de ambos se deve ao conjunto de compostos presentes nos extratos e não deles isoladamente (SILVA FILHO *et al*, 2008). O uso do extrato alcoólico da própolis verde já se mostrou eficiente em estudos de casos clínicos cujo o *S. aureus* é o agente infeccioso prevalente, como na mastite em bovinos (FIORDALIS *et al*, 2016), ou em possíveis ferimentos contaminados (NOGUEIRA *et al*, 2016). Existe uma maior ação antimicrobiana dos diversos tipos de própolis frente a bactérias Gram-positivas do que Gram-negativas, e a ação destes extratos decorre da ação sinérgica de seus diversos compostos (SFORCIN *et al*, 2000; NASCIMENTO *et al*, 2013; MACHADO, B.A.S. *et al*, 2016). A exceção da atividade antimicrobiana é da própolis amarela, que a possui em menor escala. (MACHADO, C.S. *et al*, 2016).

A cicatrização sob o efeito de uma pomada a base de própolis foi superior em relação a uma pomada contendo só excipiente, como demonstra Abu-Seida (2015) em um estudo com cães. Quando comparados os efeitos cicatrizantes das própolis vermelha e verde em ferimentos cirúrgicos em ratos, foi observada uma maior eficiência da própolis verde (BATISTA *et al*, 2012). Em relação aos efeitos anti-inflamatórios, foi constatado ativação macrocitária, redução de fatores ligados a infamação como TNF e algumas interleucinas, assim como também redução na liberação de oxidantes, como óxido nítrico (SZLISZKA *et al*, 2013), isto em função da alteração na síntese ribossomal precursora destes fatores (RIMBACH *et al*, 2017; DOI *et al*, 2017). Zaccaria *et al* (2017) encontram resultados mais específicos que estes, pois concluíram que comparativamente à própolis verde, a marrom possui flavonas que regulam os miRNAs relacionados à ativação da TNF e outras citocinas existentes no processo inflamatório. Além

deste aspecto, Pillai *et al* (2010) relacionaram positivamente o processo anti-inflamatório e cicatricial em incisões produzidas em murinos tratados com pomada de própolis marrom com a quantificação de hidroxiprolina, hexoaminas e ácido urônico. Em experimento *in vivo*, Moura *et al* (2011a e 2011b) observaram redução do processo inflamatório pela redução de citocinas e maior revascularização do local da lesão, como também efeito modulador da própolis verde na deposição de colágeno no processo cicatricial. Barros *et al* (2007) descreveram também que esse tipo de própolis pode agir na proteção da mucosa gástrica contra úlceras induzidas.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a eficácia terapêutica de pomada a base de própolis verde no tratamento pós-cirúrgico da linfadenite caseosa.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

-Verificar a susceptibilidade de isolados do *C. pseudotuberculosis* perante extratos de própolis verde;

-Verificar a capacidade regenerativa cutânea do local da incisão cirúrgica, após o uso da pomada comparada ao uso de tintura de iodo a 10%;

- Verificar por análises bioquímicas os possíveis efeitos hepatóxicos e nefrotóxicos nos animais tratados com a pomada e com o iodo a 10%.

- Avaliar clinicamente os animais do experimento, comparando com o grupo controle tratado com iodo 10%.

4. HIPÓTESE

A pomada a base de própolis verde tem efeito antibacteriano contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*, como também efeito anti-inflamatório e cicatrizante, com eficácia melhor do que o tratamento à base de iodo a 10%.

5. METODOLOGIA GERAL

O extrato de própolis verde foi preparado de acordo com o descrito por Machado B.A.S *et al* (2016), nas dependências do Instituto de Tecnologias da Saúde do SENAI-CIMATEC. A pomada de própolis verde foi elaborada na Escola de Farmácia da UFBA a partir de técnicas farmacotécnicas de manipulação convencionais, e a composição dessa pomada foi baseada em óleos e gorduras naturais e no extrato de própolis verde.

O experimento a campo foi realizado em uma propriedade rural localizada no município de Monte Santo, território do sisal no semiárido baiano. Foram usados 28 ovinos de ambos os sexos, sem raça definida, os quais tiveram lesões típicas de linfadenite caseosa retiradas cirurgicamente e então foram divididos em dois grupos, sendo um deles com tratamento com tintura de iodo a 10%, e o outro tratado com uma pomada a base de própolis verde. Foram coletados os conteúdos caseosos do linfonodo entumecido para análises microbiológicas. 10 mL de sangue em tubo tipo Vacutainer[®] sem anticoagulante foram coletados logo antes ao processo cirúrgico e também semanalmente ao longo de oito semanas, sempre junto a avaliação de frequências cardíaca e respiratória, temperatura retal, escore corporal e grau de hidratação.

As análises bioquímicas, sorológicas e microbianas do trabalho foram realizadas no LABMUNO do ICS da UFBA em concomitância e nos meses seguintes às coletas. A avaliação microbiológica foi feita de acordo com o proposto por Norman *et al* (2014) adaptado, e a sorológica utilizando metodologia descrita por Rebouças *et al* (2013). Para as provas bioquímicas, foram usados kits comerciais da marca Labtest[®] onde foram realizadas avaliação dos níveis séricos de creatinina, ácido úrico, ureia, proteínas totais, AST e ALT .

Foram usados os softwares EXCEL (Microsoft Office 2010, Microsoft Corporation, Redmond, Washington) para a realização das análises iniciais, e o programa estatístico GraphPad Prism v.6 para realização das análises estatísticas e confecção dos gráficos.

6. CAPITULO 1

Artigo a ser submetido à revista PLANTA MEDICA (Fator de Impacto JCR 2,342)

Própolis verde como agente terapêutico pós-cirúrgico no tratamento da linfadenite caseosa em ovinos

Mauricio A. Kalil¹, Laerte M. Santos¹, Thiago D. Barral¹, Daniela M. Rodrigues¹, Neila P. Pereira², Marcelo A. Umsza-Guez¹, Gabriele A. Barreto³, Bruna A. S. Machado³, Roberto Meyer¹, Ricardo D. Portela¹

¹ Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Salvador – BA, Brasil

² Faculdade de Farmácia, Universidade Federal da Bahia, Salvador- BA, Brasil

³ Instituto de Tecnologias da Saúde, SENAI-CIMATEC, Salvador- BA, Brasil

Autor para correspondência: RD Portela, Laboratório de Imunologia e Biologia Molecular, Instituto de Ciências da Saúde, UFBA. Avenida Reitor Miguel Calmon s/n, Vale do Canela, Salvador- BA, Brasil 40110-100. Telefone (FAX): +5 71 3283 8936. E-mail: rwportela@ufba.br.

6.1 RESUMO

O tratamento da linfadenite caseosa, com antibióticos não é eficaz, sendo necessária a excisão cirúrgica das lesões. A solução de iodo a 10% é atualmente a escolha para o tratamento pós-cirúrgico, mas pode apresentar histotoxicidade. Considerando que a própolis verde possui comprovadas atividades antibacteriana e cicatrizante, o presente trabalho teve como objetivo avaliar o uso de uma pomada com base em própolis verde como opção terapêutica pós-cirúrgica no tratamento da linfadenite caseosa. Foram utilizados 28 ovinos, que passaram por cirurgia para excisão das lesões caseosas, e então divididos em dois grupos, (1) tratamento com iodo, e (2) tratamento com pomada de própolis verde. Foram analisados dados clínicos dos animais, o tamanho da área cicatricial e a presença de umidade e secreção na cicatrização da ferida cirúrgica, bem como a resposta imune humoral contra a bactéria. O grupo tratado com própolis verde cicatrizou completamente a ferida cirúrgica uma semana antes do grupo tratado com iodo, com menos casos de secreção na ferida, apesar de não estatisticamente diferente do grupo tratado com iodo. Não foram vistos sinais clínicos que indicasse toxicidade ou outros efeitos colaterais do uso da própolis, associada a uma recuperação dos pelos mais rápida e organizada. Conclui-se que a pomada de própolis verde pode ser utilizada no tratamento pós-cirúrgico da linfadenite caseosa em pequenos ruminantes, pelo seu efeito significativo na cicatrização e inibição de contaminação da ferida, com melhor efeito estético após a recuperação final do animal.

Palavras-chave: antimicrobianos, cicatrização, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, ovinos

6.2 INTRODUÇÃO

A linfadenite caseosa (LC) é uma doença infecciosa de caráter crônico que acomete caprinos e ovinos em praticamente todos os continentes. Seu agente etiológico é o *Corynebacterium pseudotuberculosis*, que pode infectar várias espécies, inclusive o homem, mas a doença em humanos é pouco conhecida pois muitos casos não são relatados [1]. A contaminação ocorre através da secreção caseosa oriunda do linfonodo em contato com as mucosas ou com lesões na pele, sendo que estas podem ocorrer mais facilmente com a prática da tosquia [2,3]. Mesmo com uma baixa mortalidade do rebanho, a linfadenite caseosa causa prejuízos ao produtor, pois desvaloriza a pele, carcaça e os animais para revenda.

Convencionalmente, o tratamento da linfadenite caseosa é feito pela drenagem cirúrgica das lesões granulomatosas e posterior cauterização química com tintura de iodo [1,4]. O tratamento com iodo é reconhecidamente citotóxico, não é 100% efetivo e pode atrapalhar o processo de cicatrização [5]. A administração de antibióticos não surtem efeito significativo, além de ter alto custo [6,7].

A própolis é uma substância resinosa, elaborada pelas abelhas a partir da coleta de produtos existentes em botões florais, gemas e em cortes dos vegetais. É utilizada como material de reparo, isolamento, fixação e proteção nas colmeias, sendo a sua utilização terapêutica relatada historicamente [8]. A própolis verde possui na sua composição grande quantidade de artepelinina C, derivado do ácido cinâmico [9,10]. A artepelinina C age como componente antibacteriano quando em sinergia com outros compostos presentes na própolis verde [11]. Em seu primeiro isolamento e identificação, Aga *et al* [12], já constataram seu grande potencial antimicrobiano. A ação antibacteriana da própolis é evidenciada principalmente sobre as bactérias Gram-positivas [13], e tem sido testada em compostos farmacológicos para diversas finalidades, principalmente como cicatrizante, anti-inflamatório, antibacteriano e no tratamento de feridas [14], entre outros.

O mercado de produtos orgânicos movimentou em 2016 em torno de 90 bilhões de dólares [15]. No manejo sanitário do sistema orgânico de produção animal, a legislação brasileira permite o uso de algumas substâncias no processo terapêutico. Nesse contexto de terapêutica, são permitidos o uso de veículos não sintéticos e da própolis e, devido à sua comprovada ação antibacteriana e anti-inflamatória, o presente estudo teve como objetivo avaliar a sua aplicabilidade como agente terapêutico no tratamento pós-cirúrgico da linfadenite caseosa.

6.3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

6.3.1 CICATRIZAÇÃO

Os valores relativos ao processo cicatricial estão apresentados na **Figura 1**, onde é possível observar que as médias da área de ferida cirúrgica em ambos os grupos experimentais não apresentaram diferenças significativas ao longo do experimento. Quando considerados os animais que completaram o processo cicatricial em diferentes momentos, pode-se observar que o grupo no qual foi usado tintura de iodo a 10% completou o fechamento das lesões uma semana depois do grupo tratado com própolis (**Figura 2**), mas não houve diferença estatística significativa no teste de Wilcoxon quando as curvas foram comparadas.

Em um experimento com ratos Wistar avaliando o processo cicatricial, foi constatado que não houve diferença estatística nas áreas de ferida cirúrgica em dois grupos tratados com mel e com própolis marrom após realização de incisão cirúrgica, quando comparados com um grupo controle. Mas observaram que nos grupos teste houve melhor indução à cicatrização através de observações histológicas [16]. Em outro trabalho realizado também com ratos Wistar, não foi observada diferença estatística na cicatrização de ferimentos usando creme de chá verde, creme de própolis a 20% e soro fisiológico [17]. Também em teste de cicatrização realizado com pomada de própolis em comparação com pomada só com excipiente em ratos, foi observada maior velocidade de cicatrização no grupo tratado com a própolis [18]. Em semelhante trabalho com cães, a pomada a base própolis marrom cicatrizou antecipadamente as feridas cirúrgicas [19]. Ambos trabalhos cuja cicatrização foi mais rápida com o uso da própolis, se assemelharam aos resultados do presente estudo. Esse processo, como o aqui observado com cicatrização mais rápida, também pode ser explicado por uma absorção rápida da própolis, como em estudos com implantes subcutâneos impregnados com própolis verde [20, 21].

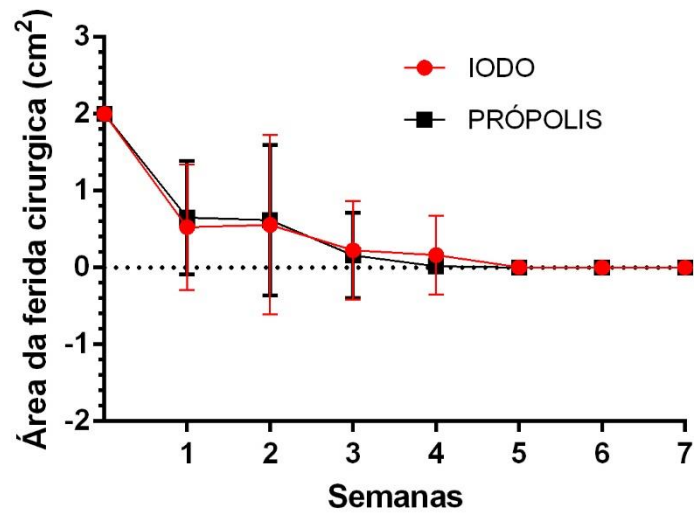


Figura 1: Área de ferida cirúrgica nos animais durante o período de duas semanas após a cirurgia. São representadas as médias da área da ferida cirúrgica em cada grupo experimental ao longo das semanas, e seus desvios padrões, representados pelas barras. Os resultados de cada grupo em cada tempo foram comparados pelo teste “t” de Student com $p < 0,05$, e não foram encontradas diferenças significativas.

