



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL

BRUNA CASTRO CESÁRIO

POTENCIAL GASTROPROTETOR DO LEITE ASININO (*Equus asinus*)

MOSSORÓ-RN

2025

BRUNA CASTRO CESÁRIO

POTENCIAL GASTROPROTETOR DO LEITE ASININO (*Equus asinus*)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientadora: Prof^a. Dra. Débora Andréa Evangelista Façanha – UNILAB

MOSSORÓ-RN

2025

©Todos os direitos estão reservados à Universidade Federal Rural do Semi-Árido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei nº 9.279/1996, e Direitos Autorais: Lei nº 9.610/1998. O conteúdo desta obra tornar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata, exceto as pesquisas que estejam vinculadas ao processo de patenteamento. Esta investigação será base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) seja devidamente citado e mencionado os seus créditos bibliográficos.

C421p Cesário, Bruna Castro.
Potencial gastroprotetor do leite asinino
(Equus asinus) / Bruna Castro Cesário. - 2025.
49 f. : il.

Orientadora: Débora Andréa Evangelista Façanha.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal
Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em
Ciência Animal, 2025.

1. Ácido acetilsalicílico. 2. Bioativo. 3.
Estômago. 4. Jumenta. 5. Úlcera gástrica. I.
Façanha, Débora Andréa Evangelista, orient. II.
Título.

Ficha catalográfica elaborada por sistema gerador automático em conformidade
com AACR2 e os dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Biblioteca Campus Mossoró / Setor de Informação e Referência
Bibliotecária: Keina Cristina Santos Sousa e Silva
CRB: 15/120

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC's) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

BRUNA CASTRO CESÁRIO

POTENCIAL GASTROPROTETOR DO LEITE ASININO (*Equus asinus*)

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal Rural do Semi-Árido como requisito para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Aprovada em: 26 / 03 / 2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **DEBORA ANDREA EVANGELISTA FACANHA**
Data: 01/04/2025 00:16:28-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Débora Andréa Evangelista Façanha (UNILAB)
Presidente

Documento assinado digitalmente
 **JAEI SOARES BATISTA**
Data: 28/03/2025 15:51:01-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Jael Soares Batista (UFERSA)
Membro Examinador

Documento assinado digitalmente
 **ANDRE LUIS COELHO DA SILVA**
Data: 31/03/2025 20:01:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. André Luís Coelho da Silva (UFC)
Membro Examinador

Dedico ao meu pai, Francisco Edivan Cosme Cesário, que será eternamente lembrado, a quem serei sempre grata e a quem devo tudo (In Memoriam).

Dedico a minha mãe, Maria Francileide Martins Castro, a quem serei sempre grata e a quem devo tudo (presentes).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus. Agradeço aos meus pais Edivan e Francileide, que em meio a tudo que passamos, sempre me deram tudo de melhor que podiam e sempre priorizam meus estudos, desde o colégio a faculdade. Meu pai esteve conosco até o início da minha faculdade, quando aconteceu o acidente que mudou totalmente nossas vidas. Esses 19 anos da minha vida ao lado dos dois foi crucial para eu conseguir chegar onde estou hoje, para todas as conquistas. Após o acontecido inesperado, minha mãe guerreira quem conseguiu me ajudar a segurar toda a barra. Te amo muito meu pai, te amo muito minha mãe! Eu e minha mãe também pudemos contar com o apoio de alguns familiares mais presentes, principalmente no meu período de faculdade.

Graças a Deus conheci uma pessoa muito especial durante o período de faculdade, meu namorado José. Durante esses 5 anos de namoro, sempre me deu forças, soube me reerguer nos dias tristes ou difíceis e comemorar comigo os dias felizes. Sempre apoiou minhas decisões e me ajudou muito a realizá-las. José é uma pessoa que sei que sempre posso contar e que pode contar comigo, e a quem faço questão de sua presença na minha vida. Te amo muito meu amor.

Agradeço a minha orientadora, professora Débora Façanha, que se dispôs a me orientar e sempre acreditou em mim. Me deu a oportunidade de conhecer um novo universo e ter essa grande experiência, que somará tanto no meu currículo como na minha bagagem de aprendizado profissional. Mesmo a distância se fez presente e direcionou meu caminho junto ao professor Jael. Agradeço ao meu coorientador, professor Jael Soares, que deu todo o suporte necessário aqui na UFERSA. Me incluiu e sempre me tratou igualmente aos seus orientados diretos. Esteve sempre disponível para tirar dúvidas, auxiliar e orientar no planejamento e nas etapas do experimento. Sempre deixou seu laboratório e materiais a disposição, laboratório que foi meu principal ponto de apoio durante o mestrado.

Agradeço aos professores Moacir, Barreto, Jean Berg, Ana Carla, Cecília e Cibele, por terem cedido seu tempo de auxílio ou material ou o próprio laboratório quando os procurei. Agradeço a coordenação do Ciência Animal, em especial ao professor Marlon, pelo apoio em conseguir os recursos devidos da nossa pós-graduação. Agradeço a Marcos por ter me ajudado também com boa parte da coloração das lâminas histológicas. Agradeço a Isa, por ter executado as análises do leite, agradeço a Joana e Carol por terem ajudado em algumas etapas importantes do experimento, agradeço a Marcos Aurélio que em meio a sua correria sempre esteve disposto

a ajudar e por ter contribuído mesmo nos seus dias mais corridos e agradeço a Flávio por ter realizado as análises estatísticas e ter se disposto também em meio a sua correria. Aos amigos, em especial, menciono Natanael, que foi muito importante e presente. Sempre estive disposto a ajudar, tanto tirando dúvidas ou contribuindo nas orientações para o mestrado no geral, como foi crucial em toda a execução do meu experimento, colaborando do primeiro ao último dia e sempre dando um jeitinho de encaixar em meio a seus afazeres. Agradeço a Hilgarde por sempre trocar ideias e dá apoio ao meu mestrado, assim como suas ajudas e dicas na elaboração da apresentação final.

Eu agradeço a ajuda dos amigos, seja diretamente nos trabalhos que precisei desenvolver ou indiretamente com uma palavra de apoio, um conselho, nos momentos de desabafo. Esse período de mestrado também me deu a oportunidade de conhecer pessoas novas, fossem colegas de turma ou professores principalmente durante as disciplinas, pessoas boas e que foram importantes por dividir os sentimentos de pedacinhos de momentos que se somaram.

Agradeço aos membros da banca pela participação e contribuição, professora Débora, professor Jael, professor André Luís e professor Ernandes. Professora Débora e professor André Luís aceitaram o deslocamento, vindo do Ceará para participarem.

O êxito da vida não se mede pelo caminho
que você conquistou, mas sim pelas
dificuldades que superou no caminho.

- Booker T. Washington

RESUMO

O leite de jumenta é um bioativo de alto valor nutricional e capacidade terapêutica, caracterizado por baixo potencial alergênico e elevadas propriedades bactericidas, diferindo do leite de vaca e assemelhando-se ao humano. O leite de jumenta pode ser uma alternativa promissora no tratamento de enfermidades, dentre elas a úlcera gástrica, condição de saúde com cerca de 10% de prevalência mundial. No Brasil, estudos voltados ao seu aproveitamento sustentável com foco na conservação dos jumentos são escassos. Objetivou-se avaliar o efeito gastroprotetor do leite de asinino (*Equus asinus*) em ratos. O leite passou por teste da caneca de fundo preto, análise bacteriológica e físico-química. Foram analisados padrões histopatológicos de estômagos em 24 ratos twisters, com lesões gástricas induzidas por AAS, divididos em quatro grupos experimentais (G1 - AAS, G2 - NaCl a 0,9%, G3 – AAS e pós-tratamento e G4 – AAS e pré-tratamento com leite de jumenta). Todos os resultados foram submetidos a análises estatísticas. No leite ocorreu contagem de *Staphylococcus aureus* abaixo de 300.000 UFC/mL. A macroscopia dos estômagos foi caracterizada por extensas lesões e pontos de necrose causadas pelo AAS em G1, porém atenuação das lesões em G3 e G4, com diferença significativa na elevação do ILU em G1 ($6,60 \pm 2,50$) e aumento da área ulcerativa em G1 ($0,1 \pm 0,05$ %). Ocorreram elevados índices de inibição ou cura em G3 (78,79%) e G4 (84,85%). A microscopia foi caracterizada por úlcera gástrica mais desprendimento e necrose das células epiteliais na área adjacente à úlcera, causados pelo AAS em G1, mas sem alterações em G3 e G4, com diferença significativa na elevação da área PAS positiva em G1 ($8,26 \pm 1,82$ %) e G4 ($8,37 \pm 1,17$ %). Concluiu-se que o leite de jumenta nordestina brasileira foi eficiente na gastroproteção e regeneração da mucosa estomacal de ratos após lesão induzida por AAS.

Palavras-chave: Ácido acetilsalicílico, Bioativo, Estômago, Jumenta, Úlcera gástrica.

ABSTRACT

Donkey milk is a bioactive with high nutritional value and therapeutic capacity, characterized by low allergenic potential and high bactericidal properties, differing from cow's milk and resembling human milk. Donkey milk may be a promising alternative in the treatment of diseases, including gastric ulcers, a health condition with approximately 10% prevalence worldwide. In Brazil, studies focused on its sustainable use with a focus on donkey conservation are scarce. The objective of this study was to evaluate the gastroprotective effect of donkey milk (*Equus asinus*) in rats. The milk underwent the black-bottom cup test, bacteriological and physicochemical analysis. Histopathological patterns of stomachs were analyzed in 24 twister rats with gastric lesions induced by ASA, divided into four experimental groups (G1 - ASA, G2 - 0.9% NaCl, G3 - ASA and post-treatment and G4 - ASA and pre-treatment with donkey milk). All results were subjected to statistical analysis. Milk counts of *Staphylococcus aureus* were below 300,000 CFU/mL. Macroscopy of the stomachs was characterized by extensive lesions and necrosis points caused by ASA in G1, but attenuation of the lesions in G3 and G4, with a significant difference in the elevation of ILU in G1 (6.60 ± 2.50) and increase in the ulcerative area in G1 ($0.1 \pm 0.05\%$). High rates of inhibition or cure occurred in G3 (78.79%) and G4 (84.85%). Microscopy was characterized by gastric ulcer plus detachment and necrosis of epithelial cells in the area adjacent to the ulcer, caused by ASA in G1, but without changes in G3 and G4, with a significant difference in the elevation of the PAS-positive area in G1 (8.26 ± 1.82) and G4 (8.37 ± 1.17). It was concluded that the milk of Brazilian northeastern donkey was efficient in the gastroprotection and regeneration of the stomach mucosa of rats after injury induced by ASA.