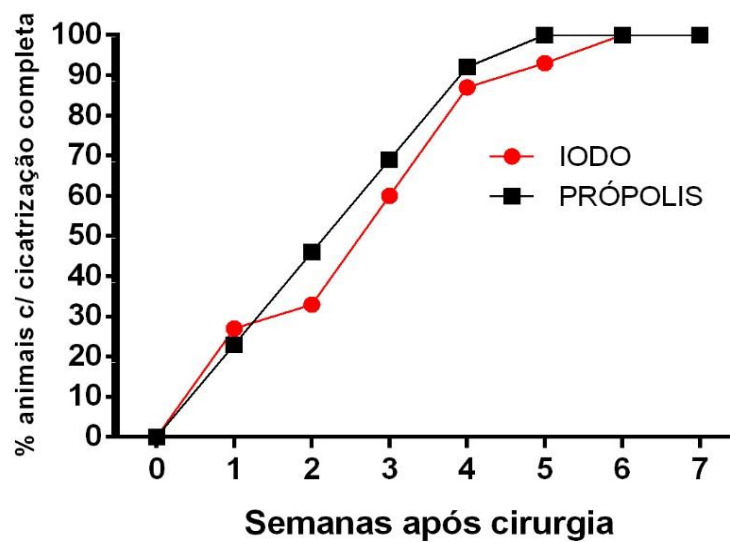


Figura 2: Percentual de animais de cada grupo experimental com cicatrização completa. Os pontos no gráfico mostram o percentual de animais de cada grupo que apresentaram cicatrização completa ao longo das semanas. As curvas de cicatrização foram comparadas utilizando-se o teste de Wilcoxon com $p < 0,05$, e não foram encontradas diferenças estatística significativa entre elas.

Os resultados apresentados na **Figura 1** e na **Figura 2**, indicam que não houve diferenças estatísticas entre o grupo tratado com pomada de própolis verde e o grupo controle iodo 10% quando considerado o processo cicatricial em si. Mas é interessante frisar que os animais tratados com a própolis verde cicatrizaram plenamente a incisão cirúrgica uma semana antes dos animais tratados com iodo, fato importante, pois é um tempo substancial onde uma ferida cicatrizada não estará sujeita a infecções com agentes oportunistas. Também deve-se observar que, como pode ser visto na **Figura 3A**, os animais tratados com própolis tiveram um processo de retorno dos pelos mais rápido, com um crescimento mais regular dos mesmos, o que não foi observado nos animais tratados com iodo, aspecto visualmente relacionado ao fator citotóxico da tintura de iodo (**Figura 3B**).

No presente trabalho, assim como no de Vieira *et al* [17], foram usados outros parâmetros para avaliação da cicatrização, como a presença de secreção e umidade na lesão que eram observadas a cada semana. Na **Figura 4A** é possível observar que ao longo do experimento foi atestada mais vezes a presença de secreção nos animais tratados com iodo a 10%, equivalendo a 21% das observações feitas no grupo durante o experimento, enquanto que no grupo pomada de própolis verde observou-se um percentual de 14%. O mesmo ocorre em relação a presença de umidade na lesão ao longo das observações, onde no grupo tratado com a pomada em 76% das observações não foi vista umidade nas feridas, enquanto 74% dos tratados com iodo tinham essa apresentação (**Figura 4B**). Mas quando foi aplicado o teste estatístico de odds ratio, com $p < 0,05$, não se observou diferença estatística entre os grupos para ambos os parâmetros.

A menor ocorrência de secreções purulentas nas feridas cirúrgicas dos animais tratados com própolis verde do que nas tratadas com tintura de iodo a 10% é um indicativo da menor infecção das feridas por agentes oportunistas ou mesmo um efeito antibacteriano do tratamento pós-cirúrgico contra *C. pseudotuberculosis* presentes nas lesões granulomatosas. O poder antibacteriano da própolis já foi descrito em experimentos nos quais foram vistas concentrações inibitórias mínimas bem reduzidas para bactérias Gram-positivas [10,22]. Um efeito antibacteriano para as bactérias Gram-negativas, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas sp.* e *Escherichia coli*, também já foi visualizado e isso é importante, visto que esse tipo de bactéria é uma fonte importante para contaminação de feridas cirúrgicas [13,23,22].



Figura 3. Crescimento dos pelos em torno da lesão cirúrgica. Crescimento normal de pelos ao redor da lesão tratada com pomada de própolis verde (A), ausência pelos ao redor da lesão tratada com tintura de iodo a 10% (B). As fotos representam animais de diferentes grupos experimentais observados em um mesmo tempo após a excisão cirúrgica das lesões granulomatosas.

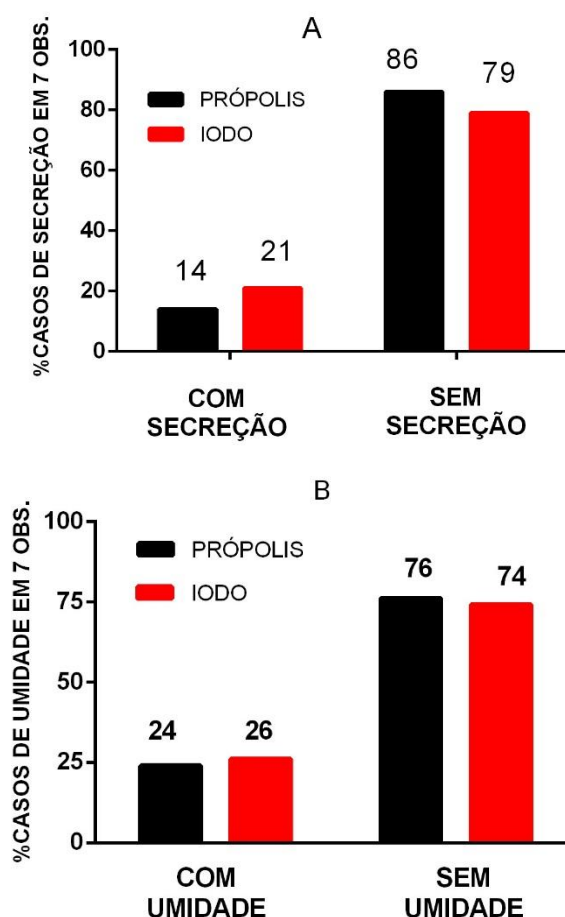


Figura 4. Casos de secreção e umidade nas lesões cirúrgicas após tratamento com própolis ou iodo. Percentual de casos secreção (A) e de umidade (B) na lesão cirúrgica em ambos os grupos em sete observações ao longo do experimento. Os valores expressam a porcentagem do número de observações semanais em oito semanas pós-cirurgia. Os dados foram comparados entre si pelo teste de odds ratio, com $p < 0,05$, sem diferença significativa entre eles.

6.3.2 AVALIAÇÃO SOROLÓGICA

Todos os animais testados foram positivos na avaliação sorológica para linfadenite caseosa através do teste de ELISA, com resultados de densidade óptica acima do cut-off de 0,250. Na **Figura 5** é possível constatar que ao longo do período experimental, os níveis de IgG anti-*C. pseudotuberculosis* não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos. Fischer *et al* [24], em um estudo usando própolis verde como adjuvante vacinal, observaram que o extrato etanólico não induzia uma eficiente estimulação da imunidade humoral, mas sim da imunidade celular. Então nenhum efeito no nível de resposta humoral específica contra *C. pseudotuberculosis* foi notado nesse experimento, mesmo considerando relatos anteriores de ação anti-inflamatória desta própolis, a qual poderia influenciar na resposta imune contra a bactéria.

6.3.3 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS

Os animais foram avaliados no período entre março e maio, onde a temperatura ambiental diurna do local e nos dias de coleta variaram entre 31°C a 34°C [25]. O aumento da temperatura ao longo do dia ou estação do ano influencia em parâmetros clínicos de ovinos, tais como frequência cardíaca, frequência respiratória e temperatura retal [26]. Mas, os procedimentos foram realizados a sombra, em um mesmo período do dia, e em uma temperatura ambiente constante, o que se traduziu em pouca influência ambiental nos parâmetros aferidos. A **Figura 6** mostra que ao longo do experimento as frequências cardíaca (FC) (**6A**), respiratória (FR) (**6B**) e temperatura retal (TR) (**6C**) analisadas nos dois grupos avaliados variaram pouco e sem diferença estatística entre os grupos experimentais, sendo que para o primeiro parâmetro os dados permaneceram dentro dos parâmetros normais apresentados na literatura clínica clássica [2]. No que tange a FR, o estresse causado pela contenção pode ter levado algumas das médias a se estabelecerem acima da normalidade nas primeiras semanas, como também demonstrado em outros estudos **Figura 1** com ovinos [27,28], mas mesmo assim não houve diferença estatística entre os grupos experimentais.

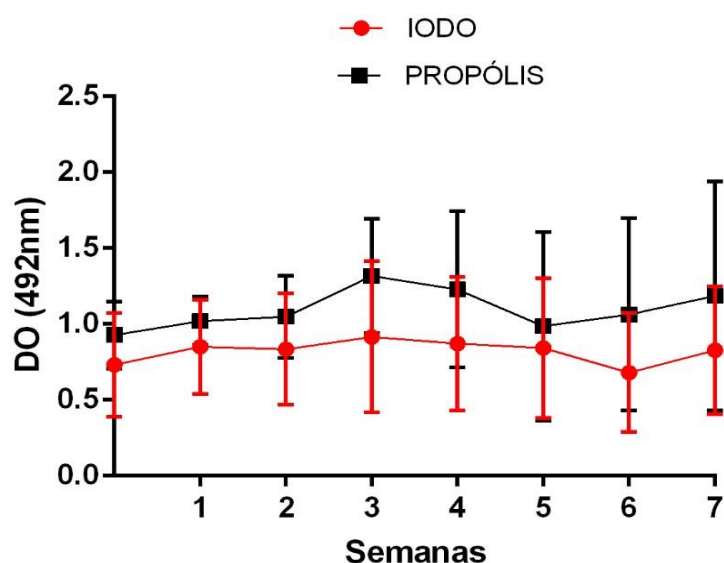


Figura 5. Presença de anticorpos anti-*C. pseudotuberculosis* após o tratamento cirúrgico de animais com lesões granulomatosas. Os dados são demonstrados como médias de densidade óptica (DO), e as barras representam seus respectivos desvios padrões. Sem diferenças estatísticas no teste t de Student ($p < 0,05$).

No que se refere aos escores corporais médios observados na **Figura 7A**, assim como os níveis de hidratação médios na **Figura 7B**, estes aferidos através do teste de turgor cutâneo, ao não se constatou diferença estatística entre os dois grupos em ambas as avaliações longo do experimento. Em relação aos níveis de hidratação, tais resultados se apresentam dentro da normalidade, já que o retorno entre 2 a 4 segundos é tido como desidratação leve, e o patamar médio de retorno se manteve em torno de 2 segundos [29]. Com relação ao score corporal, não foram obtidas diferenças estatísticas significativas entre os grupos durante todo o experimento, estando a média dos animais em um estado de magreza a normalidade [30]. Esta condição se apresenta compreensível diante de serem animais sem raça definida e pelo manejo extensivo proposto para o experimento.

A ausência de diferenças significativas, com a obtenção de valores semelhantes dos parâmetros clínicos nos animais tratados com a própolis ou o iodo durante todo o experimento, traduzem o fato de que a pomada de própolis verde não induziu efeitos colaterais adversos que pudessem ser clinicamente observáveis, assim como em um experimento com o uso de própolis verde intramamário em vacas leiteiras no tratamento de mastite [31]. Deve-se frisar que em nenhum momento foi notado qualquer sinal de fotossensibilização nos animais tratados. Há relatos de que a própolis verde pode proteger inclusive contra radiações ultravioleta, servindo como um fator de proteção solar [32].

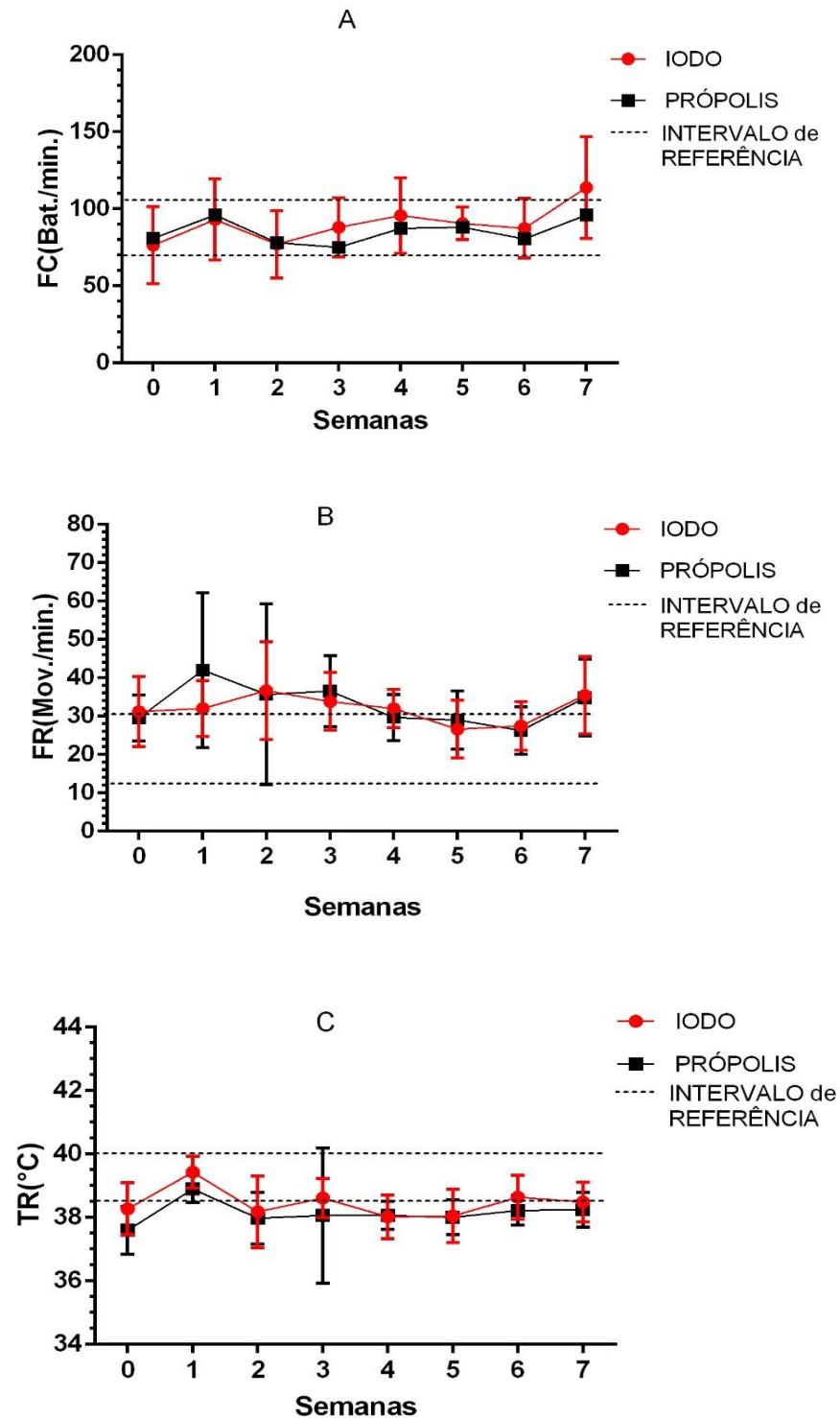


Figura 6. Parâmetros clínicos dos animais tratados com iodo e pomada de própolis verde após excisão de lesão de linfadenite caseosa. Os parâmetros avaliados foram (A) frequência cardíaca, (B) frequência respiratória e (C) temperatura retal. Os dados são apresentados como médias, e as barras indicam seus respectivos desvios padrões. As linhas tracejadas correspondem a um intervalo de normalidade (BLOOD e HENDERSON, 1978; CALDAS, 2000; FEITOSA, 2008). Não foram observadas diferenças estatísticas significativas entre os dois grupos experimentais em um mesmo tempo em nenhum dos parâmetros, pelo teste t e Student ($P < 0,05$).