Keywords: Acetylsalicylic acid, Bioactive, Donkey, Gastric ulcer, Stomach.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Jumento Nordestino	19
Figura 2: Leite de jumenta	20
Figura 3: Estrutura histológica do antro pilórico	24
Figura 4: Fotomicrografia do estômago	24
Figura 5: Representação da úlcera gástrica	26
Figura 6: Efeito do leite de jumenta no pH estomacal dos grupos experimentais	34
Figura 7: Efeito do leite de jumenta no índice de lesão ulcerativa (ILU) dos grupos experimentais	36
Figura 8: Efeito do leite de jumenta no índice de inibição ou cura das lesões gástricas dos grupos experimentais.....	36
Figura 9: Macroscopia dos estômagos de ratos dos grupos experimentais.....	37
Figura 10: Fotomicrografias dos estômagos de ratos dos grupos experimentais.....	39
Figura 11: Histoquímica de glicoproteínas semelhantes a mucina em estômagos de ratos dos grupos experimentais.....	41
Figura 12: Efeito do leite de jumenta na área PAS positiva dos grupos experimentais.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Composição físico-química do leite de jumenta Nordestina.....	32
Tabela 2: Área total e número de lesões, e índice de lesão ulcerativa (ILU) dos ratos nos grupos de tratamento..	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Ácido acetilsalicílico
APLV	Alergia a proteína do leite de vaca
AINEs	Anti-inflamatórios não esteriodais
PBMC	Células mononucleares do sangue periférico humano
CD25	Linfócitos T reguladores
CD69	Receptor de C-lectina tipo II ligado à membrana
NO	Óxido nítrico
H ⁺	Íon de hidrogênio
Cl ⁻	Íon cloreto
<i>H. pilory</i>	<i>Helicobacter pilory</i>
COX-1	Ciclo-oxigenases tipo 1
UFERSA	Universidade Federal Rural do Semi-Árido
CEUA	Comissão de Ética no Uso de Animais
RN	Rio Grande do Norte
CEP	Código de endereço postal
UFC	Unidade formadora de colônia
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
LIPOA	Laboratório de Produtos de Origem Animal
CFMV	Conselho Federal de Medicina Veterinária
Nº	Número
NaCL	Cloreto de sódio
mg	Miligrama
g	Grama
kg	Quilograma
mL	Mililitro
°C	Graus Celsius
G1	Grupo controle positivo
G2	Grupo controle negativo
G3	Grupo tratamento 1
G4	Grupo tratamento 2

pH	Cologaritmo da atividade de íons hidrônio
ILU	Índice de Lesões Ulcerativas
% UI	Área Ulcerativa
% Inibição UI	Índice de Inibição ou Cura
v.	Versão
HE	Hematoxilina-heosina
P.A.S	Ácido periódico de Schiff
M	Muscular
Mu	Mucosa
MMu	Muscular da mucosa
SMu	Submucosa

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
/	Divisão
®	Marca registrada
°	Grau
'	Minuto
''	Segundo
$\leq$	Menor ou igual
$\geq$	Maior ou igual
=	Igual
x	Vezes
+	Mais
-	Menos
Σ	Somatório
$\pm$	Mais ou menos
*	Nível de significância estatística

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	17
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1 Asininos no Nordeste brasileiro	19
2.2 Exploração e potencial do leite de asinino.....	20
2.3 Anatomia e histologia do estômago.....	22
2.4 Úlcera gástrica	25
3. OBJETIVOS	27
3.1 Geral	27
3.2 Específicos	27
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	28
4.1 Comitê de ética.....	28
4.2 Animais do estudo experimental	28
4.3 Obtenção e análise do leite de asinino	29
4.4 Atividade gastroprotetora	29
4.5 Análise estatística	31
5. RESULTADO E DISCUSSÃO.....	32
5.1 Análise do leite.....	32
5.2 Efeito gastroprotetor e análise macroscópica das lesões.....	33
5.4 Efeito gastroprotetor e análise histológica das lesões.....	39
6. CONCLUSÃO	43
7. REFERÊNCIAS	44
ANEXO I – Parecer 24/2024 Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFERSA.....	49

1. INTRODUÇÃO

O leite é essencial para a sobrevivência do neonato mamífero, e indispensável ao desenvolvimento e crescimento nos primeiros meses de vida. Isso se deve ao fato de ser um alimento completo, composto por água, carboidratos, lipídeos, proteína, vitaminas, aminoácidos e minerais. Na dieta humana, seu consumo se estende além da infância, permanecendo na fase adulta e senil (Ariton *et al.*, 2024). O leite bovino é o mais consumido no mundo e frequentemente utilizado como substituto do leite materno humano. Contudo, a alergia à proteína do leite de vaca (APLV) é a alergia alimentar mais comum em crianças no primeiro ano de vida (Dhesi *et al.* 2020). Nesse contexto, alternativas têm sido buscadas, incluindo a produção de leite de outras espécies, entre elas, o leite de jumenta (*Equus asinus*). Este apresenta grande potencial como substituto ao leite de vaca, pois é o mais semelhante ao leite humano (Lajnaf *et al.*, 2023).

Enquanto o consumo de leite de jumenta tem aumentado na Europa e estado presente na nutrição humana de países como Itália e França, valorizando a criação da espécie asinina (Bragaglio *et al.*, 2024), no Brasil, o cenário é diferente. Embora, historicamente o jumento nordestino possua importância social, cultural, econômica e ecológica, sua relevância tem diminuído nas atividades rurais e na economia regional. Essa perda de protagonismo reflete na carência de estudos voltados a exploração racional e sustentável dos jumentos no país. Ainda assim, o jumento possui grande potencial para contribuir com a economia brasileira através do leite, um produto de alto valor biológico e características terapêuticas (Zhang *et al.*, 2022). O iminente interesse científico biológico da indústria de laticínios impulsiona novas perspectivas para a conservação do jumento nordestino (Nayak, Ramachandra, Kumar, 2020).

O leite de jumenta é um bioativo, com alto valor nutricional e capacidade terapêutica. Ele é caracterizado por um alto teor de lactose, baixo teor de gordura, presença de ácidos graxos essenciais, baixa caseína (uma proteína potencialmente alergênica) e elevada lisosima (enzima com propriedades bactericidas). Essas especificidades o assemelham ao leite humano e o distinguem do leite de vaca (Massouras *et al.*, 2022). A composição citada anteriormente também resulta em diversas propriedades terapêuticas do leite de jumenta, incluindo efeito imunomodulador (Tafaro *et al.*, 2007), gastroprotetor (Tastekin *et al.*, 2018; Yadav; Mishra; Chandra, 2023), antidiabético (Li *et al.*, 2020), antimicrobiano (Spada *et al.*, 2021), antiestresse (Farias *et al.*, 2023) antioxidante e antiulcerogênico (Sami *et al.*, 2025).

Estudos apontam que o leite de jumenta pode ser uma alternativa promissora no tratamento de diferentes enfermidades, dentre elas a úlcera gástrica, uma condição de saúde com cerca de 10% de prevalência na população mundial (Abbasi-Kangevari *et al.*, 2022). Essa doença pode ser desencadeada por fatores como o consumo excessivo de álcool, tabagismo ou uso prolongado de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), por exemplo a aspirina, amplamente utilizada (Simsek; Akaras *et al.*, 2023). Embora existam tratamentos com medicamentos convencionais, eles frequentemente estão associados a efeitos colaterais (Salari *et al.*, 2022). Desse modo, o leite de jumenta surge como alternativa natural e promissora, que merece maior investigação na prevenção e suporte da úlcera gástrica (Tastekin *et al.*, 2018).

Logo, o leite de jumenta desponta como uma alternativa natural no tratamento da úlcera gástrica (Tastekin *et al.*, 2018). No entanto, no Brasil, os estudos voltados ao aproveitamento sustentável do leite de asinino com foco na conservação da espécie, ainda são escassos, deixando lacunas a serem exploradas. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo avaliar o efeito gastroprotetor do leite de asinino (*Equus asinus*) em ratos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Asininos no Nordeste brasileiro

O *Equus asinus* é um animal nativo das zonas áridas da África, tendo sido introduzido no Nordeste do Brasil durante o período colonial. Adaptados aos ambientes semiáridos, foram historicamente usados como animais de carga e montaria. No entanto, com a chegada de tecnologias motorizadas, perderam importância nas atividades rurais, no Nordeste do Brasil, onde se concentram os maiores rebanhos do país (Carneiro; Lucena; Barros, 2018; Mclean; Gonzalez, 2018; Ragona *et al.*, 2016).

A raça Nordestina (Figura 1), de pequeno porte, rustica e fortemente adaptada, já foi amplamente distribuída na região semiárida do Nordeste do Brasil. A exploração desses animais apresenta, novas perspectivas, por meio da atividade leiteira, uma vez que o leite de asinino se tornou objeto de interesse científico nos últimos anos. O leite de asinino de alto valor biológico (Nayak, Ramachandra, Kumar, 2020) e características terapêuticas, é semelhante ao leite humano em composição físico-química e palatabilidade (Cosentino *et al.*, 2016).

Figura 1: Jumento Nordestino



Fonte: mundoecologia.com (2019)

Estudos destacam o uso do leite de jumenta na alimentação humana (Figura 2), em países como França e Itália, especialmente para crianças com alergia às proteínas do leite de vaca (Monti *et al.*, 2007; Sarti *et al.*, 2019), em nutrição pré-termo (Bertino *et al.*, 2019), bem como por suas propriedades bioativas e anti-inflamatórias (Altomonte *et al.*, 2019; Souroullas; Aspri; Papademas, 2017).

Figura 2: Leite de jumenta



Fonte: webtudo.net (2016)

Concentrações significativas de lisozima, lactoferrina, imunoglobulinas, ácidos graxos (ômega-3) e peptídeos bioativos conferem ao leite de jumenta propriedades funcionais, como atividade imunomoduladora (Tafaro *et al.*, 2007), gastroprotetora (Tastekin *et al.*, 2018), antidiabética (Li *et al.*, 2020), antimicrobiana (Spada *et al.*, 2021), antiestresse (Farias *et al.*, 2023) antioxidante e antiulcerogênica (Sami *et al.*, 2025).