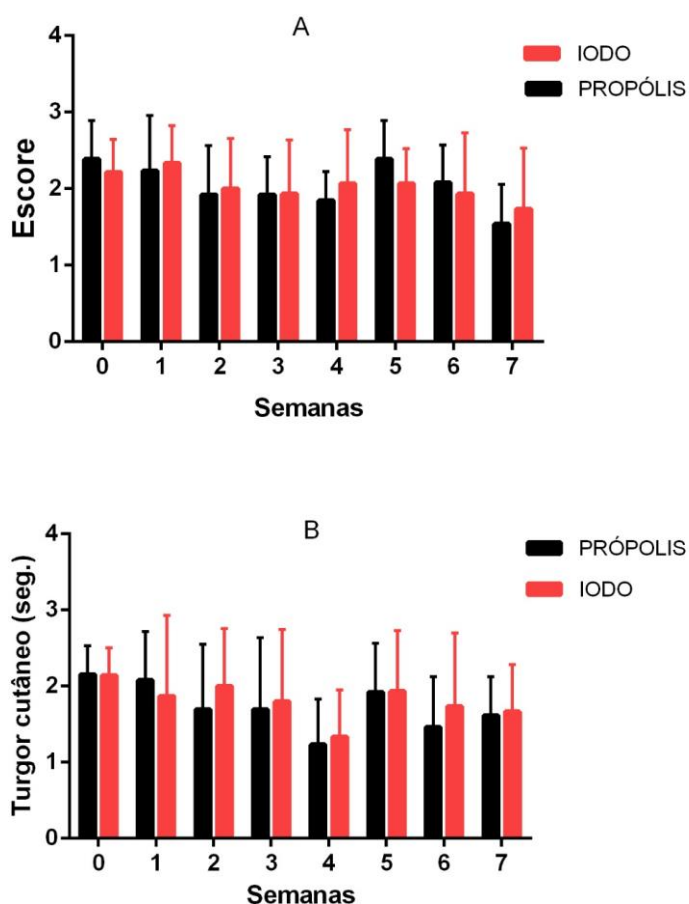


Figura 7: Determinação do (A) escore corporal e do (B) tempo de retorno de turgor cutâneo nos animais do experimento. Os resultados são apresentados como média em cada tempo de observação para cada grupo, e as barras indicam seus respectivos desvios padrões. Não houve diferenças estatísticas no teste t de Sudent ($p < 0,05$)

6.3.4 AVALIAÇÃO DAS FUNÇÕES RENAIIS E HEPÁTICAS

A ureia sérica dos animais se manteve dentro dos parâmetros normais [33], como observado na **Figura 8A**, sem diferenças estatísticas entre os dois grupos experimentais, com exceção dos resultados de quatro semanas após a cirurgia, onde os valores do grupo iodo se sobressaem estatisticamente aos do grupo própolis, mas mesmo assim dentro dos valores normais de referência. No que tange aos resultados dos níveis de ácido úrico sérico, observa-se na **Figura 8B** que os valores se mostram um pouco acima do patamar superior de referência [34], com diferenças entre os grupos em dois pontos, em duas e seis semanas após a cirurgia, mas mesmo assim ligeiramente acima do valor máximo de referência. A creatinina sérica manteve seus níveis dentro dos patamares de normalidade [33], e quando comparada nos dois grupos como demonstrado na **Figura 8C**, se apresenta ao longo do experimento de forma semelhante. Em dietas com maior nível de proteína bruta, pode-se ter um pequeno aumento nos

níveis de ácido úrico [35]. É possível que a variação na composição da ração com diferentes lotes de silagem fornecido durante o experimento tenham ocasionado um pequeno aumento nos níveis de ácido úrico na segunda, terceira e quarta semanas.

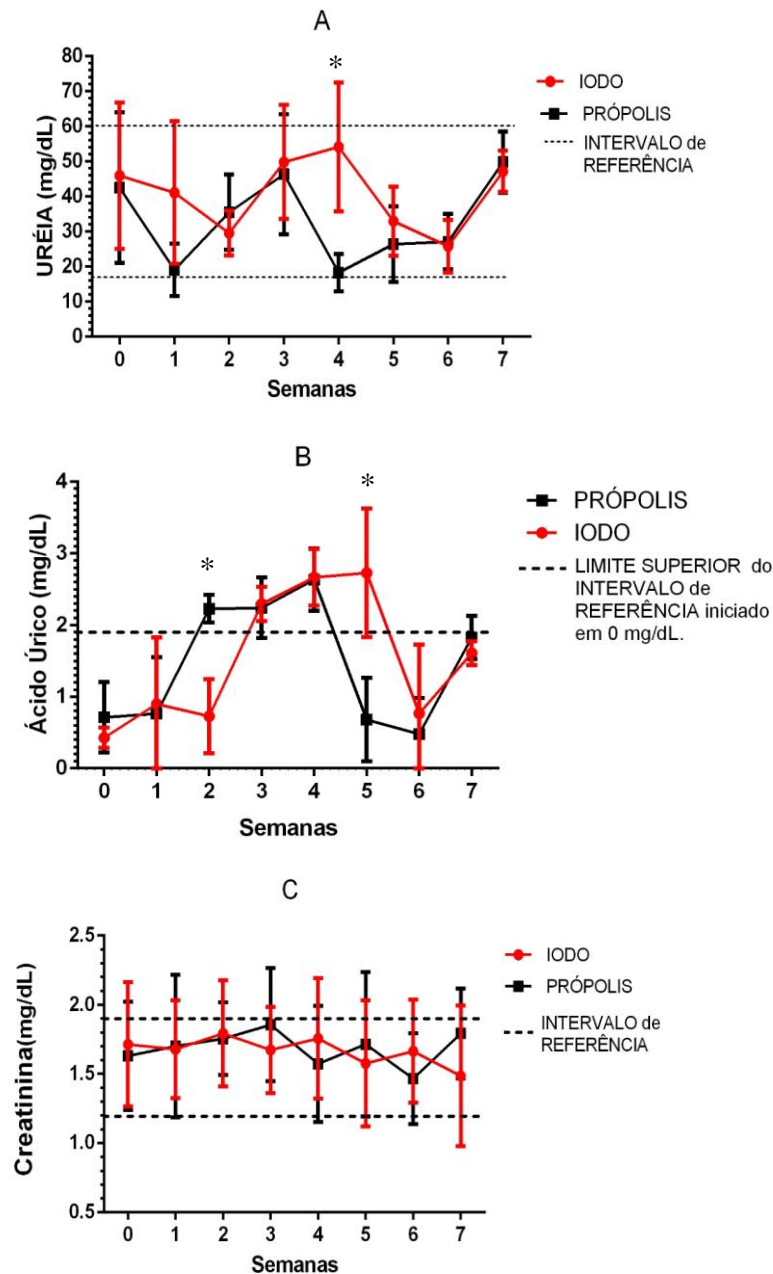


Figura 8: Determinação da ureia sérica (A), do ácido úrico sérico (B) e da creatinina sérica (C) nos animais dos dois grupos ao longo do experimento. Os resultados são apresentados como média em cada tempo de observação para cada grupo, e as barras indicam seus respectivos desvios padrões. Estão representados por linhas pontilhadas os intervalos de referência para ureia (CONTRERAS, 2000; KANEKO, *et al.* 2008), ácido úrico (RAJU, *et al.* 2015) e creatinina sérica (KANEKO, *et al.* 2008). O símbolo “*” indica diferenças estatísticas significativas no teste t de Student ($p < 0,05$) entre os grupos em um determinado tempo.

Os níveis de proteínas totais séricas podem variar dependendo do percentual proteico na ração, de possíveis infecções e de processos anêmicos dos animais. Os resultados encontrados no presente estudo demonstrados na **Figura 9** se encontram dentro dos parâmetros normais [33, 36], e não há diferenças estatísticas entre os grupos experimentais. Em se tratando das enzimas hepáticas, os níveis de alanina aminotransferase (ALT), demonstrados da **Figura 10A**, e os de aspartato aminotransferase (AST), demonstrados da **Figura 10B**, nos dois grupos experimentais se mantiveram muito próximos ao longo do experimento e sem diferenças estatísticas significativas, como também dentro dos padrões normais indicados na literatura referenciada [33].

6.3.5 AVALIAÇÃO DA DETERMINAÇÃO DE RESISTÊNCIA/SUSCEPTIBILIDADE DOS ISOLADOS CLÍNICOS DE *C. pseudotuberculosis* A PRÓPOLIS VERDE

Quanto aos 27 isolados clínicos de *C. pseudotuberculosis* obtidos dos animais incluídos nesse estudo, as concentrações de 1,0 e 2,0 mg/mL de extrato etanólico de própolis verde foram as que mais frequentemente inibiram 100% do crescimento bacteriano, onde juntas inibiram 52% dos isolados. A concentração de 8,0 mg/mL apresentou MIC100 para 30% dos isolados testados, enquanto 15% dos isolados não apresentaram sensibilidade às concentrações testadas (**Tabela 1**). Em estudos anteriores com bactérias Gram positivas, foi verificado para as cepas ATCC25923, ATCC33591, ATCC6538 e metacilina resistente (MRSA) de *S. aureus*, e *Enterococcus faecalis* como exemplares de Gram-positivas, concentrações inibitórias mínimas de (MICs) de 0,4-0,2mg/mL, 1,6-0,05mg/mL, 0,2mg/mL, 0,4mg/mL e 0,4mg/mL respectivamente [10, 37], inferiores aos do presente trabalho. Mas deve-se atentar ao fato de que nessas pesquisas foram relatados como MIC simplesmente a concentração que inibiu qualquer crescimento da bactéria, enquanto neste trabalho tomamos como medida a MIC100, onde o crescimento total da bactéria é inibido por determinada concentração de própolis verde.

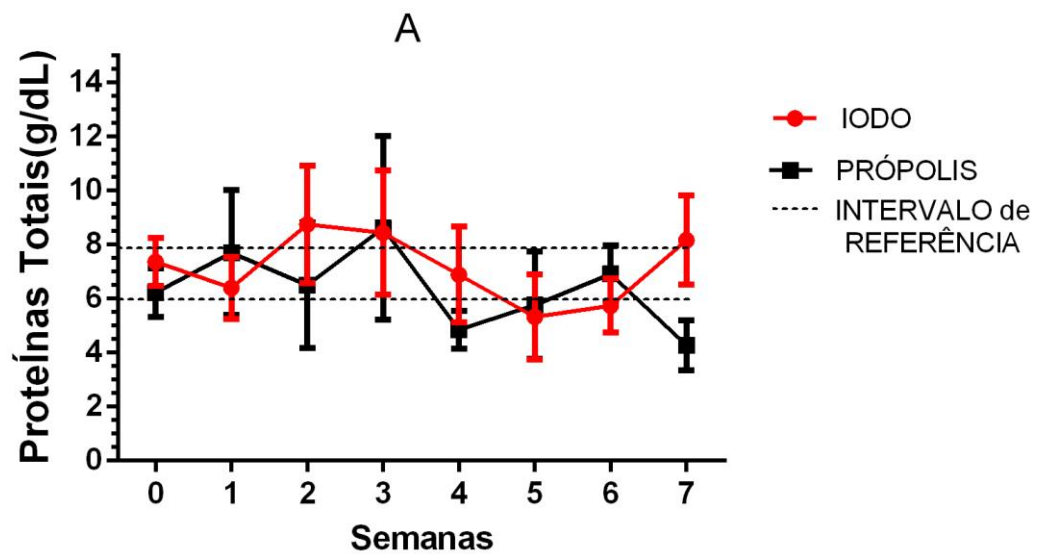


Figura 9: Determinação da proteína total sérica dos animais dos dois grupos experimentais ao longo do experimento. Os resultados são apresentados como média em cada tempo de observação para cada grupo, e as barras indicam seus respectivos desvios padrões. As linhas pontilhadas correspondem ao intervalo de referência (KANEKO, *et al.* 2008). Não houve diferenças estatísticas significativas no teste t de Student ($p < 0,05$).