Estudos mostram que a produção de leite varia conforme a raça e a dieta, a exemplo, filhotes da raça pêga em sistema de criação extensiva, produzem em média 0,614 kg/dia. Porém, jumentas ragusana, alimentados com feno *ad libitum* e 3,5 kg de ração ao dia, produzem 0,56 a 0,59 kg/ordenha, variando conforme frequência de ordenhas (Oliveira, *et al.*, 2009). Desse modo, considerando a densidade do leite de jumenta Pêga como de 1,03 g/mL (Martini *et al.*, 2018), a produção de leite foi de 0,6 kg/animal/ordenha, o que representa aproximadamente 0,25% do peso corporal médio das gennies (D'alessandro, Martemucci, 2012).

2.2 Exploração e potencial do leite de asinino

A produção de leite de asinino é a menor dentre as espécies de produção, mas possui propriedades nutracêuticas e terapêuticas (Caroli *et al.*, 2015; Cunsolo *et al.*, 2017). Sua composição baseia-se em média de 1,5% a 1,8% de proteína, 0,2% a 1,8%, de gordura, assemelhando-se ao leite humano (Unjacke-Lowe; Fox, 2011; Unjacke-Lowe T; Huppertz T; Martini *et al.*, 2020), além de altas concentrações de lactose, ácidos graxos poliinsaturados (25,98%) e lisozima (Massouras *et al.*, 2020), em maior quantidade que no leite de vaca. Por sua vez, a lisozima representa 21% da fração proteica (Guo *et al.*, 2007; Souroullas; Aspri; Papademas, 2017), sendo uma enzima de baixa digestibilidade e atuante na modulação da microbiota intestinal (Marra *et al.*, 2021).

Tafaro *et al.* (2007) conduziram o primeiro estudo sobre um efeito direto do leite de jumenta na resposta de células mononucleares do sangue periférico humano (PBMCs). Como resultado, obteve-se que o colostro induziu maior resposta de IgA e o leite maior resposta IgG. Ambos induziram expressão de CD25 e CD69, bem como liberação de óxido nítrico (NO) em PBMCs. Porém, apenas o leite induziu a liberação de interleucinas e fator de necrose tumoral. Assim, acredita-se que essa capacidade de imunomodulação pode contribuir no tratamento da aterosclerose, além de efeitos de vasodilatação e de agente antimicrobiano, podendo também prevenir a aterosclerose.

Em estudos, Li *et al.* (2020) descobriram que o leite de jumenta reduziu a glicemia, aumentou a capacidade do corpo de eliminar radicais livres e melhorou a resistência à insulina em ratos diabéticos tipo 2. Eles também descobriram que o leite de jumenta pode tratar o diabetes por meio da regulação negativa da fosfoenolpiruvato carboxiquinase 1 e da glicose-6-fosfatase.

Spada *et al.* (2021) revelaram que o leite de asinino apresenta excelente atividade contra diversas bactérias, vírus e fungos, associado aos seus componentes proteicos. A análise proteômica realizada revelou altos níveis de L-aminoácido oxidase, que somada a lisozima, lactoferrina e imunoglobulinas, originam o elevado potencial antibacteriano do leite de jumenta.

Em uma pesquisa realizada por Farias *et al.* (2023), foi possível observar que a suplementação com leite de asinino pode ser adotada como uma estratégia que reduza os danos associados a estresses precoce, modulando a expressão de genes de estresse e reduzindo os níveis de cortisol salivar em leitões submetidos ao evento desafiador do desmame.

Em um experimento utilizando o leite de jumenta na cura de lesões gástricas induzidas por indometacina, Tastekin *et al.* (2018) obtiveram redução significativa na área total de erosão e o grau de ulceração linear, assim como aumento nos níveis de glutathione e redução de malondialdeído. Concluíram então, que o leite de jumenta desempenha efeitos protetores significativos contra danos gástricos induzidos pelo AINE indometacina.

Sami *et al.* (2025) também investigaram o efeito do leite de asinino na úlcera gástrica causada por etanol. O resultado obtido mostrou significativa redução na gravidade do dano gástrico, além de aumento no nível de glutathione e redução de malondialdeído no tecido

gástrico. Desse modo, acredita-se na geração de efeitos antiulcerogênicos associados a ação antioxidante do leite de jumenta.

2.3 Anatomia e histologia do estômago

O estômago é a parte dilatada do trato digestório, localizado entre o esôfago e o intestino delgado, tendo a função de iniciar o processo digestório e de secretar enzimas e hormônio. Ele consiste em duas partes distintas: o esôfago se abre na cárdia, localizado principalmente à esquerda, à frente sob a proteção das costelas e em contato direto com o fígado e o diafragma, sendo distensível para acomodação de alimento; A segunda parte é o piloro, mais estreita, com paredes espessas, sendo menos afetada pela presença de uma refeição, segue em direção ao antímero direito até o duodeno (Eurell; Frappier, 2012; Dyce, 2010).

O grande saco esquerdo é dividido em uma cúpula cega (fundo), erguendo-se sobre a cárdia, e um corpo, estendendo-se da cárdia para o ângulo ventral. A parte mais tubular direita ou pilórica é dividida em um antro pilórico mais cranial e um canal pilórico mais caudal; a distinção baseia-se no espessamento muscular terminal. A margem que separa as duas superfícies é dividida nas curvaturas maior e menor, cada uma delas localizada entre os orifícios cárdico e pilórico. A curvatura maior convexa confere fixação ao omento maior, do qual uma parte (ligamento gastroesplênico) conecta o baço ao estômago. A curvatura menor, mais curta, côncava, conecta-se ao fígado pelo omento menor. Essa curvatura é marcada por uma alteração evidente na direção conhecida como incisura angular. As regiões do fundo e corpo apresentam estrutura microscópica idêntica e, portanto, apenas três regiões são consideradas histologicamente (Dyce, 2010).

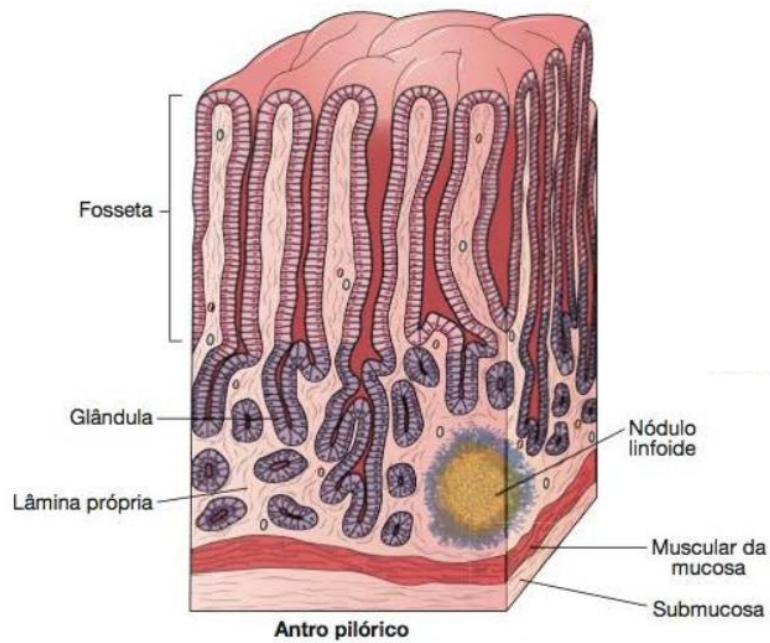
A mucosa gástrica é formada por epitélio glandular, cuja unidade secretora é tubular e ramificada e desemboca na superfície, em uma área denominada fosseta gástrica. Em cada região do estômago, as glândulas apresentam morfologia característica (Figura 3). Todo o epitélio gástrico está em contato com o tecido conjuntivo frouxo (lâmina própria), que contém células musculares lisas e células linfoides. Separando a mucosa da submucosa adjacente existe uma camada de músculo liso, a muscular da mucosa (Figura 4). O epitélio que recobre a superfície do estômago e reveste as fossetas é colunar simples, e todas as células secretam muco alcalino. As junções de oclusão entre as células superficiais e da fosseta também participam da barreira de proteção na mucosa gástrica. Finalmente, a rede de vasos na lâmina própria e na

submucosa possibilita a nutrição e a remoção de metabólitos tóxicos (Junqueira, Carneiro, 2013).

Regiões do estômago:

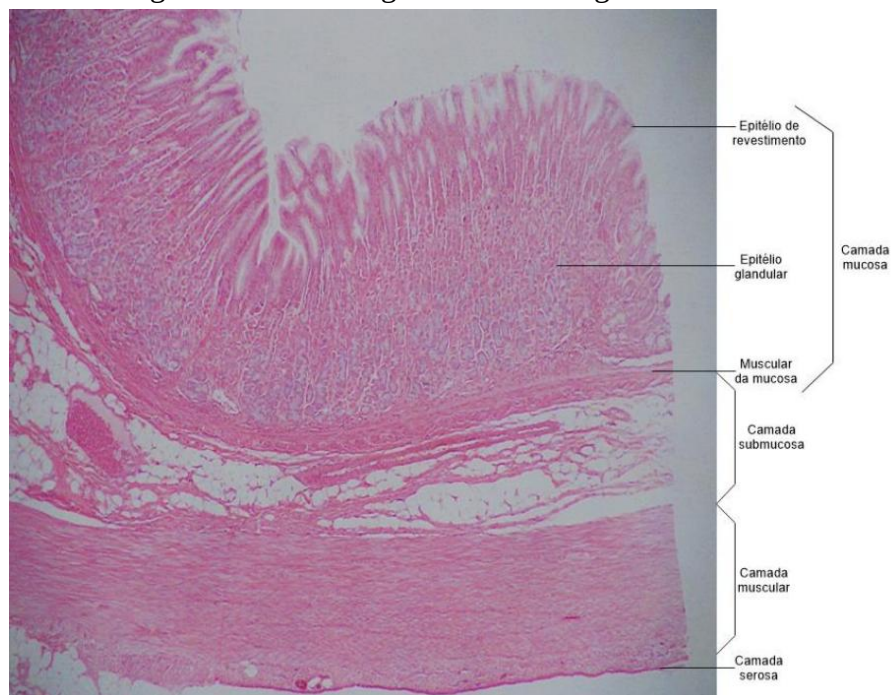
- **Cárdia:** 1,5 a 3,0 cm de largura, na transição entre o esôfago e o estômago, contendo em sua mucosa glândulas tubulares simples ou ramificadas, denominadas glândulas da cárdia. As porções terminais dessas glândulas são frequentemente enoveladas, com lúmen amplo. Muitas das células secretoras produzem muco e lisozima (uma enzima que destrói a parede de bactérias), mas algumas poucas células parietais produtoras de H^+ e Cl^- . No fundo e corpo a mucosa está preenchida por glândulas tubulares.
- **Piloro:** contém fossetas gástricas profundas, nas quais as glândulas pilóricas tubulosas simples ou ramificadas se abrem. Comparada à região da cárdia, a região pilórica apresenta fossetas mais longas e glândulas mais curtas. Essas glândulas secretam muco, assim como quantidades apreciáveis da enzima lisozima. Estímulo parassimpático, presença de aminoácidos e aminas no lúmen, bem como distensão da parede do estômago, estimulam diretamente a atividade das células G, que liberam gastrina, a qual, por sua vez, ativa a produção de ácido pelas células parietais.
- **Submucosa:** é composta por tecido conjuntivo moderadamente denso que contém vasos sanguíneos e linfáticos; além das células em geral encontradas no tecido conjuntivo, está infiltrada por células linfoides e macrófagos. As camadas musculares são compostas por fibras musculares lisas orientadas em três direções principais. A camada externa é longitudinal, a média é circular e a interna é oblíqua. No piloro, a camada média encontra-se muito mais espessa para formar o esfíncter pilórico. O estômago é revestido por uma membrana serosa delgada.