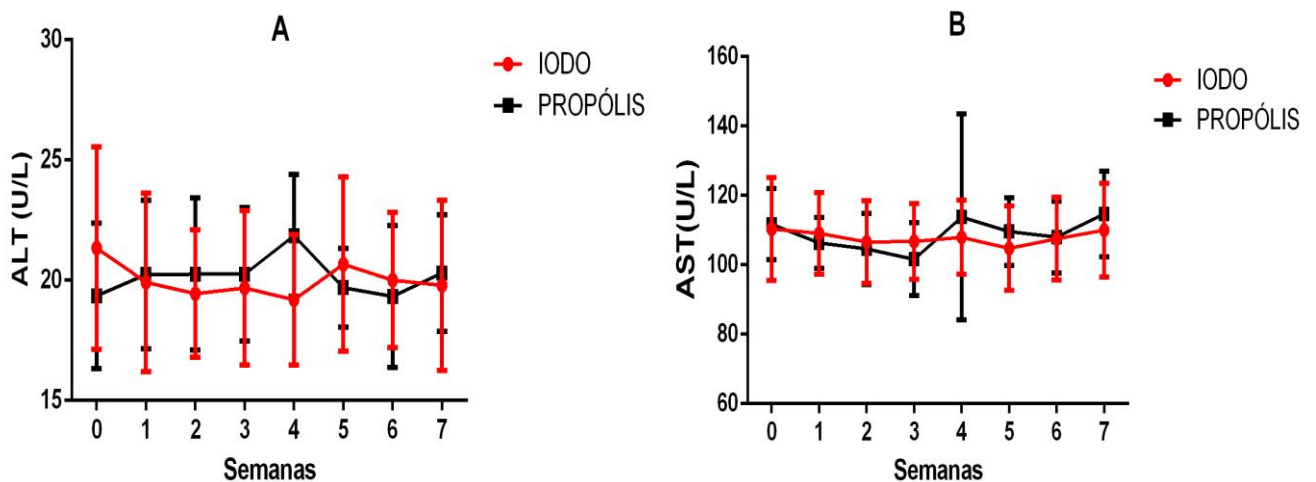


Figura 10: Determinação dos níveis de ALT (A) e AST (B) nos animais dos dois grupos experimentais ao longo do experimento. Os resultados são apresentados como média em cada tempo de observação para cada grupo, e as barras indicam seus respectivos desvios padrões. Não houve diferenças estatísticas significativas entre os grupos quando se utilizou o teste t de Student ($p < 0,05$) para comparar as médias de cada grupo em um determinado tempo.

Também na **Tabela 1** são apresentados os dados de concentração bactericida mínima dos isolados. 48% dos isolados apresentaram MBC em concentrações de 1,0 a 2,0 mg/mL, sendo que 33% dos isolados apresentaram MBC em concentrações de 8,0 mg/mL. A própolis verde até a concentração de 8 mg/mL não foi capaz de ter ação bactericida contra seis dos isolados. Do mesmo modo, os trabalhos anteriormente comparados quanto a MIC, também apresentaram MBCs de 1,6-0,8mg/mL, 1,6mg/mL, 0,4mg/mL, >0,4mg/mL e 0,8mg/mL, respectivamente, para bactérias Gram-positivas [10,37]. É possível que esta maior resistência do *C. pseudotuberculosis* exista em função da estrutura de sua parede celular, pois mesmo sendo esta espécie Gram positiva, a presença de uma camada de peptidoglicano ligada a um polímero de arabinogalactano com ácidos micólicos em uma camada externa a faz semelhante neste aspecto à parede de uma bactéria Gram-negativa [38]. Ressalta-se que não foi possível realizar o ensaio de sensibilidade com o material caseoso retirado de um dos animais, visto que, mesmo sendo identificado como *C. pseudotuberculosis*, posteriormente esse isolado foi perdido por dificuldades em ativação e crescimento do mesmo.

Como conclusão pode-se afirmar que, quando comparado ao tratamento com solução de iodo a 10%, a aplicação de pomada à base de própolis verde se mostrou melhor alternativa como tratamento pós-cirúrgico no tratamento da linfadenite caseosa em ovinos, pois houve diminuição de uma semana no processo de cicatrização observado no presente estudo, o que, para animais de produção, significa um tempo relevante no qual se evita contaminações oportunistas. Foi ainda observado a sensibilidade *in vitro* dos isolados obtidos das coletas ao extrato etanólico da própolis verde. Também se conclui que a aplicação de pomada de própolis verde não induziu nenhum efeito colateral observável através da avaliação da bioquímica laboratorial e da avaliação clínica dos animais tratados.

Número	Isolado	MIC100 (mg/mL)	MBC 100 (mg/mL)
1	03	> 8	> 8
2	04	> 8	> 8
3	05	8	8
4	06	2	2
5	10	4	4
6	11	1	1
7	12	1	1
8	13	1	1
9	14	8	>8
10	17	8	>8
11	18	1	2
12	19	1	2
13	20	1	1
14	52	2	2
15	54	2	2
16	55	1	1
17	56	2	2
18	58	1	1
19	60	1	1
20	61	8	8
21	62	1	1
22	64	8	8
23	80	4	4
24	81	8	8
25	89	> 8	> 8
26	94	> 8	> 8
27	98	2	2

Tabela 1 - Sensibilidade de isolados clínicos de *C. pseudotuberculosis* obtidos a partir de ovinos a extrato de própolis verde. Foi realizado ensaio de microdiluição em caldo com diferentes diluições do extrato (0,016-8,0 mg/mL), e os resultados lidos em espectrofotômetro. MIC100 é definida como a concentração onde houve 100% de inibição do crescimento da bactéria, e MBC100 como a concentração onde houve 100% de ação bactericida, em mg/mL.

6.4 MATERIAL E MÉTODOS

6.4.1 LOCAL DOS EXPERIMENTOS A CAMPO

O experimento a campo foi realizado em uma propriedade rural (latitude: 10°24'12.7''S e Longitude: 39°17'36.3''W) no município de Monte Santo no estado da Bahia. A propriedade dedica-se à caprino e ovinocultura de forma extensiva e ofereceu-se espontaneamente para manutenção dos animais durante o período experimental.

6.4.2 ANIMAIS

Foram usados 28 ovinos sem raça definida de ambos os sexos que apresentavam sinais clínicos de linfadenite caseosa superficial. Estes animais foram levados para a propriedade 15 dias antes do dia do início do experimento a fim de acondicionamento local e para serem vermifugados com vermífugo a base de albendazol na proporção 3,5mg/Kg por via oral. Durante estes 15 dias e ao longo do período experimental, a dieta foi composta de pasto de capim *buffel* com uma suplementação diária de silagem de milho juntamente com concentrado de farelo de soja e milho moído, além de sal mineral e água *ad libitum*.

Os animais foram separados aleatoriamente em dois grupos e foram identificados com brincos de cores diferentes, sendo um grupo controle (Grupo 1) com 15 animais que foi tratado após a cirurgia de extração de lesões de linfadenite caseosa com tintura de iodo a 10%, e o grupo teste (Grupo 2), com 13 animais, que foi tratado com a pomada a base de própolis verde. Para a colocação dos brincos, foi utilizado unguento cicatrizante e repelente junto aos brincos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Uso de Animais em Experimentação da Escola de Medicina Veterinária e Zootecnia da UFBA, sob o número de protocolo 89/2017.

6.4.4 OBTENÇÃO DO EXTRATO ETANÓLICO DE PRÓPOLIS

Os extratos de própolis foram preparados de acordo com o descrito por [10]. Foram adicionados 15 mL de etanol (80%) a 2 g de própolis. A extração ocorreu em uma temperatura de 70 ° C durante 30 minutos sob agitação constante em uma incubadora Shaker (MA 420 / MARCONI-Brasil), com rotação de 710 rpm. Em seguida, centrifugou-se o extrato (Centrifuga SIGMA 2-16 KL) a 8800 rpm durante 11 min a 5 ° C. No final da centrifugação, o sobrenadante foi transferido para um recipiente de 50 mL e foram adicionados 10 mL de etanol (80%) ao resíduo do tubo, onde a centrifugação foi repetida. Os sobrenadantes foram homogeneizados e mantidos a 50 ° C até estarem completamente secos. Em seguida, os

extratos foram armazenados em tubos cobertos com folha de alumínio em condições atmosféricas inertes (N₂), a fim de evitar a degradação do material.

6.4.5 TERAPÊUTICOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO PÓS-OPERATÓRIO

Foram comparados os tratamentos com tintura de iodo a 10% (Pinus[®]) e a pomada de própolis verde formulada na Escola de Farmácia da UFBA, em Salvador- BA. A composição dessa pomada é baseada em óleos e gorduras naturais e em extrato de própolis verde, mas as quantidades exatas de seus componentes não serão reveladas neste trabalho devido ao fato de que a formulação será submetida a pedido de depósito de patente.

6.4.6 TRATAMENTO CIRÚRGICO E PÓS-CIRÚRGICO

No dia zero do experimento, foi feita uma tricotomia na região do linfonodo superficial entumecido com a devida assepsia posterior com álcool a 70% em todos os animais e com lâminas descartáveis. Após essa tricotomia, foi realizada uma incisão vertical de 2,0cm com uma lâmina de bisturi n° 4 descartável para a retirada do conteúdo caseoso do linfonodo, a qual foi acondicionado em coletores estéreis com a identificação do animal (**Figura 11**). Esses coletores foram colocados em refrigeração e encaminhados ao Laboratório de Imunologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS/UFBA), a fim de confirmar a presença da bactéria *C. pseudotuberculosis* através de exames microbiológicos.

Nos animais do grupo 1, após a drenagem do conteúdo caseoso do linfonodo, foi feita a limpeza interna deste linfonodo com gaze estéril embebida com tintura de iodo a 10% utilizando uma pinça dente de rato 14 cm. No grupo 2, a limpeza interna foi realizada com solução fisiológica e posteriormente a cavidade foi preenchida com a pomada a base de própolis verde. Nos dois grupos, após o tratamento, foi aplicado spray larvicida como repelente ao redor do linfonodo tratado. O tratamento pós cirúrgico foi realizado uma única vez, no dia zero, em ambos os grupos (**Figura 12**).

6.4.7 COLETA DE SANGUE

Antes do procedimento cirúrgico do primeiro dia e com repetição semanal durante dois meses foi feita a venopunção jugular para retirada de sangue de cada animal. Foram coletados 10 mL de sangue em tubo tipo Vacutainer[®] sem anticoagulante, para posterior obtenção de soro através de centrifugação a 4000 rpm por 10 minutos e acondicionamento sob refrigeração.

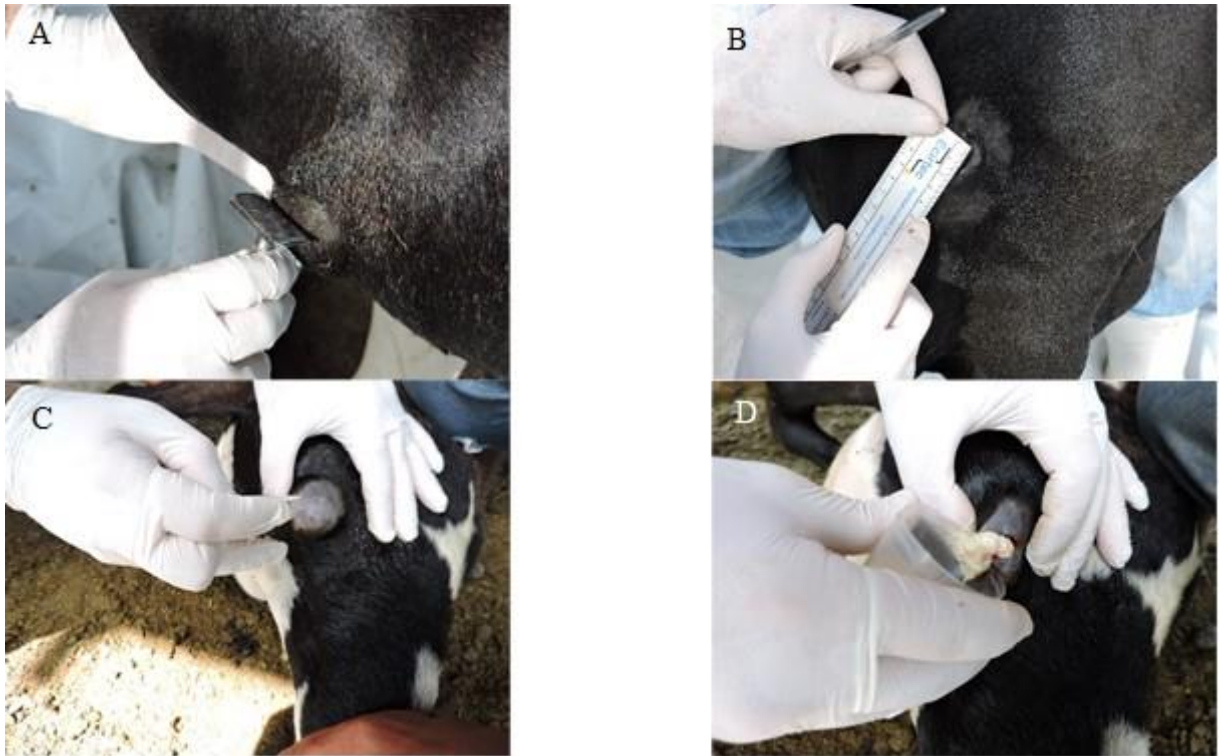


Figura 11. Procedimentos cirúrgicos utilizados nos animais desse experimento. Tricotomia prévia do local (A), medição (B), incisão (C) e retirada e coleta do conteúdo caseoso para avaliação microbiológica (D).

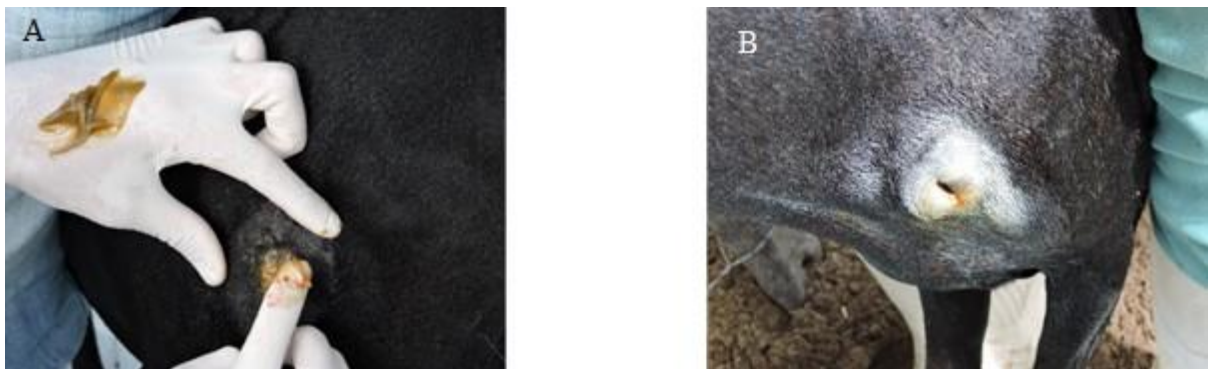


Figura 12. Procedimentos pós-cirúrgicos. Aplicação da pomada de própolis verde após retirada do material caseoso e limpeza da cavidade (A), e spray larvicida ao redor do tratamento com iodo 10% (B).

6.4.8 AVALIAÇÃO SOROLÓGICA

Os soros dos animais foram submetidos a avaliação imunológica através do método de ELISA para detecção de anticorpos IgG anti-*C. pseudotuberculosis* seguindo o protocolo desenvolvido por [39].

6.4.9 AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS CLÍNICOS

Antes do procedimento cirúrgico e depois semanalmente por dois meses, foram feitas avaliações clínicas nos animais, onde foram observados escore corporal, frequência respiratória, frequência cardíaca, temperatura retal (em graus Celsius), grau de anemia através de avaliação da conjuntiva, grau de hidratação através do teste de turgor cutâneo, e avaliação por palpação de outros linfonodos superficiais. Também foram medidas as cicatrizes das lesões com o uso de uma régua além da presença de secreção e umidade no local.

6.4.10 EXAMES BIOQUÍMICOS PARA ANÁLISE DAS FUNÇÕES HEPÁTICAS E RENAIS

Os componentes séricos dos animais desse experimento foram avaliados através de análises de bioquímica clínica comerciais foram ácido úrico, ureia, creatinina, ácido úrico, proteínas totais, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST). A **Tabela 2** mostra as análises que foram realizados, suas metodologias e respectivas referências. Estes exames foram realizados no LABMUNO do ICS da UFBA.

Componente	Nome do Kit utilizado	Marca	Metodologia
Ureia	Ureia CE	Labtest®	Enzimático colorimétrico
Ác. Úrico	Ácido Úrico Liquiform	Labtest®	Enzimático colorimétrico
Creatinina	Creatinina Enzimática	Labtest®	Enzimático colorimétrico
Proteínas Totais	Proteínas Totais	Labtest®	Biureto
Alanina aminotransferase (ALT)	ALT/GPT Liquiform VET	Labtest®	Cinética UV-IFCC
Aspartato aminotransferase (AST)	AST/GOT Liquiform	Labtest®	Cinética UV-IFCC

Tabela 2. Kits comerciais e metodologias empregados na mensuração de componentes séricos.

6.4.11 ANÁLISE DA SUSCEPTIBILIDADE DE ISOLADOS DE *C. pseudotuberculosis* A PRÓPOLIS VERDE

As amostras coletadas durante o procedimento cirúrgico de exérese foram submetidas a cultivo em um meio de ágar sangue para isolamento da *C. pseudotuberculosis*. Após a confirmação da espécie dos isolados, realizou-se os testes baseado em Concentração Inibitória Mínima (MIC) e Concentração Bactericida Mínima (MBC). Para isolamento, o material dos granulomas retirados dos animais doentes foi semeado em ágar sangue suplementado com 5% de sangue de ovino. As placas com o ágar foram incubadas em estufa (2% de CO₂) durante 48 h a 37°C. As colônias isoladas foram caracterizadas macroscopicamente, coradas pelo método de Gram e também foi observada a formação de película na superfície em caldo BHI. A identificação final dos isolados foi feita através de testes bioquímicos, tais como as provas de produção de catalase, de fermentação de carboidratos, de produção de urease e de motilidade.

Para avaliar a MIC e MBC, o extrato etanólico de própolis verde foi diluído em DMSO, com concentração máxima de 1% após as diluições seriadas. Foram testadas as concentrações no intervalo de 0,016 a 8 mg/mL. Também foi realizado o controle do diluente. A metodologia da MIC foi realizada de acordo com Norman *et al* [40], com algumas modificações. Os isolados clínicos foram crescidos em caldo BHI acrescido de Tween a 0,1% a 37°C por 24h horas. Após 24 horas, cada isolado clínico foi diluído em caldo BHI para alcançar, em espectrofotômetro, uma densidade óptica de 0,08-0,10 no comprimento de onda de 600 nm (ópticamente comparável à solução padrão McFarland de 0,5). Cada suspensão possuía aproximadamente 3×10^6 UFC/mL de *C. pseudotuberculosis*. Em seguida, as suspensões foram imediatamente diluídas em caldo BHI para obter uma concentração de 1×10^6 UFC/mL. Para atingir uma concentração final de 5×10^5 UFC/mL nos poços da placa de cultivo, cada poço foi inoculado com 100 µL do inóculo e 100 µL de solução contendo o extrato de própolis verde. As placas foram incubadas a 37°C durante 48 horas.

A MIC₁₀₀ foi definida como a menor concentração do antimicrobiano capaz de impedir totalmente o crescimento microbiano em 48 horas. A partir dos poços do ensaio de determinação da MIC retirou-se uma alíquota de 20 µL, a qual foi inoculada na superfície do ágar BHI. As placas foram incubadas a 37°C (2% de CO₂) e, após 48 horas, foi definida a MBC₁₀₀, como a menor concentração do antimicrobiano capaz de causar a morte bacteriana total. Os ensaios foram realizados em duplicata.

6.4.12 ANÁLISES MATEMÁTICAS E ESTATÍSTICAS

Todos os dados obtidos foram inseridos no software EXCEL (Microsoft Office 2010, Microsoft Corporation, Redmond, Washington) para a realização das análises iniciais. Os valores foram então repassados para o programa estatístico GraphPad Prism v.6 para realização das análises estatísticas. Foram usados o test “t” de Student para avaliação de diferenças significativas entre as médias área da ferida cirúrgica, médias de DO (densidade óptica) na avaliação sorológica, frequências cardíaca, respiratória, temperatura corpórea, e valores de bioquímica clínica. O teste de odds ratio foi utilizado para certificar a existência ou não de diferenças estatísticas significativas entre os grupos no que tange à presença de umidade ou secreção purulenta nas feridas cirúrgicas. O teste de Wilcoxon, foi usado para comparar as curvas de animais com cicatrização completa em cada grupo.

6.5 AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem aos proprietários da fazenda onde foi realizada a parte de campo do estudo pelo valioso auxílio na manutenção dos animais, e a Francisca Soares (LABIMUNO-UFBA) pelo apoio técnico.

6.6 CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

6.7 REFERENCIAS

- [1] *Leite ML*. Caseous Lymphadenitis (CL) in Goats and Sheep. Alabama Cooperative Extension System. Available at <https://ahdc.vet.cornell.edu/programs/NYSCHAP/docs/CaseousLymphadenitis.pdf>. Accessed October 03, 2017.
- [2] *Blood DC, Henderson JA*. Doenças causadas por bactérias-I. In: *Blood DC, Henderson JA*. Editors. Medicina Veterinária. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1978: 265-266
- [3] *Smith MC, Sherman DM*. Subcutaneous Swellings. In: *Smith MC, Sherman DM*. Editors. Goat Medicine. Singapore: U.S. Library of Congress, 2009: 63-67

- [4] *Santiago LB, Pinheiro RR, Alves FSF, Santos VWS, Rodrigues AS, Lima AMC, Oliveira AEL, Albuquerque FHMAR*. In vivo evaluation of antiseptics and disinfectants on control of Caseous Lymphadenitis: clinical, hematological, serological and microbiological monitoring. Arquivos do Instituto Biológico de São Paulo, advance online publication July 2013; doi: 10.1590/S1808-16572013000300003
- [5] *Balin AK, Pratt L*. Dilute povidone-iodine solutions inhibit human skin fibroblast growth. *Dermatol Surg*, advance online publication April 2002; doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01161.x
- [6] *Senturk S, Temizel M*. Clinical efficacy of rifamycin SV combined with oxytetracycline in the treatment of caseous lymphadenitis in sheep. *Vet Rec*, advance online publication August 2006; doi: 10.1136/vr.159.7.216
- [7] *Washburn KE, Fajt VR, Lawho SD, Adams LG, Tell LA, Bisset WT*. Caprine abscess model of tulathromycin concentrations in interstitial fluid from tissue chambers inoculated with *Corynebacterium pseudotuberculosis* following subcutaneous or intrachamber administration. *Antimicrob Agents and Chemother*, advance online publication December 2013; doi: 10.1128/AAC.00936-13
- [8] *Ghisalberti EL*. Propolis: A Review. *Bee World*, advance online publication 31 Jul 2015; doi: 10.1080/0005772X.1979.11097738
- [9] *Barth OM, Freitas AS, Matsuda AH, Almeida- Muradian LB*. Botanical origin and Artepillin-C content of Brazilian propolis samples. *Grana*, advance online publication 17 January 2013; doi: 10.1080/00173134.2012.747561
- [10] *Machado BAS, Silva RPD, Barreto GAB, Costa SS, Silva DF, Brandão HN, Rocha JLC, Dellagostin OA, Henriques JAP, Umsza-Guez MA, Padilha FF*. 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*, advance online publication 8 January 2016; doi: 10.1371/journal.pone.0145954
- [11] *Veiga RS, Mendonça S, Mendes PB, Paulino N, Mimica MJ, Lagareiro Netto AA, Lira IS, López BG-C, Negrão V, Marcucci MC*. Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. *Journal of Applied Microbiology*, advance online publication January 2017; doi: 10.1111/jam.13400
- [12] *Aga H, Shibuya T, Sugimoto T, Kurimoto M, Nakajima S*. Isolation and identification of antimicrobial compounds in Brazilian propolis. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, advance online publication 12 June 2014; doi: 10.1271/bbb.58.945
- [13] *Sforcin JM, Fernandes Jr. A, Lopes CAM, Bankova V, Funari SRC*. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, advance online publication July 2000; doi: 10.1016/S0378-8741(00)00320-2
- [14] *Takzaree N, Hadjiakhondi A, Hassanzadeh G, Rouini MR, Manayi A*. Synergistic effect of honey and propolis on cutaneous wound healing in rats. *Acta Medica Iranica*. Available at https://www.researchgate.net/publication/301919066_Synergistic_Effect_of_Honey_and_Propolis_on_Cutaneous_Wound_Healing_in_Rats 2016. Accessed October 06, 2017

- [15] *International Federation of Organic Agriculture Movements and Research Institute of Organic Agriculture*. The world of organic agriculture: Statistics and Emerging Trends 2018. Available at <https://www.organic-world.net/yearbook/yearbook-2018.html>. Accessed December 05, 2018
- [16] *Rahal SC, Bracarense APFRL, Tanaka CY, Grillo TP, Leite CAL*. Utilização de própolis ou mel no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos. *Archives of Veterinary Science*, advance online publication 02 June 2003; doi: 10.5380/avs.v8i1.4018
- [17] *Vieira AP, Santos NR, Borges JHS, Vincenzi MPA, Schmitz WO*. Ação dos flavonóides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*. Available at https://www.researchgate.net/publication/47658682_Flavonoid_action_in_second_intention_healing_in_surgicallyinduced_clean_wounds_in_Wistar_rats_Acao_dos_flavonoides_na_cicatrizacao_por_segunda_intencao_em_feridas_limpas_induzidas_cirurgicamente_em_r. Accessed July 12, 2018
- [18] *Sehn E, Hernandez L, Franco SL, Gonçalves CCM, Baesso ML*. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. *Analytica Chimica Acta*, advance online publication 17 January 2009; doi: 10.1016/j.aca.2009.01.019
- [19] *Abu-Seida AM*. Effect of propolis on experimental cutaneous wound healing in dogs. *Veterinary Medicine International*, advance online publication 03 December 2015; doi: 10.1155/2015/672643
- [20] *Moura SAL, Ferreira MAND, Andrade SP, Reis MLC, Noviello ML, Cara DC*. Brazilian green propolis inhibits inflammatory angiogenesis in a murine sponge model. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, advance online publication 31 October 2009; doi:10.1093/ecam/nep197
- [21] *Barud HDS, Araujo Júnior AM, Saska S, Mestieri LB, Campos J. ADB, Freitas RM, Ferreira NU, Nascimento AP, Miguel FG, Vaz MM, Oliveira LL, Barizon EA, Marquele – Oliveira F, Gaspar AMM, Ribeiro SJL, Barretta AA*. Antimicrobial Brazilian propolis (EPP-AF) containing biocellulose membranes as promising biomaterial for skin wound healing. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, advance online publication 13 May 2013; doi: 10.1155/2013/703024
- [22] *Devequi-Nunes D, Machado BAS, Barreto GDA, Silva JR, Silva DF, Rocha JLC, Brandão HN, Borges VM, Umsza-Guez MA*. Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. *PLoS ONE*, advance online publication 04 December 2018; doi: 10.1371/journal.pone.0207676
- [23] *Kareem AA, Abdzaid N, Salman RM, Mohamed MK, Dekel AJ, Abudul-Muhsen RS*. Study of antibacterial activity in the local Iraqi propolis. *Journal of Contemporary Medical Sciences*. Available at <http://www.jocms.org/index.php/jcms/article/view/15/6>. Accessed November 10, 2017

- [24] *Fischer G, Conceição FR, Leite FPL, Dummer LA, Vargas GD', Hübner SO, Dellagostin OA, Paulino N, Paulino AS, Vidor T.* Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1. *Vaccine*, 18 October 2006; doi: 10.1016/j.vaccine.2006.10.005
- [25] *Accuweather Corporate.* Available at: <https://www.accuweather.com/pt/br/montesanto/37617/januaryweather/37617?monyr=1/1/2018&view=table>. Accessed June 20, 2018.
- [26] *Marai IFM, El-Darawany AA, Fadiel A, Abdel-Hafez MAM.* Physiological traits as affected by heat stress in sheep-A review. *Small Ruminant Research*, advance online publication 27 October 2006; doi: 10.1016/j.smallrumres.2006.10.003
- [27] *Silanikove N.* Effects of heat stress on the welfare of extensively managed domestic ruminants. *Livestock Production Science*, 10 January 2000; doi: 10.1016/S0301-6226(00)00162-7
- [28] *Gesualdi Junior A, Sales ESV, Freitas RS, Henry FC, Oliveira VPS, Gesualdi ACLS.* Effects of heat stress on the physiological parameters and productivity of hair sheep in tropical and coastal environments. *Revista Brasileira de Zootecnia*, advance online publication 24 June 2014; doi: 10.1590/S1516-35982014001000008
- [29] *Feitosa FLF.* Exame físico geral ou de rotina. In: *Feitosa FLF.* Editor *Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico*. São Paulo: Roca; 2008: 81-82.
- [30] *Fernandez D.* Body condition scoring of sheep. University of Arkansas Cooperative Extension Service. Available at <https://www.uaex.edu/publications/pdf/FSA-9610.pdf> Accessed 21 January 2019
- [31] *Troncarelli MZ, Langoni H, Brandão HM, Guimarães AS, Silva SR, Menozzi BD.* Safety of a nanopropolis formulation intended for intramammary treatment of bovine mastitis in organic dairy herds. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, advance online publication january 2014; doi: 10.5935/1981-2965.20140109
- [32] *Saito Y, Tsuruma K, Ichihara K, Shimazawa M, Hara H.* Brazilian green propolis water extract up-regulates the early expression level of HO-1 and accelerates Nrf2 after UVA irradiation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, advance online publication December 2015; doi: 10.1186/s12906-015-0945-4
- [33] *Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML.* Appendix VIII Blood Analyte Reference Values in Large Animals. In: *Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML.* Editors. *Clinical biochemistry of domestic animals*. San Diego: Academic Press; 2008: 888
- [34] *Raju NV, Pankaj PK, Ramana DBV, Kavitha V.* Intensification in deccani sheep: Haematological and biochemical influences. *European Journal of Molecular Biology and Biochemistry*. Available at https://www.researchgate.net/publication/283571011_INTENSIFICATION_IN_DECCANI_SHEEP_HAEMATOLOGICAL_AND_BIOCHEMICAL_INFLUENCES. Accessed November 01, 2018