Figura 3: Estrutura histológica do antro pilórico



Fonte: Junqueira, Carneiro (2013)

Figura 4: Fotomicrografia do estômago



Fonte: repositorio.ufal.br (2020)

2.4 Úlcera gástrica

A úlcera gastrointestinal afeta cerca de 4 milhões de pessoas anualmente em todo o mundo, sendo que 10-20% dos doentes sofre complicações e 2-14% desenvolve úlcera perforativa (Thorsen *et al.*, 2013). A úlcera gástrica resulta de um desequilíbrio entre os fatores com função protetora da mucosa gástrica e os fatores considerados agressores e causadores da patologia (Malik *et al.*, 2021).

As situações de desequilíbrio resultam em lesões da mucosa gástrica e consequentemente em ulceração. Os fatores agressores como o uso abusivo de medicamentos como AINEs, infecções por *H. pylori*, hábitos tabágicos, consumo exagerado de álcool, sais biliares, aumento da produção de ácido gástrico e pepsina podem alterar os mecanismos de defesa (Direção Geral da Saúde, 2011). Os mecanismos de defesa gástrica incluem as *tight intercellular junctions*, muco, bicarbonato, prostaglandinas, circulação sanguínea local, restituição celular e renovação epitelial (Turnberg LA, 1985).

Os anti-inflamatórios (AINEs) são fármacos frequentemente utilizados no tratamento da dor e da inflamação sendo a úlcera péptica a sua maior limitação. O mecanismo das lesões gastrintestinais associadas ao uso abusivo de AINEs relaciona-se com a inibição sistémica das ciclo-oxigenases constitutivas do tipo 1 (COX-1) que se encontram presentes na maior parte das células e são responsáveis pela síntese de prostaglandinas (Kuna *et al.*, 2019). A consequente redução da síntese das prostaglandinas está associada à diminuição do fluxo sanguíneo na mucosa, diminuição da secreção de muco e bicarbonato e inibição da proliferação celular. No entanto, as diferentes propriedades físico-químicas dos AINEs, causam diferenças na sua toxicidade (McCarthy, 1999).

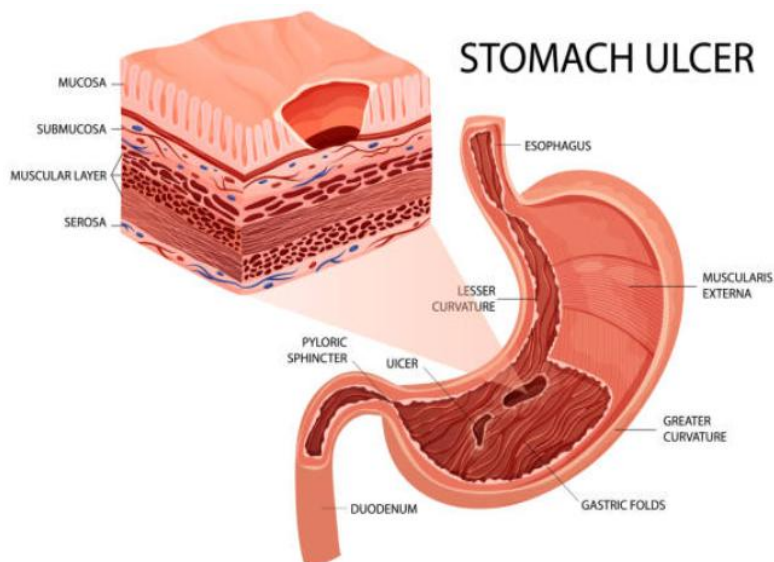
Todos os AINEs com exceção do ácido acetilsalicílico (AAS) aumentam a motilidade gástrica, que por sua vez constitui uma causa de distúrbios microvasculares contribuindo para a interação entre os neutrófilos e o endotélio (Tanaka *et al.*, 2002). Os neutrófilos estão associados às lesões causadas pelos AINEs, recrutam quimiotaxinas para o local da lesão e amplificam a resposta inflamatória.

A úlcera péptica ocorre quando o revestimento mucoso é comprometido, expondo o epitélio gástrico ao ácido clorídrico (Figura 5). O processo pode levar à penetração da camada serosa e à perfuração subsequente, liberando conteúdo gástrico na cavidade abdominal. Quanto

à classificação, as úlceras gástricas se dividem em quatro tipos, de acordo com sua localização, sendo mais frequentes na curvatura menor do estômago (55%), seguidas por úlceras duodenais e gástricas combinadas. A classificação das úlceras gástricas baseia-se em quatro categorias definidas pela localização anatômica (Stern; Sugumar; Journey, 2023):

- Tipo 1: Localização na região do antro, próxima à curvatura menor.
- Tipo 2: Ulceração combinada gástrica e duodenal.
- Tipo 3: Úlcera pré-pilórica.
- Tipo 4: Úlcera proximal ou cárdica do estômago.

Figura 5: Representação da úlcera gástrica



Fonte: tockphoto.com (2023)

É importante notar que úlceras gástricas apresentam maior potencial maligno em comparação às duodenais. Úlceras gástricas com diâmetro superior a 3 cm, denominadas úlceras gástricas gigantes, possuem entre 6% e 23% de probabilidade de transformação maligna (Stern; Sugumar; Journey, 2023).

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar o efeito gastroprotetor do leite de asinino através de padrões histopatológicos em ratos Twister com lesões gástricas induzidas por AAS.

3.2 Específicos

- Analisar a presença bacteriológica e composição físico-química do leite de asinino;
- Avaliar o efeito gastroprotetor *in vivo* do leite de asinino, por meio de exame histopatológico;
- Avaliar a resposta *in vivo* do leite de asinino em lesões gástricas após indução, por meio de exame histopatológico.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Comitê de ética

A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), campus Mossoró – Rio Grande Norte, sob o parecer número 24/2024.

4.2 Animais do estudo experimental

O experimento foi conduzido no biotério da Universidade Federal Rural do Semi-Árido (UFERSA), a qual está localizada na Avenida Francisco Mota nº 572, Mossoró – RN, CEP. 59625-900. O estudo foi desenvolvido a partir da seleção de 24 ratos da linhagem Twister, machos, adultos, 80 dias de idade, peso médio de 200 g, vermifugados, saudáveis, sorteados aleatoriamente entre os grupos experimentais, em que foi utilizado o protocolo de Bushra, Bastwrous (2024) adaptado:

- Grupo Controle positivo (G1): 6 animais, que receberam AAS (200 mg/kg, 1 vez ao dia, por via oral) por gavagem.
- Grupo Controle negativo (G2): 6 animais, que receberam NaCL a 0,9% (0,1 mL/10 g, 2 vezes ao dia, por via oral) por gavagem.
- Grupo pós-tratamento com leite de jumenta (G3): 6 animais, receberam 3 dias de AAS (200 mg/kg, 1 vez ao dia, por via oral) e, em seguida, 2 dias de leite (0,1 mL/10 g, 2 vezes ao dia, por via oral) por gavagem.
- Grupo pré-tratamento com leite de jumenta (G4): 6 animais, que receberam 5 dias de AAS (200 mg/kg, 1 vez ao dia, por via oral) e 5 dias de leite (0,1 mL/10 g, 2 vezes ao dia, por via oral) por gavagem.

Os animais ficaram distribuídos uniformemente (6 animais por caixa) em caixas de polipropileno forradas com serragem, mantidos sob controle de temperatura a (23 ± 1 °C), umidade (40-60%) e ciclos claro-escuro de 12 horas. Foram alimentados com ração comercial (Equilibrato®) e água *ad libitum*, durante o período experimental. A composição da ração, segundo as informações do fabricante, é de aproximadamente 16% de proteína bruta, 4% de extrato etéreo, 8% de fibra e 8% de minerais.

4.3 Obtenção e análise do leite de asinino

O leite de asinino foi doado a partir de fêmeas lactantes saudáveis, localizadas na fazenda Olho d'água na cidade de Itaú-RN (5° 50' 24" Sul e 37° 59' 34" Oeste), BR 405, km 115. Diariamente foram realizados manejo *pré-dipping* e *pós-dipping* (Mendonça, Guimarães, Brito, 2012a). O Leite foi coletado em frascos universais estéreis e refrigerado. As análises físico-químicas e microbiológicas foram realizadas no Laboratório de Produtos de Origem Animal (LIPOA) da UFERSA.

O processamento físico-químico foi realizado em Analisador de Leite Master Mini Akso. Já para identificação de mastite clínica, foi realizado teste da caneca de fundo preto, de acordo com Mendonça; Guimarães, Brito (2012a). Em seguida, o volume de 200 mL de leite foi analisado quanto ao crescimento microrganismos, de acordo com a recomendações de coleta de Mendonça, Guimarães, Brito (2012b), para mesófilos estritos e facultativos, bem como de coliformes a 30/35 °C (totais) e 45 °C (termotolerantes), de acordo com a Instrução Normativa (IN) 62 publicada pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA). Então, foi realizada contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC) em diluições de 1:100 a 1:10.000, de acordo com a IN 31 do MAPA.