- [35] *Gressler MAL, Souza MIL, Souza AS, Filiú WFO, Aguenta SM, Franco GL*. Respostas bioquímicas de ovelhas submetidas a flushing de curto prazo em região subtropical. *Revista Brasileira de Saude e Producao Animal*, advance online publication January 2015; doi: 10.1590/S1519-99402015000100022
- [36] *Santos RP, Junior GLM, Silva SP, Souza LF, Andrade MEB*. Inclusion of propylene glycol in the diet of sheep and its effect on their lambs' protein and mineral metabolites. *Acta Scientiarum. Animal Sciences*, advance online publication July 2017; doi: 10.4025/actascianimsci.v39i3.35101
- [37] *Machado CS, Mokohinski JB, Lira TO, Oliveira FCE, Cardoso MV, Ferreira RG, Sawaya ACHF, Ferreira AG, Pessoa C, Cuesta-Rubio O, Monteiro MC, Campos MS, Torres YR*. Comparative Study of Chemical Composition and Biological Activity of Yellow, Green, Brown, and Red Brazilian Propolis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, advance online publication 16 June 2016; doi: 10.1155/2016/6057650
- [38] *Burkovski A*. Cell Envelope of Corynebacteria: Structure and Influence on Pathogenicity. *ISRN Microbiology*, 31 December 2013; doi: 10.1155/2013/935736
- [39] *Rebouças MF, Loureiro D, Bastos BL, Moura-Costa LF, Hanna SA, Azevedo V, Meyer R, Portela RW*. Development of an indirect ELISA to detect *Corynebacterium pseudotuberculosis* specific antibodies in sheep employing T1 strain culture supernatant as antigen 1. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, advance online publication November 2013; doi: 10.1590/S0100-736X2013001100002
- [40] *Norman E, Batista M, Lawhos S, Zhang S, Kuskie K, Swinford K, Bernstein R, Cohen D*. In vitro susceptibility of equine-obtained isolates of *Corynebacterium pseudotuberculosis* to gallium maltolate and 20 other antimicrobial agents. *Journal of Clinical Microbiology*, advance online publication 14 May 2014; doi: 10.1128/JCM.01252-14

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pomada a base de própolis verde sugerida no presente estudo como tratamento pós-cirúrgico para a linfadenite caseosa se mostrou eficaz, pois grande parte dos isolados bacterianos foi sensível à própolis verde, e os parâmetros de cicatrização e clínicos demonstraram bom processo cicatricial e ausência de efeitos colaterais, além de não ter tido efeito na resposta imune específica do animal. A presente proposta se enquadra no propósito de terapêutica na produção orgânica. Futuros experimentos envolvendo uma pomada com melhorias em sua composição podem revelar resultados com melhor distinção com relação ao tratamento convencional.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDULLAH, F.F.J; ABBA, Y.; NURUL, S. R.; ADAMU, L.; BITRUS, A. A.; CHUNG, E. L. T.; SADIQ, M. A.; HAMBALI, I. U.; HARON, W.; LILA, M. A. M. Clinical case of caseous lymphadenitis in a goat: Case management. **Malaysian Journal of Veterinary Research**, n, 1, p. 31–35, 2017. doi: 10.5455/ijlr.20150221071744

ABU-SEIDA, A. M. Effect of propolis on experimental cutaneous wound healing in dogs. **Veterinary Medicine International**, 2015. Versão *online*. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/vmi/2015/672643/>. Acesso em 10 de novembro de 2017. doi: 10.1155/2015/672643

ACCUWEATHER CORPORATE. Disponível em: <https://www.accuweather.com/pt/br/montesanto/37617/januaryweather/37617?monyr=1/1/2018&view=table>. Acesso em 20 de junho de 2018.

ALENCAR, S. M.; OLDONI, T. L. C.; CASTRO, M. L.; CABRAL, I. S. R.; COSTA-NETO, C. M.; CURY, J. A.; ROSALEN, P. L.; IKEGAKI, M. Chemical composition and biological activity of a new type of Brazilian propolis: red propolis. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 2, p. 278–283, 2007. doi: 10.1016/j.jep.2007.06.005

ANDRADE, J. K. S.; DENADAI, M.; DE OLIVEIRA, C. S.; NUNES, M. L.; NARAIN, N. Evaluation of bioactive compounds potential and antioxidant activity of brown, green and red propolis from Brazilian northeast region. **Food Research International**, vol. 101, p. 129-138, 2017. doi: 10.1016/j.foodres.2017.08.066

AGA, H.; SHIBUYA, T.; SUGIMOTO, T.; KURIMOTO, M.; NAKAJIMA, S. Isolation and identification of antimicrobial compounds in brazilian propolis. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 58, n. 5, p. 945–946, 1994. doi: 10.1271/bbb.58.945

AWALE, S; LI, F.; ONOZUKA, H.; ESUMI, H.; TEZUKA, Y.; KADOTA, S. Constituents of Brazilian red propolis and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic PANC-1 cancer cell line in nutrient-deprived condition. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 181–189, 2008. doi: 10.1016/j.bmc.2007.10.004

BAIRD, G. Treatment of ovine caseous lymphadenitis. **Veterinary Record**, v. 159, n. 15, p. 500, 2006. doi: 10.1136/vr.159.15.500

BAIRD, G. J.; FONTAINE, M. C. *Corynebacterium pseudotuberculosis* and its role in ovine caseous lymphadenitis. **Journal of Comparative Pathology**, v. 137, n. 4, p. 179–210, 2007. doi: 10.1016/j.jcpa.2007.07.002

BALIN, A. K.; PRATT, L. Dilute povidone-iodine solutions inhibit human skin fibroblast growth. **Dermatologic Surgery**, v. 28, n. 3, p. 210–214, 2002. doi: 10.1046/j.1524-4725.2002.01161.x

BANKOVA V. S.; de CASTRO S.; MARCUCCI, M. Propolis recent advances in chemistry and plant origin. **Apidologie**, v.31, p.3-15, 2000. doi: 10.1051/apido:2000102

BANKOVA, V.; POPOVA, M.; TRUSHEVA, B. Propolis volatile compounds: chemical diversity and biological activity: a review. **Chemistry Central Journal**, vol. 8, n. 28, 2014. doi: 10.1186/1752-153X-8-28

BARROS, M. P.; SOUSA de, J. P. B.; BASTOS, J. K.; de ANDRADE, S. F. Effect of Brazilian green propolis on experimental gastric ulcers in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, n. 3, p. 567–571, 2007. doi: 10.1016/j.jep.2006.10.022

BARTH, O. M.; de FREITAS, A. da S.; MATSUDA, A. H.; ALMEIDA- MURADIAN, L. B. de Botanical origin and Artepillin-C content of Brazilian propolis samples. **Grana**, v. 52, n. 2, p. 129–135, 2013. doi: 10.1080/00173134.2012.747561

BARUD, H. D. S.; de ARAUJO JÚNIOR, A. M.; SASKA, S.; MESTIERI, L. B.; CAMPOS, J. A. D. B.; de FREITAS, R. M.; FERREIRA, N. U.; NASCIMENTO, A. P.; MIGUEL, F. G.; VAZ, M. M. de OLIVEIRA, L. L.; BARIZON, E. A.; MARQUELE – OLIVEIRA, F.; GASPAS, A. M. M.; RIBEIRO, S. J. L.; BARRETTA, A. A. Antimicrobial Brazilian propolis (EPP-AF) containing biocellulose membranes as promising biomaterial for skin wound healing. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2013. Versão *online*. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/703024/> Acesso em 24 de maio de 2018. doi: 10.1155/2013/703024

BATISTA, L. L. V.; CAMPESATTO, E. A.; de ASSIS, M. L. B.; BARBOSA, A. P. F.; GRILLO, L. A. M.; DORNELAS, C. B. Comparative study of topical green and red propolis in the repair of wounds induced in rats. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 39, n. 6, p. 515–520, 2012. doi: 10.1590/S0100-69912012000600012

BASTOS, B. L.; PORTELA, R.W.; DORELLA, F. A.; RIBEIRO, D.; SEYFFERT, N.; PAULA, T. L. De.; AZEVEDO, V. *Corynebacterium pseudotuberculosis* : Immunological Responses in Animal Models and Zoonotic Potential. **Journal Clinical & Cellular Immunology**, v. 84, p. 15, 2012. doi: 10.4172 / 2155-9899.S4-005

BERRETTA, A. A.; ARRUDA, C.; MIGUEL, F. G.; BAPTISTA, N.; NASCIMENTO, A. P.; MARQUELE-OLIVEIRA, F.; HORI, J. I.; BARUD, H. da S.; DAMASO, B.; RAMOS, C.; FERREIRA, R.; BASTOS J. K. Functional Properties of Brazilian Propolis: From Chemical Composition Until the Market. *In*: WAISUNDARA V. Y. **Superfood and Functional Food - An Overview of Their Processing and Utilization**. London: IntechOpen, 2017 cap. 4, p.60. doi: 10.5772/110001

BLOOD, D.C.; HENDERSON, J.A. Doenças causadas por bactérias-I. *In*: BLOOD, D.C.; HENDERSON, J.A. **Medicina Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1978. 4ª ed. cap. 15, p.265-266.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Censo Agropecuário: Dados preliminares**. Rio de Janeiro: 2018

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução Normativa n° 64**, Brasília, MAPA, 18 de dezembro de 2008

BURDOCK, G. A. Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). **Food and Chemical Toxicology**, v. 36, n.4 p. 347-363, 1998. doi: 10.1016/S0278-6915(97)00145-2

BURKOVSKI, A. Cell Envelope of Corynebacteria: Structure and Influence on Pathogenicity. **International Scholarly Research Notices Microbiology**, v. 2013, p. 1–11, 2013. doi: 10.1155/2013/935736

CABRAL, I. S. R.; OLDONI, T. L. C.; PRADO, A.; BEZERRA, R. M. N.; de ALENCAR, S. M. Composição fenólica, atividade antimicrobiana e antioxidante da própolis vermelha brasileira. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p.1523-1527, 2009. doi: 10.1590/S0100-40422009000600031

CALDAS, EULÓGIO MOREIRA Termometria clínica. In: **Propedêutica Clínica**. Salvador, EDUFBA, 2000. 3ª ed. cap. 16 p.105.

CAVALCANTE, A. C. R.; HOLANDA JUNIOR, E. V.; SOARES, J. P. G. **Produção orgânica de caprinos e ovinos**. Sobral, EMPRAPA caprinos, 2007. P.27

CEBRA, C.; CEBRA, M. Distúrbios hematopoiéticos e hemolinfáticos. In: OGILVIE, T. H. **Medicina Interna de Grandes Animais**. Porto Alegre: Artimed, 2000. cap. 14, p. 359-360.

ÇETINKAYA, B.; KARAHAN, M.; ATIL, E.; KALIN, R.; de BAERE, T.; VENECHOUTTE, M. Identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* isolates from sheep and goats by PCR. **Veterinary Microbiology**. 2002, v.88 p.75–83. doi: 10.1016/S0378-1135(02)00089-5

CHANG, R.; PILÓ-VELOSO, D.; MORAES, S. A. L.; NASCIMENTO, E. A. Analysis of a Brazilian green propolis from *Baccharis dracunculifolia* by HPLC-APCI-MS and GC-MS. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.18, n.4, p.549-556, 2008. doi: 10.1590/S0102-695X2008000400009

CHAPMAN, C. K.; KENNEDY, M. J. Caseous Lymphadenitis Management in Goats **Agriculture Extension Utah State University**. Versão *online*. Disponível em https://digitalcommons.usu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2668&context=extension_curall. Acesso em 27 de maio de 2018.

CHIRINO-ZAGARRA, C.; SCARAMELLI, A.; REY-VALERIO, C. Bacteriological characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in Venezuelan goat flocks. **Small Ruminant Research** 2006 v. 65, p. 170–175. doi: 10.1016/j.smallrumres.2005.06.017

CHUNDAMALA, J.; WRIGHT, J. G. The efficacy and risks of using povidone- iodine irrigation to prevent surgical site infection: **Evidence-based review**. v. 50, n. 6, p. 473–481, 2007.

CONTRERAS, P. A. Indicadores do metabolismo protéico utilizado nos perfis metabólicos de rebanhos. In: GONZALES, F. H. D.; BARCELLOS, J.; PATIÑO, H. O.; RIBEIRO, L. A. **Perfil metabólico em ruminantes: Seu uso em nutrição e doenças nutricionais**. Porto Alegre: Gráfica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2000. p. 25

COSTA, A. S.; MACHADO, B. A. S.; UMSZA-GUEZ, M. A.; CIRQUEIRA, M. G.; NUNES, S. B.; PADILHA, F. F. Levantamento dos estudos com a própolis produzida no estado da Bahia. **Sitientibus série Ciências Biológicas**, vol. 13, n. 10, 2013. doi: 10.13102/scb324

DEVEQUI-NUNES, D.; MACHADO, B. A. S.; BARRETO, G. D. A.; SILVA, J. R.; da SILVA, D. F.; da ROCHA, J. L. C.; BRANDÃO, H. N.; BORGES, V. M.; UMSZA-GUEZ, M. A. Chemical characterization and biological activity of six different extracts of propolis through conventional methods and supercritical extraction. **PLoS ONE**., v.13, n.12, p.1-20, 2018. doi: 10.1371/journal.pone.0207676

DOI, K.; FUJIOKA, M.; SOKUZA, Y.; OHNISHI, M.; GI, M.; TAKESHITA, M.; KUMADA, K.; KAKEHASHI, A.; WANIBUSHI, H. Chemopreventive action by ethanol-extracted brazilian green propolis on post-initiation phase of inflammation-associated rat colon tumorigenesis, **In Vivo**., v.31, n. 2, p.187-198, 2017. doi: 10.21873/invivo.11044

DORELLA, F.A.; PACHECO, L.G.C.; OLIVEIRA, S.C; MIYOSHI, A.; AZEVEDO, V. *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence, **Veterinary Research**., v. 37, p. 201–218, 2006. doi: 10.1051/vetres:2005056

FACCIOLI-MARTINS, PY; ALVES, FSF; PINHEIRO, R. Linfadenite caseosa: perspectivas no diagnóstico, tratamento e controle. **Embrapa Caprinos e Ovinos**, Sobral: 71p, 2014.

FEITOSA, FRANCISCO LEYDSON F. Exame físico geral ou de rotina. In: FEITOSA, FRANCISCO LEYDSON F. **Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico**. São Paulo: Roca, 2008. 2ª ed. Cap. 4 p.81-82.

FERNANDEZ, D. Body condition scoring of sheep. **University of Arkansas Cooperative Extension Service**. Versão *online*. Disponível em <https://www.uaex.edu/publications/pdf/FSA-9610.pdf> Acesso em 21 de Janeiro de 2019.

FERREIRA, J. M.; SILVA, C. C. F.; SALATINO, A.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. New propolis type from north-east Brazil: chemical composition, antioxidant activity and botanical origin. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, vol. 97, n. 11, p. 3552-8, 2017. doi: 10.1002/jsfa.8210

FISCHER, G.; CONCEIÇÃO, F. R.; LEITE, F. P. L.; DUMMER, L. A.; VARGAS, G. D.; HÜBNER, S. de O.; DELLAGOSTIN, O. A.; PAULINO, N.; PAULINO, A. S.; VIDOR, T. Immunomodulation produced by a green propolis extract on humoral and cellular responses of mice immunized with SuHV-1. **Vaccine**, v. 25, n. 7, p. 1250–1256, 2007. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.10.005

FIORDALISI, S. A. L.; HONORATO, L. A.; LOIKO, M. R.; AVANCINI, C. A. M.; VELEIRINHO, M. R.; MACHADO FILHO, L. C. P.; KUHNEN, S. The effects of Brazilian propolis on etiological agents of mastitis and the viability of bovine mammary gland explants. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 3, p. 2308–18, 2016. doi: 10.3168/jds.2015-9777

FILHO, J. M. P.; BAKKE, O. A. Produção de forragens de espécies herbáceas na caatinga. In: GARIGLIO, M. A.; SAMPAIO, E. V. de S. B.; CESTARO, L. A.; KAGEYAMA, P. Y. **Uso Sustentável e Conservação dos Recursos Florestais da Caatinga**. Brasília, 2010, p. 146.

GESUALDI JUNIOR, A.; SALES, E. S. V.; FREITAS, R. S.; HENRY, F. da C.; de OLIVEIRA, V. de P. S.; GESUALDI, A. C. L. de S. Effects of heat stress on the physiological parameters and productivity of hair sheep in tropical and coastal environments. **Revista Brasileira de Zootecnia**, v. 43, n. 10, p. 556–560, 2014. doi: 10.1590/S1516-35982014001000008

GOTTARDI, W. Iodine Chemistry and Applications. *In*: KAIHO, T. **Iodine Chemistry and Applications**, Wiley Online Library, 2014, p.385. doi: 10.1002/9781118909911.ch20

GRESSLER, M. A. L.; SOUZA, M. I. L.; de SOUZA, A. S.; FILIÚ, W. F. de O.; AGUENTA, S. M.; FRANCO, G. L. Respostas bioquímicas de ovelhas submetidas a flushing de curto prazo em região subtropical. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, v. 16, n. 1, p. 210–222, 2015. doi: 10.1590/S1519-99402015000100022

GHISALBERTI, E. L. Propolis: A Review. **Bee World**, v. 60, n. 2, p. 59–84, 1979. doi: 10.1080/0005772X.1979.11097738

GUIMARÃES, A. S.; CARMO, F. B.; HEINEMANN, M. B.; PORTELA, R. W. D; MEYER, R.; LAGE, A.P.; SEYFFERT, N.; MIYOSHI, A.; AZEVEDO, V.; GOUVEIA, A. MG. High sero-prevalence of caseous lymphadenitis identified in slaughterhouse samples as a consequence of deficiencies in sheep farm management in the state of Minas Gerais, Brazil. **BMC Veterinary Research**, v. 7, n. 1, p. 68, 2011. doi: 10.1186/1746-6148-7-68

HOELZLE, L. E.; SCHERRR, T.; MUNTWYLER, J.; WITTENBRINK, M. M.; PHILIPP, W.; HOELZLE, K. Differences in the antigen structures of *Corynebacterium pseudotuberculosis* and the induced humoral immune response in sheep and goats. **Veterinary Microbiology**, v. 164, n. 3–4, p. 359–365, 2013. doi: 10.1016/j.vetmic.2013.02.031

INTERNATIONAL FEDERATION OF ORGANIC AGRICULTURE MOVEMENTS and RESEARCH INSTITUTE OF ORGANIC AGRICULTURE. The world of organic agriculture: **Statistics and Emerging Trends 2018**. Versão *online*. Disponível em: <https://www.organic-world.net/yearbook/yearbook-2018.html>. Acesso em: 05 de dezembro de 2018.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Appendix VIII Blood Analyte Reference Values in Large Animals. *In*: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. San Diego: Academic Press, 6. ed. 2008. p. 888

KAREEM, A. A.; ABDZAID, N.; SALMAN, R. M.; MOHAMED, M. K.; DEKEL, A. J.; ABUDUL-MUHSEN, R. S. Study of antibacterial activity in the local Iraqi propolis. **Journal of Contemporary Medical Sciences**, v. 1, n. 2, p. 6–8, 2015.

LEITE, M. L. **Caseous Lymphadenitis (CL) in Goats and Sheep**. **Alabama Cooperative Extension System**, 2012, p. 2

LUSTOSA, S. R.; GALINDO, A. B.; NUNES, L. C. C.; RANDAU, K. P.; ROLIN NETO, P. J. Própolis: Atualizações sobre a química e a farmacologia. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 18, n. 3, p. 447–454, 2008. doi: 10.1590/S0102-695X2008000300020

MACHADO, B. A. S.; SILVA, R. P. D.; BARRETO, G. de A. B.; COSTA, S. S.; da SILVA, D. F.; BRANDÃO, H. N.; da ROCHA, J. L. C.; DELLAGOSTIN, O. A.; HENRIQUES, J. A. P.; UMSZA-GUEZ, M. A.; PADILHA, F. F. 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. 1–26, 2016. doi: 10.1371/journal.pone.0145954

MACHADO, C. S.; MOKOCHINSKI, J. B.; de LIRA, T. O.; de OLIVEIRA, F. de C. E.; CARDOSO, M. V.; FERREIRA, R. G.; SAWAYA, A. C. H. F.; FERREIRA, A. G.; PESSOA, C.; CUESTA-RUBIO, O.; MONTEIRO, M. C.; de CAMPOS, M. S.; TORRES, Y. R. Comparative Study of Chemical Composition and Biological Activity of Yellow, Green, Brown, and Red Brazilian Propolis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, n. 12, 2016. doi: 10.1155/2016/6057650

MARAI, I. F. M.; EL-DARAWANY, A. A.; FADIEL, A.; ABDEL-HAFEZ, M. A. M. Physiological traits as affected by heat stress in sheep-A review. **Small Ruminant Research**, v. 71, n. 3, p. 1–12, 2007. doi: 10.1016/j.smallrumres.2006.10.003

MENDONÇA, I. C. G. de; PORTO, I. C. C. de M.; do NASCIMENTO, T. G.; de SOUZA, N. S.; OLIVEIRA, J. M. dos S.; ARRUDA, R. E. dos S.; MOUSINHO, K. C.; dos SANTOS, A. F.; BASÍLIO-JUNIOR, I. D.; PAROLIA, A.; BARRETO, F. S. Brazilian red propolis: Phytochemical screening, antioxidant activity and effect against cancer cells. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1–12, 2015. doi: 10.1186/s12906-015-0888-9

MOURA-COSTA, L. F. *Corynebacterium pseudotuberculosis*, o agente etiológico da linfadenite caseosa em caprinos. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 1, n. 1, p. 105-115, 2002. doi: 10.9771/cmbio.v1i1.4248

MOURA, S. A. L. de; FERREIRA, M. A. N. D.; ANDRADE, S. P.; REIS, M. L. C.; NOVIELLO, M. de L.; CARA, D. C. Brazilian green propolis inhibits inflammatory angiogenesis in a murine sponge model. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2011a. Versão *online*. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/182703/> Acesso em 27 de julho de 2018.

MOURA, S. A. L. de; NEGRI, G.; SALATINO, A.; LIMA, L. D. da C.; DOURADO, L. P. A.; MENDES, J. B.; ANDRADE, S. P.; FERREIRA, M. A. N. D.; CARA, D. C. Aqueous extract of Brazilian green propolis: Primary components, evaluation of inflammation and wound healing by using subcutaneous implanted sponges. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2011b. Versão *online*. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2011/748283/> Acesso em 10 de outubro de 2017. doi:10.1093/ecam/nep112

NAPOLITANO, F.; GIROLAMI, A.; BRAGHIERI, A. Organic meat: Market development and consumer willingness to pay. *In*: NELSON, M. and ARTAMOVA, I. **Organic Farming: Methods, Economics and Structure**. 2009, United Kindom, Nova Science Publishers, cap. 5 p.3-4.

NASCIMENTO, A. P.; FERREIRA, N. U.; BARIZON, E. A.; ROCHA, B. A.; VAZ, M. M. de O. L. L.; MARQUIAFÁVEL, F. S.; BERRETTA, A. A. Methodologies for the evaluation of the antibacterial activity of propolis. **African Journal of Microbiology Research**, v. 7, p. 2344–2350, 2013. doi:10.5897/AJMR12.2362

NOGUEIRA, R. J. L.; DANOPOULOS, P.; SWIKIDISA, R.; PINHEIRO, V. A. Evaluation of the Antibacterial Activity of Green Propolis Extract and Meadowsweet Extract Against *Staphylococcus aureus* Bacteria: Importance in Wound Care Compounding Preparations. **International Journal of Pharmaceutical Compounding**, v. 20, n. 4, p. 333–337, 2016.

NORMAN, T. E.; BATISTA, M.; LAWHON, S. D.; ZHANG, S.; KUSKIE, K. R.; SWINFORD, A. K.; BERNSTEIN, L. R.; COHEN, N. D. In vitro susceptibility of equine-obtained isolates of *Corynebacterium pseudotuberculosis* to gallium maltolate and 20 other antimicrobial agents. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 52, n. 7, p. 2684–2685, 2014. doi: 10.1128/JCM.01252-14

NOZAKI, C. N.; FARIA, M. A. R.; MACHADO, T. M. M. Extirpação cirúrgica dos abscessos da linfadenite caseosa em caprinos. **Arquivo do Instituto de Biologia de São Paulo**. v. 67, n.2, p. 187-189, 2000.

OREIBY, A.F. Diagnosis of caseous lymphadenitis in sheep and goat. **Small Ruminant Research**, 2014. doi: 10.1016/j.smallrumres.2014.11.013

PACHECO, L. G. C.; PENA, R. R.; CASTRO, T. L. P.; DORELLA, F. A.; BAHIA, R. C.; CARMINATI, R.; FROTA, M. N. L.; OLIVEIRA, S. C.; MEYER, R.; ALVES, F. S. F.; MIYOSHI, A.; AZEVEDO, V. Multiplex PCR assay for identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* from pure cultures and for rapid detection of this pathogen in clinical samples. **Journal of Medical Microbiology**, v. 56, n. 4, p. 480–486, 2007. doi: 10.1099/jmm.0.46997-0

PARK, Y. K.; ALENCAR, S. M.; AGUIAR, C. L. Botanical origin and chemical composition of Brazilian propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, vol. 50, no. 9, pp. 2502–2506, 2002. doi: 10.1021/jf011432b

PARK, Y. K.; PAREDES-GUZMAN, J. F.; AGUIAR, C. L.; ALENCAR, S. M.; FUJIWARA, F. Y. Chemical constituents in *Baccharis dracunculifolia* as the main botanical origin of southeastern Brazilian propolis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 5, p. 1100–1103, 2004. doi: 10.1021/jf021060m

PATON, M. W.; WALKER, S. B.; ROSE, I. R.; WATT, G. F. Prevalence of caseous lymphadenitis and usage of caseous lymphadenitis vaccines in sheep flocks. **Australian Veterinary Journal**, v. 81, n. 1–2, p. 91–95, 2003.

PAULÍKOVÁ, I.; KOVÁČ, G.; BÍRES, J.; PAULÍK, S.; SEIDEL, H.; NAGY, O. Iodine toxicity in ruminants. **Veterinarni Medicina**, v. 47, n. 12, p. 343–350, 2002. doi: 10.17221/5845-VETMED

PILLAI, I. S.; PALSAMY, P.; SUBRAMANIAN, S.; KANDASWAMY, M. Wound healing properties of Indian propolis studied on excision wound-induced rats. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 11, p. 1198–1206, 2010. doi: 10.3109/13880200903578754

PIMENTA, H. C.; VIOLANTE, I. M. P.; MUSIS, C. R. de; BORGES, A. H.; ARANHA, A.M.F. In vitro effectiveness of Brazilian brown propolis against *Enterococcus faecalis*. **Brazilian Oral Research**, v. 29, n. 1, p. 1–6, 2015. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2015.vol29.0058

RADOSTITS, O. M. GAY, C. C.; HINCHCLIFF, K. W. & CONSTABLE, P. D. **Veterinary Medicine**. Edinburgh: W. B. Saunders, 2007. 10^o ed., p.795-798

RAHAL, S. C.; BRACARENSE, A. P. F. R. L.; TANAKA, C. Y.; GRILLO, T. P.; LEITE, C. A. L. Utilização de própolis ou mel no tratamento de feridas limpas induzidas em ratos. **Archives of Veterinary Science**, v. 8, n. 1, p. 61–67, 2003. doi: 10.5380/avs.v8i1.4018

RAJU, N. V.; PANKAJ, P. K.; RAMANA, D.B.V.; KAVITHA, V. Intensification in deccani sheep: Haematological and biochemical influences. **European Journal of Molecular Biology and Biochemistry**, v. 2, n. 5, p. 251–256, 2015.