4.4 Atividade gastroprotetora

O efeito gastroprotetor foi avaliado após indução de lesão gástrica com AAS em ratos Twister, de acordo com Bushra, Bastwrous, (2024). A oferta foi feita por método de gavagem. Os animais ficaram em jejum alimentar de 24 horas antes da primeira administração do agente lesivo, somente com acesso a água. No grupo controle positivo (G1), foi administrado apenas agente lesivo; no grupo controle negativo (G2), foi administrado apenas NaCL a 0,9%; no grupo de tratamento 1 (G3) foi administrado agente lesivo durante os primeiros 3 dias e o leite no quarto e quinto dia; no grupo de tratamento 2 (G4) foi administrado cinco dias de agente lesivo 15 minutos após a ingestão de leite, em cada dia.

Os animais foram eutanasiados no dia seis, em jejum alimentar de 24 horas, por meio de aplicação de tiopental, através de prolongamento anestésico com dose de 3 vezes a dose anestésica padrão (40mg/mL) por via intraperitoneal, seguindo as diretrizes do Guia Brasileiro de Boas Práticas em Eutanásia em Animais – Conceitos e Procedimentos Recomendados (2012), do Conselho Federal de Medicina Veterinária (CFMV).

Após a eutanásia, os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre uma prancha de madeira de 30 x 35 cm, para coleta dos estômagos e sua incisão na curvatura maior. O muco gástrico foi coletado, para mensuração do pH do muco por meio de fitas universais de pH.

Os estômagos excisados foram lavados com solução salina e abertos com auxílio de alfinetes para observação da mucosa gástrica, quanto à presença de úlceras, sendo então fotografados e as imagens levadas ao programa computacional de análises morfométricas Axio vision (Zeiss®, Alemanha), que resultou na avaliação das lesões gástricas. Foram calculados o Índice de Lesões Ulcerativas (ILU), Área Ulcerativa (% UI) e Índice de Inibição ou Cura (% Inibição UI). O ILU determina o tamanho das lesões em três níveis (nível 1: pontos hemorrágicos $\leq 1\text{mm}^2$; nível 2: ulcerações de 1 a 3mm^2 e nível 3: ulcerações profundas $\geq 3\text{mm}^2$) e em seguida é encontrado por meio da equação, conforme Sales *et al.* (2019):

$$\text{ILU} = (\Sigma \text{ nível 1}) + (2 \times \Sigma \text{ nível 2}) + (3 \times \Sigma \text{ nível 3})$$

Ainda, conforme estes autores, foi calculada a área ulcerativa pela fórmula:

$$\% \text{ UI} = \frac{\Sigma \text{ área de lesão}}{\text{área do estômago} \times 100}$$

Por fim, o índice de inibição ou cura foi calculado de acordo com Sabiu *et al.* (2015), através da fórmula:

$$\% \text{ Inibição UI} = \frac{\text{média úlcera controle} - \text{média úlcera tratamento}}{\text{média úlcera controle} \times 100}$$

Os fragmentos dos estômagos envolvendo as regiões do fundo, corpo e piloro, foram armazenados em formalina 10% por 24 horas, seguindo o processamento histológico padrão. Foram incluídos em parafina, cortados a $5\text{ }\mu\text{m}$ de espessura com o auxílio de um micrótomo (Leica RM2125 RT) e o tecido corado com hematoxilina-eosina (HE), para análise qualitativa histológica das lesões gástricas, bem como por Ácido Periódico de Schiff (P.A.S.) para análise histoquímica da produção de glicoproteínas semelhantes a mucinas, que resultaram em coloração magenta. Para ambos, serão analisadas cinco áreas aleatórias de mucosa gástrica com auxílio do microscópio óptico (Olympus BX50). Para determinação da porcentagem de área

PAS positiva, foi utilizado software ImageJ v. 1.53t (NIH, Bethesda, USA; <https://imagej.net/Fiji>), de acordo com Guimarães *et al.* (2021).

4.5 Análise estatística

As análises estatísticas foram realizadas por meio do programa Graphpad Prism v. 8.0.2 (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EUA). Inicialmente, foi verificada distribuição normal dos dados pelo método de Shapiro-Wilk. *Outliers* foram verificados pelo teste de Grubbs. Comparações múltiplas entre os grupos em relação às variáveis pH, área positiva para PAS (%), índice de lesões ulcerativas (ILU) e área ulcerativa (%) foram realizadas utilizando o teste ANOVA unifatorial e pós-teste de Dunnett. Os dados foram expressos como média $\pm$ erro padrão da média, além dos valores individuais. O nível de significância estabelecido foi de 5%.

5. RESULTADO E DISCUSSÃO

5.1 Análise do leite

As amostras de leite de jumenta nordestina, coletadas no estado do Rio Grande do Norte, região semiárida, consistiu na seguinte composição físico-química: gordura 2,26 % (± 0.1 %), extrato seco desengordurado 8,04% (± 0.1 %), densidade 29,33 kg/m³ (± 0.3 kg/m³), proteína 2,96 % (± 0.1 %), lactose 4,41% (± 0.1 %), sólidos 0,66% ($\pm 0.05\%$) e ponto de congelamento 0,501 °C (± 0.005 °C) (Tabela 1). Os teores de gordura, extrato seco desengordurado, proteína e lactose foram próximos aos resultados encontrados por Massouras *et al.* (2020), que estudou fazendas nas regiões de Argos e Peloponeso, ao Sul da Grécia. Simultaneamente, o teor de lactose ficou abaixo do encontrado por Malacarne *et al.* (2019), que pesquisou jumentas da raça Ragusano, na cidade de Sicília, ao sul da Península Itálica.

Tabela 1: Composição físico-química do leite de jumenta Nordestina.

Composição	Quantidade	Exatidão
Gordura	2,26 %	$\pm 0,1$ %
Extrato Seco Desengordurado	8,04%	$\pm 0,1$ %
Densidade	1029,33 kg/m ³	$\pm 0,3$ kg/m ³
Proteína	2,96 %	$\pm 0,1$ %
Lactose	4,41%	$\pm 0,1$ %
Sólidos	0,66%	$\pm 0,05\%$
Ponto de Congelamento	-0,501 °C	$\pm 0,005$ °C

Fonte: Acervo pessoal (2024).

As diferentes composições químicas do leite podem estar relacionadas a diversos fatores, tais quais a raça, idade, número de lactações, estágio de lactação, estratégia e técnica de ordenha, estação do ano, país de localização e alimentação (Salimei *et al.*, 2004; Ivanković *et al.*, 2009). O leite de jumenta possui baixa quantidade de gordura, proteína e caseína, por outro lado, possui altos teores de lactose e lisozima. Essas propriedades o tornam semelhante ao leite de égua e ao leite humano, diferenciando-o do leite de vaca e de outras espécies (Nayak, Ramachandra, Kumar, 2020).

A quantidade reduzida de gordura está ligada a um menor valor energético do alimento. Desse modo, é recomendada a adição de óleos, como o de girassol, para suprir a necessidade

energética de bebês alimentado com leite de jumenta (Swar, 2011). Por outro lado, a baixa quantidade de gordura eleva qualidades sensoriais do leite (Malissiova *et al.*, 2016) e, juntamente com a presença de ácidos graxos, contribui para o tratamento da obesidade (Martini *et al.*, 2015). A baixa fração de proteínas é importante na prevenção de sobrecarga renal (Fang *et al.*, 2018), enquanto os baixos níveis de caseína evitam respostas de alergia alimentar (Park, Haenlein, 2021). A alta quantidade de lactose melhora sua palatabilidade e auxilia na absorção intestinal do cálcio, que é essencial aos neonatos (Baldan *et al.*, 2018). Por fim, a elevada quantidade de lisozima pode estar relacionada à baixa contagem de bactérias no leite (D'Incecco *et al.*, 2016) e à prevenção de infecções intestinais (Kjaerulff, S.; Kristensen, 2018) em recém-nascidos.

As amostras do leite de jumenta Nordestina foram avaliadas ao teste da caneca de fundo preto, o leite não apresentou alterações, como grumos, cor amarelada ou aspecto aguado, caracterizando a ausência de mastite clínica, de acordo com Mendonça, Guimarães, Brito (2012a). Com relação ao crescimento de microrganismos, foram ausentes mesófilos estritos, coliformes totais e coliformes termotolerantes, mas ocorreu a presença isolada de *Staphylococcus aureus* (tipo de mesófilos facultativo), com contagem abaixo de 300.000 UFC/mL. Este resultado se adequa aos critérios da IN nº 77 do MAPA, para o leite cru refrigerado. Com isso, foram encontrados bons indicadores de higiene do ambiente e qualidade sanitária do leite estudado.

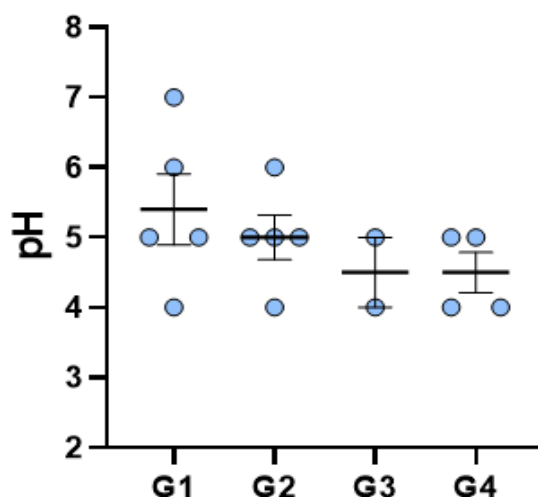
Atualmente a lisozima do leite vem substituindo a utilização de lisozima do ovo de galinha, como aditivo alimentar no controle de microrganismos, sendo uma alternativa a evitar reações alérgicas a clara de ovo (Cosentino *et al.*, 2016). Spada *et al.* (2021) revelaram que o leite de asinino apresenta excelente atividade contra diversas bactérias, vírus e fungos, associado aos seus componentes proteicos. A análise proteômica realizada por estes pesquisadores revelou altos níveis de L-aminoácido oxidase, que somada a lisozima, lactoferrina e imunoglobulinas, originam o elevado potencial antibacteriano do leite de jumenta. Ainda, Koutb *et al.*, (2016) associaram fortemente a atividade do leite de jumenta contra bactérias transmitidas por alimentos, a presença de seus ácidos graxos.

5.2 Efeito gastroprotetor e análise macroscópica das lesões

O muco gástrico dos ratos estudados nos quatro grupos (G1 ou controle positivo – AAS 200mg/kg; G2 ou controle negativo – NaCL a 0,9%; G3 ou pós-tratamento com leite de jumenta

– AAS 200mg/kg + leite 0,1mL/10g; e G4 ou pré-tratamento leite de jumenta – leite 0,1mL/10g + AAS 200mg/kg), foi coletado para mensuração do pH, por meio de fitas universais. Porém, não ocorreu diferença estatística entre os grupos experimentais, sendo que o pH se manteve ácido semelhante ao verificado nos animais do controle negativo ($5,0 \pm 0,32$) (Figura 6).

Figura 6: Efeito do leite de jumenta no pH estomacal dos grupos experimentais. Os dados estão expressos como média $\pm$ erro padrão da média, além dos valores individuais. A presença de *outliers* foi verificada pelo teste de Grubbs ($\alpha = 5\%$). * $P < 0.05$ vs. G1 (ANOVA unifatorial + teste de Dunnett).



Fonte: Acervo pessoal (2025).

Mohamed, Abd-Elhakimb, Ismael (2019), Weng *et al.* (2024) e Ansari, Doshi (2024) obtiveram redução de pH em ratos que receberam 500 mg/kg, 400 mg/kg e 200 mg/kg de ácido acetilsalicílico, respectivamente. Porém, apenas o estudo com 500 mg/kg de AAS apresentou diferença significativa. Esses estudos também relataram um maior número de lesões estomacais nos grupos que receberam AAS.

Rizk (2021) obtiveram aumento significativo no pH do estômago de ratos pré-tratados com leite bovino, após indução de úlcera gástrica com 500 mg/kg de aspirina. Por outro lado, Côco *et al.* (2023) não encontrou diferenças significativas no pH gástrico de ratos com lesão induzida por AINE, pré-tratados com Kefir de leite integral UHT, leite integral UHT e inibidor de bomba de prótons.

O pH do estômago possui importante papel digestivo, pois inativa a amilase salivar e fornece o meio ácido ideal para a secreção do ácido clorídrico (HCl) e a consequente ativação do pepsinogênio em pepsina (Bornhorst *et al.*, 2014). Além disso, o pH estomacal previne a

colonização de patógenos no estômago e intestino. Porém, fatores externos, como componentes alimentares e uso de medicamentos, podem facilmente alterar o pH, aumentando a chance de inflamações e ulcerações, bem como o desenvolvimento de microrganismos patogênicos no trato gastrointestinal (Beasley *et al.*, 2015).

No presente estudo, o grupo que recebeu apenas AAS apresentou maior número e extensão de lesões estomacais. Sua quantidade de lesões variou entre 2 e 16 por animal, enquanto nos grupos de pré e pós-tratamento com leite de jumenta, as variações foram entre 0 e 3. As lesões dos animais tratados com AAS foram de níveis 1 ($< 1 \text{ mm}^2$) e 2 ($1 - 3 \text{ mm}^2$), enquanto nos grupos tratados com o leite de jumenta, foram apenas de nível 1 (Tabela 2). Desse modo, o índice de lesão ulcerativa (ILU) resultou em diferença estatística significativa. O ILU foi mais elevado no grupo controle positivo ($6,60 \pm 2,50$), enquanto os grupos de controle negativo ($0,0 \pm 0,0$) e de tratamento G3 ($1,4 \pm 0,60$) e G4 ($1,0 \pm 0,32$) apresentaram ILUs semelhantes e relativamente mais baixos (Figura 7). Isso demonstra que o leite de jumenta exerceu um importante papel na gastroproteção e na regeneração da mucosa gástrica ulcerada.

Tabela 2: Área total e número de lesões, e índice de lesão ulcerativa (ILU) de ratos nos grupos de tratamento. Dados não acessados estão indicados por hífen (-).

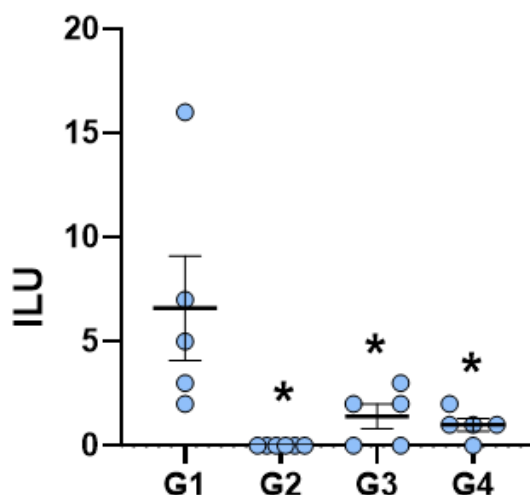
Grupo	Animal	Área total das lesões (mm^2)	Número de lesões			ILU (mm^2)
			$< 1 \text{ mm}^2$	$1-3 \text{ mm}^2$	$\geq 3 \text{ mm}^2$	
G1	1	0,08	3	0	0	3,00
	2	0,46	5	0	0	5,00
	3	0,03	2	0	0	2,00
	4	3,58	14	1	0	16,00
	5	0,32	7	0	0	7,00
	6	-	-	-	-	-
G2	1	0,00	0	0	0	0,00
	2	0,00	0	0	0	0,00
	3	0,00	0	0	0	0,00
	4	0,00	0	0	0	0,00
	5	0,00	0	0	0	0,00
	6	0,00	0	0	0	0,00
G3	1	0,00	0	0	0	0,00
	2	0,00	0	0	0	0,00
	3	0,07	3	0	0	3,00
	4	0,02	2	0	0	2,00
	5	0,04	2	0	0	2,00
	6	-	-	-	-	-
G4	1	0,05	1	0	0	1,00
	2	0,01	1	0	0	1,00

3	0,02	2	0	0	2,00
4	0,01	1	0	0	1,00
5	0,00	0	0	0	0,00
6	-	-	-	-	-

Fonte: Acervo pessoal (2024).

Figura 7: Efeito do leite de jumenta no índice de lesão ulcerativa (ILU) dos grupos experimentais. Os dados estão expressos como média $\pm$ erro padrão da média, além dos valores individuais. A presença de *outliers* foi verificada pelo teste de Grubbs ($\alpha = 5\%$).

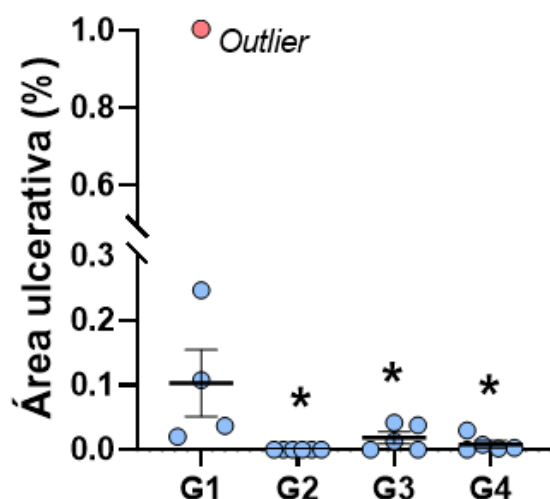
* $P < 0.05$ vs. G1 (ANOVA unifatorial + teste de Dunnnett).



Fonte: Acervo pessoal (2025).

A análise da área ulcerativa por grupo, revelou diferença estatística na porcentagem de lesões ulcerativas entre o controle positivo e os demais grupos. O grupo G1 ($0,1 \pm 0,05\%$) apresentou uma elevação significativa, resultando na presença de *Outliers*. Em contrapartida, os demais grupos não apresentaram diferença estatística entre si, tornando os grupos de tratamento com leite de jumenta semelhantes ao controle negativo ($0,0 \pm 0,0\%$) (Figura 8). Tanto o pós-tratamento ($0,02 \pm 0,01\%$), como o pré-tratamento ($0,01 \pm 0,00\%$) com leite de jumenta foram eficientes na redução de úlcera gástrica, com elevados índices de inibição ou cura, estando em torno de 78,79% em G3 e 84,85% em G4.

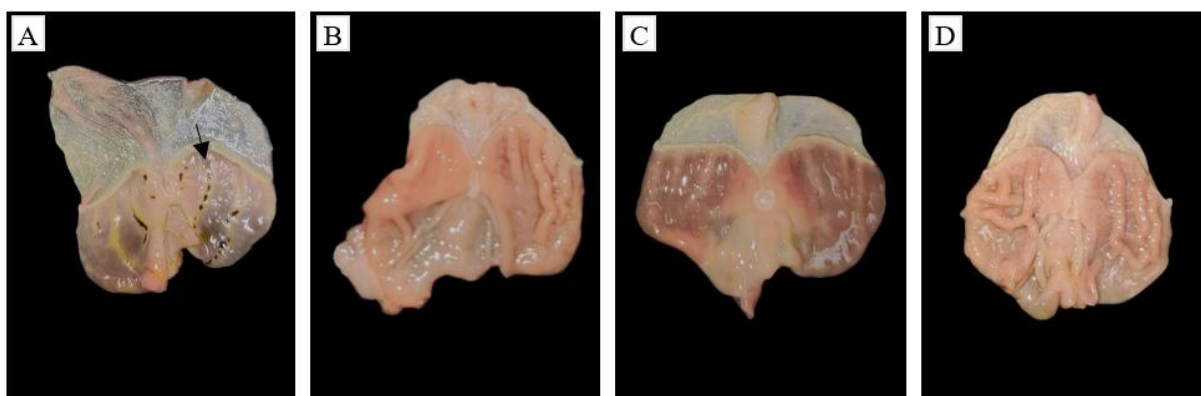
Figura 8: Efeito do leite de jumenta na área gástrica ulcerativa dos grupos experimentais. Os dados estão expressos como média $\pm$ erro padrão da média, além dos valores individuais. A presença de *outliers* foi verificada pelo teste de Grubbs ($\alpha = 5\%$). * $P < 0.05$ vs. G1 (ANOVA unifatorial + teste de Dunnnett).



Fonte: Acervo pessoal (2025).

Os resultados culminaram em uma análise macroscópica caracterizada pela presença de extensas lesões e diversos pontos de necrose na mucosa estomacal dos ratos, causadas pelo AAS. Por outro lado, foi verificada atenuação das lesões da mucosa gástrica nos grupos de tratamento com o leite de jumenta, demonstrando o seu potencial como agente gastroprotetor em G4, atuando na prevenção, bem como agente cicatrizante em G3, atuando na recuperação da mucosa gástrica (Figura 9).

Figura 9: Macroscopia dos estômagos de ratos dos grupos experimentais. A) O AAS induziu lesões extensas e diversos pontos de necrose na mucosa estomacal; B) O controle negativo apresentou mucosa estomacal dentro do padrão de normalidade; C) O pós-tratamento com leite de jumenta recuperou a mucosa gástrica de forma eficiente; D) O pré-tratamento com leite de jumenta preveniu as lesões gástricas de forma eficiente. A seta (↓) indica áreas de lesões.