REBOUÇAS, M. F.; LOUREIRO, D.; BASTOS, B. L.; MOURA-COSTA, L. F.; HANNA, S. A.; AZEVEDO, V.; MEYER, R.; PORTELA, R. W. Development of an indirect ELISA to detect *Corynebacterium pseudotuberculosis* specific antibodies in sheep employing T1 strain culture supernatant as antigen 1. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 11, p. 1296–1302, 2013. doi: 10.1590/S0100-736X2013001100002

RIMBACH, G.; FISCHER, A.; CHLOESSER, A.; JERZ, G.; IKUTA, N.; ISHIDA, Y.; MATSUZAWA, R.; MATSUGO, S.; HUEBBE, P.; TERAOKA, K. Anti-inflammatory properties of Brazilian green propolis encapsulated in a γ -cyclodextrin complex in mice fed a western-type diet. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 6, p. 1–14, 2017. doi: 10.3390/ijms18061141.

RIBEIRO, M.G.; DIAS JUNIOR, J.G.; PAES, A.C.; BARBOSA, P.G.; NARDI JUNIOR, G.; LISTONI, F.J.P. Punção aspirativa com agulha fina no diagnóstico da *Corynebacterium pseudotuberculosis* na linfadenite caseosa caprina. **Arquivos do Instituto Biológico de São Paulo**, São Paulo, v.68, n.1, p.23-28, 2001.

RIET-CORREA, F. Linfadenite caseosa. In: RIET-CORREA, F. SCHILD, A. L.; MENDEZ, M. D. C.; LEMOS, R. A. A. **Doenças de Ruminantes e Equinos**. São Paulo: Varela, 2001. 2^a ed. v.1, p. 284-287.

RODEHEAVER, G.; BELLAMY, W.; KODY, M.; SPATAFORA, G.; FITTON, L.; LEYDEN, K.; EDLICH, R. Bactericidal activity and toxicity of iodine-containing solutions in wounds. **Archives of Surgery**, v. 117, n. 2, p. 181–6, 1982.

SÁ, M. DA C. A.; VESCHI, J. L. A.; DANTOS, G. B.; AMANSO, E. S.; OLIVEIRA, S. A. S.; MOTA, R. A.; VENERONI-GOUVEIA, G.; COSTA, M. M. Activity of disinfectants and biofilm production of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 33, n. 11, p. 1319–1324, 2013. doi: 10.1590/S0100-736X2013001100006

SALATINO, A.; TEIXERA, E. W.; NEGRI, G.; MESSAGE, D. Origin and chemical variation of Brazilian propolis. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 33–38, 2005. doi: 10.1093/ecam/neh060

SANTA ROSA, J.; Doenças multissistêmicas. *In*: SANTA ROSA, J. **Enfermidade em caprinos: Diagnóstico, Patogenia, Terapêutica e Controle**. Brasília: EMBRAPA, 1996. p. 167-170.

SANTIAGO, L. B.; PINHEIRO, R. R.; ALVES, F. S. F.; do SANTOS, V. W. S.; RODRIGUES, A. de S.; LIMA, A. M. C.; de OLIVEIRA, E. L.; de ALBUQUERQUE, F. H. M. A. R. In vivo evaluation of antiseptics and disinfectants on control of Caseous Lymphadenitis: clinical, hematological, serological and microbiological monitoring. **Arquivos do Instituto Biológico de São Paulo**, p. 273–280, 2013. doi: 10.1590/S1808-16572013000300003

SANTOS, R. P. dos; JUNIOR, G. de L. M.; da SILVA, S. P.; de SOUZA, L. F.; ANDRADE, M. E. B. Inclusion of propylene glycol in the diet of sheep and its effect on their lambs' protein and mineral metabolites. **Acta Scientiarum. Animal Sciences**, v. 39, n. 3, p. 297, 2017. doi: 10.4025/actascianimsci.v39i3.35101

SAITO, Y.; TSURUMA, K.; ICHIHARA, K.; SHIMAZAWA, M.; HARA, H. Brazilian green propolis water extract up-regulates the early expression level of HO-1 and accelerates Nrf2 after UVA irradiation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 15, n. 1, p. 1–8, 2015. doi: 10.1186/s12906-015-0945-4

SEHN, E.; HERNANDES, L.; FRANCO, S. L.; GONÇALVES, C. C. M.; BAESSO, M. L. Dynamics of reepithelialisation and penetration rate of a bee propolis formulation during cutaneous wounds healing. **Analytica Chimica Acta**, v. 635, n. 1, p. 115–120, 2009. doi: 10.1016/j.aca.2009.01.019

SENTURK, S.; TEMIZEL, M. Clinical efficacy of rifamycin SV combined with oxytetracycline in the treatment of caseous lymphadenitis in sheep. **Veterinary Records**, v. 159, n. 7, p. 216–217, 2006. doi: 10.1136/vr.159.7.216

SERIKAWA, S.; ITO, S.; HATTA, T.; KUSAKARI, N.; SENNA, K.; HIRAMUNE, T.; KIKUCHI, N.; YANAGAWA, R. Protection from caseous lymphadenitis in sheep by spraying iodine tincture on shearing wounds. **Journal of Veterinary Medicine Science**, v. 56, n. 2, p. 411–412, 1994. doi: 10.1292/jvms.56.411

SFORCIN, J. M.; FERNANDES Jr., A.; LOPES, C. A. M.; BANKOVA, V.; FUNARI, S. R. C. Seasonal effect on Brazilian propolis antibacterial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 73, n. 1–2, p. 243–249, 2000. doi: 10.1016/S0378-8741(00)00320-2

SILANIKOVE, N. Effects of heat stress on the welfare of extensively managed domestic ruminants. **Livestock Production Science**, v. 67, p. 1–18, 2000. doi: 10.1016/S0301-6226(00)00162-7

SILVA FILHO, A. A. da; SOUSA, J. P. B.; SOARES, S.; FURTADO, N. A. J. C.; SILVA, M. L. A.; CUNHA, W. R.; GREGÓRIO, L. E.; NANAYAKKARA, N. P. D.; BASTOS, J. K. Antimicrobial activity of the extract and isolated compounds from *Baccharis dracunculifolia* D. C. (Asteraceae). **Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences**, v. 63, n. 1–2, p. 40–46, 2008.

SILVA, B. B.; ROSALEN, P. L.; CURY, J. A.; IKEGAKI, M.; SOUZA, V. C.; ESTEVES, A.; ALENCAR, S. M. 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. doi: 10.1093/ecam/nem059

SILVA, R. P. D.; MACHADO, B. A. S.; BARRETO, G. de A. B.; COSTA, S. S.; ANDRADE, L. N.; AMARAL, R. G.; CARVALHO, A. A.; PADILHA, F. F.; BARBOSA, J. D. V.; UMSZA-GUEZ, M. A. Antioxidant, antimicrobial, antiparasitic, and cytotoxic properties of various Brazilian propolis extracts. **PLoS ONE**, v. 12, n. 3, p. 1–18, 2017.

SILVA, C. S. R.; VILLAÇA, C. L. P. B.; PEIXOTO, R. de M.; MOTA, R. A.; RIBEIRO, M. de F.; da COSTA, M. M. Antibacterial effect of Brazilian brown propolis in different solvents against staphylococcus spp. isolated from caprine mastitis. **Ciencia Animal Brasileira**, v. 13, n. 2, p. 247–251, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0172585

SILVEIRA, C. C. S. D. M da.; FERNANDES, L. M. P.; SILVA, M. L.; LUZ, D. A.; GOMES, A. R. Q.; MONTEIRO, M. C.; MACHADO, C. S.; TORRES, Y. R.; de LIRA, T. O.; FERREIRA, A. G.; FONTES-JUNIOR, E. A.; MAIA, C. S. F. Neurobehavioral and Antioxidant Effects of Ethanolic Extract of Yellow Propolis. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, 2016. doi: 10.1155/2016/2906953

SMITH, M.C.; SHERMAN, D. M. Subcutaneous Swellings. *In: Goat Medicine*. Singapore: U.S. Library of Congress, 2009. 2^a ed. p.63-67.

SOUZA, M. de F.; de CARVALHO, A. Q.; GARINO Jr., F.; RIET-CORREA, F. Linfadenite caseosa em ovinos deslanados abatidos em um frigorífico da Paraíba. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 31, n. 3, p. 224–230, 2011. doi: 10.1590/S0100-736X2011000300007

SZLISZKA, E.; KUCHARSKA, A. Z.; SOKÓL-LETOWSKA, A.; MERTAS, A.; CZUBA, Z. P.; KRÓL, W. Chemical composition and anti-inflammatory effect of ethanolic extract of Brazilian green propolis on activated J774A.1 macrophage. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, 2013. Versão *online*. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2013/976415/> Acesso em 16 de junho de 2018. doi: 10.1155/2013/976415

TAKZAREE, N.; HADJIAKHONDI, A.; HASSANZADEH, G.; ROUINI, M. R.; MANAYI, A. Synergistic effect of honey and propolis on cutaneous wound healing in rats. **Acta Medica Iranica**, v. 54, n. 4, p. 233–239, 2016.

TEIXEIRA, É. W.; NEGRI, G.; MEIRA, R. M. S. A.; MESSAGE, D.; SALATINO, A. Plant origin of green propolis: Bee behavior, plant anatomy and chemistry. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2, n. 1, p. 85–92, 2005. doi: 10.1093/ecam/neh055

TRONCARELLI, M. Z.; LANGONI, H.; BRANDÃO, H. de M.; GUMARÃES, A. de S.; da SILVA, S. R.; MENOZZI, B. D. Safety of a nanopropolis formulation intended for intramammary treatment of bovine mastitis in organic dairy herds. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, setembro, v.8, n.5, Suplemento 1, p 517-545, 2014. doi: 10.5935/1981-2965.20140109

UNANIAN, M. M.; SILVA, A. E. D. F.; PANT, K. P. Abscesses and caseous lymphadenitis in goats in tropical semi-arid North-east Brazil. **Tropical Animal Health Production**, 1985, v.17, p.57-62. doi: 10.1007/BF02356137

VEIGA, R. S.; MENDONÇA, S. de; MENDES, P. B.; PAULINO, N.; MIMICA, M. J.; LAGAREIRO NETTO, A. A.; LIRA, I. S.; LÓPEZ, B. G.-C.; NEGRÃO, V.; MARCUCCI, M. C. Artepillin C and phenolic compounds responsible for antimicrobial and antioxidant activity of green propolis and *Baccharis dracunculifolia* DC. **Journal of Applied Microbiology** January 2017. Doi: 10.1111/jam.13400

VESCHI, J. L. A. Manejo sanitário de doenças infecciosas. In: VOLTOLINI, T. V. **Produção de caprinos e ovinos no Semiárido**, Petrolina: EMBRAPA Semiárido, 2011, cap. 14, p. 336-342.

VESCHI, J. L. A.; RAMOS, E. M.; ZAFALON, L. F. **Linfadenite caseosa: sinais clínicos, localização dos principais linfonodos acometidos, recomendações para prevenção e controle**. Petrolina: EMBRAPA Semiárido, dezembro, 2015.

VIEIRA, A. P.; dos SANTOS, N. R.; BORGES, J. H. S.; VINCENZI, M. P. A.; SCHMITZ, W. O. Ação dos flavonóides na cicatrização por segunda intenção em feridas limpas induzidas cirurgicamente em ratos Wistar. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 29, n. 1, p. 65, 2008.

VOLTOLINI, T. V.; SANTOS, R. M.; MORAES, S. A. de; ARAUJO, G. G. L. de Principais modelos produtivos na criação de caprinos e ovinos. In: VOLTOLINI, T. V. **Produção de Caprinos e Ovinos no Semiárido**, Petrolina, EMBRAPA Semiárido, 2011, cap. 9, p. 219- 220.

WASHBURN, K. E.; FAJT, V. R.; LAWHON, S. D.; ADAMS, L. G.; TELL, L. A.; BISSETT, W. T. Caprine abscess model of tulathromycin concentrations in interstitial fluid from tissue chambers inoculated with *Corynebacterium pseudotuberculosis* following subcutaneous or intrachamber administration. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 57, n. 12, p. 6295–6304, 2013. doi: 10.1128/AAC.00936-13

WILLIAMSON, L. H. Caseous Lymphadenitis in Small Ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 17, n. 2, p. 359–371, 2001. doi: 10.1016/S0749-0720(15)30033-5

WONG, R. H. L.; HUNG, E. C. W.; WONG, V. W. Y.; WAN, I. Y. P.; NG, C. S. H.; WAN, S.; UNDERWOOD, M. J. Povidone-iodine wound irrigation: A word of caution. **Surgical Practice**, v. 13, n. 4, p. 123–124, 2009. doi: 10.1111/j.1744-1633.2009.00461.x

ZACCARIA, V. CURTI, V.; Di LORENZO, A.; BALDI, A.; MACCARIO, C.; SOMMATIS, S.; MOCCHI, R.; DAGLIA, M. Effect of green and brown propolis extracts on the expression levels of microRNAs, mRNAs and proteins, related to oxidative stress and inflammation. **Nutrients**, v. 9, n. 10, p. 1–17, 2017. doi: 10.3390/nu9101090

ZAVOSHTI, F. R.; KHOOJINE, A. B. S.; HELAN, J. A.; HASSANZADEH, B.; HEYDARI, A. A. Frequency of caseous lymphadenitis (CLA) in sheep slaughtered in an abattoir in Tabriz: Comparison of bacterial culture and pathological study. **Comparative Clinical Pathology**, v. 21, n. 5, p. 667–671, 2012. doi: 10.1007/s00580-010-1154-7