Fonte: Acervo pessoal (2024).

Yoo *et al.* (2018) conseguiram inibir significativamente os danos gástricos macroscópicos causados pelo etanol em grupos pré-tratados com leite bovino, em comparação ao grupo não tratado. Além da redução visível dos danos, os pesquisadores também calcularam o percentual de inibição ou cura das lesões gástricas, que atingiu até 74,66% nos grupos tratados. As proteínas do soro do leite, especialmente a α -LA, protegem a mucosa gástrica através de mecanismos como aumento da síntese de prostaglandina, elevação do pH luminal e aumento do volume de muco e mucina. O leite e seus derivados são alimentos que contêm vários nutrientes essenciais e possuem propriedades gastroprotetoras.

Côco *et al.* (2023) aplicaram leite integral (controle), lasoprazol (inibidor da bomba de prótons) e kefir de leite integral UHT, em três grupos distintos de camundongos, com posterior administração de indometacina (AINE) para indução de lesão gástrica. Os tratamentos com lansoprazol e kefir resultaram em uma redução semelhante na dimensão das lesões gástricas quando comparados ao grupo controle. O índice de inibição ou cura foi de aproximadamente 64,33% no grupo lasoprazol e 69,39% no grupo kefir, demonstrando que ambos preveniram efetivamente o desenvolvimento de lesões gástricas. Essa descoberta atribuiu o efeito gastroprotetor do kefir ao seu potencial antioxidante e à modulação da resposta imunológica.

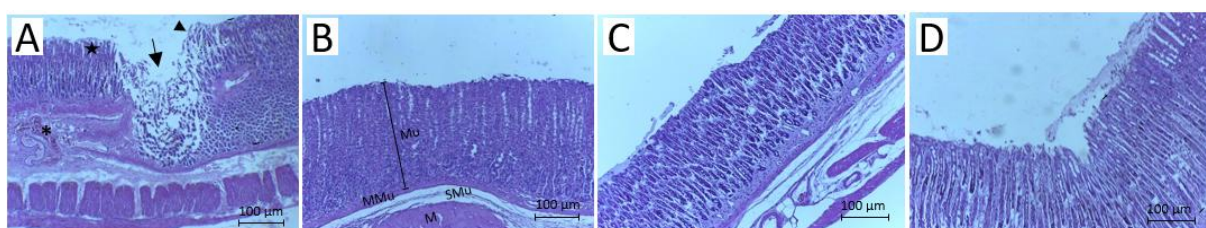
Sami *et al.* (2025) trataram ratos Wistar com ranitidina e leite de jumenta (1 mL/animal/dia) durante 10 dias, com posterior administração de etanol para indução de úlceras gástricas. Na macroscopia, foi observada uma significativa atenuação das úlceras gástricas, com poucas lesões visíveis na porção glandular dos estômagos nos grupos pré-tratados com ranitidina e leite de jumenta, em relação ao grupo que recebeu apenas etanol. Desse modo, os pré-tratamentos com leite de jumenta e ranitidina atenuaram significativamente as lesões induzidas pelo álcool, incluindo hiperemia da mucosa, hemorragia e úlceras. A mensuração das áreas ulceradas demonstrou uma diminuição significativa nos grupos que receberam leite de jumenta ($6,48 \pm 1,65 \text{ mm}^2$) e ranitidina ($22,71 \pm 5,45 \text{ mm}^2$), em comparação grupo que recebeu apenas etanol ($185,16 \pm 31,4 \text{ mm}^2$). Assim, o leite de jumenta foi mais eficaz na proteção gástrica, com um índice de inibição ou cura de 96,5% em relação aos 87,7% do grupo ranitidina. Neste estudo, foi observado que o leite de jumenta melhorou significativamente o estresse oxidativo em úlceras gástricas.

5.4 Efeito gastroprotetor e análise histológica das lesões

Na análise histológica, o grupo G1 apresentou regiões estomacais ulceradas caracterizadas pela destruição e degeneração hidrópica da mucosa, com exposição da camada muscular, degeneração e necrose de glândula, congestão vascular, hemorragia e infiltrado neutrofílico, além de desprendimento e necrose das células epiteliais na área adjacente à úlcera. O grupo G2 não apresentou alterações em seu padrão histológico, assim como G3 e G4 (Figura 10). Esses achados estão em concordância com as análises macroscópicas anteriormente descritas. Portanto, essas respostas indicam regeneração da mucosa gástrica em G3 e proteção da mucosa gástrica (gastroproteção) em G4, resultantes da aplicação do leite de jumenta.

Figura 10: Fotomicrografias dos estômagos de ratos dos grupos experimentais (H&E, 10x).

A) O AAS causou úlcera gástrica através pela destruição e degeneração da mucosa, com exposição da camada muscular e congestão vascular, além de desprendimento e necrose das células epiteliais na área adjacente à úlcera; B) O controle negativo não apresentou alterações; C) O pós-tratamento com leite de jumenta regenerou a mucosa gástrica de forma eficiente; D) O pré-tratamento com leite de jumenta protegeu a mucosa gástrica de lesões de forma eficiente. As siglas Mu, MMu, SMu e M indicam mucosa, muscular da mucosa, submucosa e camada muscular, respectivamente. A seta (↓) indica úlcera gástrica, triângulo (▲) aponta desprendimento da mucosa, estrela (★) marca necrose e asterisco (*) marca congestão vascular.



Fonte: Acervo pessoal (2024).

Bushra; Bastwrous (2024) encontraram alterações importantes no estômago do grupo tratado com AAS. Entre elas, dilatação das fossetas gástricas, erosão da mucosa gástrica com desorganização da arquitetura glandular adjacente, redução acentuada da espessura glandular, vacuolização de células, dilatação de glândulas gástricas e congestão de capilares sanguíneos. As células parietais revelaram citoplasma rarefeito e núcleos fracos. As células principais exibiram citoplasma vacuolado, enquanto as células mucosas apresentam núcleos picnóticos.

O AAS é cerca de 170 vezes mais seletivo para COX-1 que para COX-2. Em terapias prolongas, o AAS inibe a COX-1, levando a redução do tamponamento gástrico de bicarbonato e da secreção de muco. Em consequência, ocorre a formação de tromboxano A2 e a agregação

plaquetária, mesmo em baixas dose. Além disso, há uma redução na produção de prostaglandinas, cuja função é manter a integridade da mucosa gastrointestinal. Entre os mecanismos subjacentes à ulceração gástrica, há inflamação, estresse oxidativo e peroxidação lipídica induzidos pelo AAS (Mohamed; Abd-Elhakimb; Ismael, 2019; Murta *et al.*, 2023).

No contexto da gastroproteção, Yoo *et al.* (2018) observaram redução de lesões gástricas, acompanhadas por um aumento da espessura da mucosa peri-ulcerativa e uma redução significativa dos escores histológicos semi-quantitativos, no pré-tratamento com leite bovino administrado antes da exposição ao etanol. Côco *et al.* (2023) demonstraram que o pré-tratamento com kefir de leite integral UHT foi eficaz em preservar a estrutura glandular do tecido gástrico, mesmo diante dos efeitos adversos provocados pela indometacina.

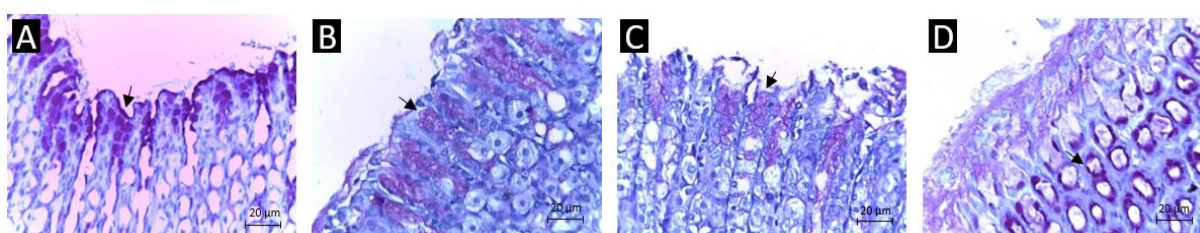
Tastekin *et al.* (2018) relataram erosões e ulcerações da mucosa limitadas à camada superficial, sem a formação de úlceras profundas que atingissem a submucosa. Além disso, constatarem uma inflamação leve ou moderada, significativamente menor, no pré-tratamento com leite de jumenta anterior a aplicação de indometacina. Yadav, Mishra, Chandra (2023) observaram úlceras mais superficiais e redução drástica da inflamação, também no pré-tratamento com leite de jumenta prévio a administração de indometacina. Sami *et al.*, (2025) reportaram a presença de poucas erosões superficiais, focos hemorrágicos e células inflamatórias leves no pré-tratamento com leite de jumenta anterior ao uso do etanol. Adicionalmente, foi revelado que a pontuação histopatológica dos grupos leite de jumenta e ranitidina foi significativamente menor que do grupo exposto ao etanol.

Ao que se trata de proteção pós uso de agente lesivo, Al-Lbban (2024) obteve proteção e cura da mucosa do estômago, evidenciadas pelo padrão claro da mucosa e pela diminuição da presença inflamação e danos à mucosa. Os resultados deste estudo confirmaram que o leite de camelo possui propriedades antiúlceras, fornecendo proteção considerável contra úlceras estomacais induzidas pela indometacina.

No presente estudo, a histoquímica revelou que o AAS aumentou a área PAS positiva, um comportamento semelhante ao observado no grupo submetido ao pré-tratamento com leite de jumenta. Por outro lado, o grupo de pós-tratamento com leite de jumenta manteve baixa área PAS positiva, semelhante ao controle negativo (Figura 11). Esses achados foram corroborados pelos resultados estatísticos, que mostraram uma diferença significativa na área positiva para o

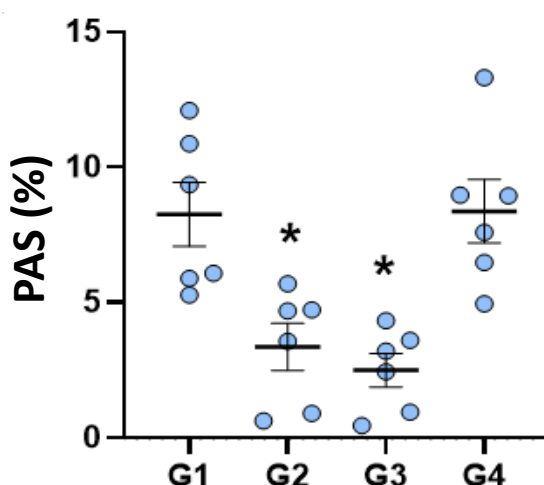
PAS no controle positivo ($8,26 \pm 1,18$ %), para o controle negativo ($3,37 \pm 0,87$ %) e G3 ($2,50 \pm 0,62$ %). O G3 exibiu a menor área corada pelo PAS, aproximando-se do controle negativo, enquanto o G4 ($8,37 \pm 1,17$ %) apresentou resultados semelhantes ao controle positivo, com maior área corada pelo PAS. Desse modo, foi constatada uma diferença estatística significativa entre os grupos de tratamento G3 e G4 (Figura 12).

Figura 11: Histoquímica de glicoproteínas semelhantes a mucina em estômagos de ratos dos grupos experimentais (PAS, 40x). A) O AAS aumentou a área PAS positiva; B) O controle negativo apresentou baixa área PAS positiva; C) O pós-tratamento com leite de jumenta manteve baixa área PAS positiva; D) O pré-tratamento com leite de jumenta aumentou a área PAS positiva. A seta (↓) indica área positiva para o PAS, na cor magenta.



Fonte: Acervo pessoal (2024).

Figura 12: Efeito do leite de jumenta na área PAS positiva dos grupos experimentais. Os dados estão expressos como média $\pm$ erro padrão da média, além dos valores individuais. A presença de *outliers* foi verificada pelo teste de Grubbs ($\alpha = 5\%$). * $P < 0.05$ vs. G1 (ANOVA unifatorial + teste de Dunnett).



Fonte: Acervo pessoal (2025).

Em G3 ocorreu preservação da quantidade de glicoproteínas semelhantes à mucina, enquanto em G4 houve um aumento na camada de muco protetora. Esses resultados sugerem

uma diferença na ação da proteção gástrica dependendo do momento em que o leite de jumenta foi introduzido. É possível ressaltar que a produção de glicoproteínas semelhantes a mucina pode ter influenciado na gastroproteção, evitando ulceração na mucosa após aplicação do AAS. Já no que trata da regeneração da mucosa, é provável que a camada de muco protetor tenha sido reestabelecida, indicando a recuperação completa da mucosa após o desaparecimento das lesões.

Côco *et al.* (2023) obtiveram maior ($8,89 \pm 2,19\%$) preservação da camada citoprotetora muco no grupo tratado com kefir de leite integral UHT previamente ao uso de AINE (indometacina). As mucinas gástricas, glicoproteínas produzidas e secretadas por células mucosas diferenciadas especializadas, desempenham um papel importante na proteção da mucosa gástrica contra danos ácido-pépticas (Sharif; Dugani, 2013).

O mecanismo exato de proteção ou efeito terapêutico do leite de jumenta ainda não foi completamente elucidado. Contudo, sabe-se que ele possui baixos teores de gordura, proteína e caseína, enquanto apresenta altos teores de lactose e lisozima (Nayak, Ramachandra, Kumar, 2020). Sami *et al.* (2025) investigaram os efeitos do leite de asinino na úlcera gástrica induzida por etanol, e observaram um aumento nos níveis de glutathione e uma redução nos níveis de malondialdeído no tecido gástrico. Desse modo, esses autores sugeriram uma provável ação antioxidante do leite de jumenta que contribuiu para seus efeitos antiulcerogênicos. De forma semelhante, Tastekin *et al.* (2018) demonstraram, em um experimento que utilizou o leite de jumenta para tratar lesões gástricas induzidas por indometacina, promoção de gastroproteção, acompanhada por um aumento nos níveis de glutathione e uma redução de malondialdeído.

Estudos adicionais destacaram diversas propriedades imunomoduladoras, vasodilatadoras e antimicrobianas do leite de jumenta, atribuídas à indução da expressão de CD25 e CD69, à liberação de interleucinas, fator de necrose tumoral e óxido nítrico (NO) em PBMCs (Tafaro *et al.*, 2007). Além disso, o leite de jumenta demonstrou eficácia na redução da glicemia, no aumento da capacidade do corpo de eliminar radicais livres e na melhoria da resistência à insulina em ratos com diabetes tipo 2 (Li *et al.*, 2020). O leite de asinino também apresenta atividade antimicrobiana associada aos componentes proteicos, como altos níveis de L-aminoácido oxidase, lisozima, lactoferrina e imunoglobulinas (Spada *et al.*, 2021). Ainda, foi observado que o leite de jumenta reduz os níveis de cortisol salivar em leitões submetidos ao

desmame, por meio da modulação da expressão de genes relacionados ao estresse (Farias *et al.*, 2023).

6. CONCLUSÃO

O leite de jumenta nordestina brasileira foi eficiente na gastroproteção e na regeneração da mucosa estomacal de ratos após lesão induzida por AAS, como evidenciado pelos resultados satisfatórios nas análises do padrão histológico gástrico desses animais. Além disso, o leite apresentou baixa contagem bacteriana. Esses resultados podem estar relacionados à composição físico-química do leite estudado. Assim, o leite de jumenta desponta como uma alternativa natural promissora para o tratamento da úlcera gástrica e pode servir como ponto de partida para novos estudos que visem ao aproveitamento sustentável do leite de asinino, com foco na conservação da raça nordestina no Brasil. Também são necessárias mais investigações para elucidar o mecanismo de ação do leite de jumenta.

Agradecimentos

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro concedido como bolsa de pós-graduação em nível de mestrado, sob o número do processo 88887.828205/2023-00 e a Universidade Federal Rural do Semi-Árido pelo auxílio concedido pelo edital 47/2022.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

7. REFERÊNCIAS

- ABBASI-KANGEVARI, M. *et al.* Quality of care of peptic ulcer disease worldwide: A systematic analysis for the global burden of disease study 1990–2019. *PloS one*, v. 17, n. 8, p. e0271284, 2022.
- AL-LBBAN, A. M. The role of camel milk as a protective factor on rats infected with indomethacin-induced gastric ulcer. *Food Science and Technology*, v. 44, 2024.
- ALTOMONTE, I. *et al.* Donkey and human milk: Insights into their compositional similarities. *International Dairy Journal*, v. 89, p. 111-118, 2019.
- ANSARI, A. Z.; DOSHI, G. M. Evaluation of the Anti-ulcer Activity of Curcumin and Linseed Oil in an NSAID-induced Gastric Ulcer Model in Rats. *Ind. J. Pharm. Edu. Res*, v. 58, n. 1s, p. s252-s261, 2024.
- ARITON, Adina-Mirela *et al.* Season Influence on Milk Physico-Chemical Characteristics. *Scientific Papers Animal Science and Biotechnologies*, v. 57, n. 2, p. 98-101, 2024.
- BALDAN, A. *et al.* Assessment of lactose-free diet on the phalangeal bone mineral status in Italian adolescents affected by adult-type hypolactasia. *Nutrients*, v. 10, n. 5, p. 558, 2018.
- BEASLEY, A. E. *et al.* The evolution of stomach acidity and its relevance to the human microbiome. *PloS one*, v. 10, n. 7, p. e0134116, 2015.
- BERTINO, E. *et al.* A novel donkey milk–derived human milk fortifier in feeding preterm infants: a randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 68, n. 1, p. 116-123, 2019.
- BORNHORST, G. M. *et al.* Gastric pH distribution and mixing of soft and rigid food particles in the stomach using a dual-marker technique. *Food Biophysics*, v. 9, p. 292-300, 2014.
- BRAGAGLIO, A. *et al.* Study on the suitability of life cycle assessment for the estimation of donkey milk environmental impact. *Animal*, v. 18, n. 2, p. 101057, 2024.
- BRASIL, Ministério da Agricultura. Instrução normativa nº 62 de 26 de Agosto de 2003. Oficializa os métodos analíticos oficiais para análises microbiológicas para controle de produtos de origem animal e água. *Diário Oficial da União*, Brasília, p. 14, 2003.
- BUSHRA, R. R.; BASTWROUS, A. E. Effects of acetylsalicylic acid on the gastric mucosa and the possible ameliorative role of silymarin in adult Albino rat. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences, D. Histology & Histochemistry*, v. 16, n. 1, p. 27-40, 2024.
- CARNEIRO, G. F.; LUCENA, J. E. C.; OLIVEIRA, L. B. The current situation and trend of the donkey industry in South America. *Journal of equine veterinary science*, v. 65, p. 106-110, 2018.
- CAROLI, A. M. *et al.* Aspectos composicionais e nutricionais do leite de jumenta: Uma revisão. *J Dairy Sci*, v. 90, p.11–6, 2015.
- CÔCO, L. Z. *et al.* Unravelling the gastroprotective potential of Kefir: exploring antioxidant effects in preventing gastric ulcers. *Cells*, v. 12, n. 24, p. 2799, 2023.

- COSENTINO, C. *et al.* Effects of different heat treatments on lysozyme quantity and antimicrobial activity of jenny milk. *Journal of Dairy Science*, v. 99, n. 7, p. 5173-5179, 2016.
- CUNSOLO, V. *et al.* Proteins and bioactive peptides from donkey milk: The molecular basis for its reduced allergenic properties. *Food Research International*, v. 99, p. 41-57, 2017.
- D'ALESSANDRO, A. G.; MARTEMUCCI, G. Lactation curve and effects of milking regimen on milk yield and quality, and udder health in Martina Franca jennies (*Equus asinus*). *Journal of Animal Science*, v. 90, n. 2, p. 669-681, 2012.
- DHESI, A. *et al.* Cow's milk protein allergy. *Paediatrics and Child Health*, v. 30, n. 7, p. 255-260, 2020.
- D'INCECCO, P. *et al.* Lysozyme affects the microbial catabolism of free arginine in raw-milk hard cheeses. *Food microbiology*, v. 57, p. 16-22, 2016.
- DIREÇÃO GERAL DA SAÚDE. Norma 036/2011. Supressão Ácida: Utilização dos Inibidores da Bomba de Prótons e das suas Alternativas Terapêuticas. 30 de Setembro de 2011.
- DYCE, K. M. (Keith M.) Tratado de anatomia veterinária / K. M. Dyce, W. O. Sack, C. J. G. Wensing; [tradução Renata Scavone de Oliveira... *et al.*]. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- EURELL, J. A.; Frappier, B. L. Histologia veterinária de Dellmann. Tradução: Fernando Gomes do Nascimento, 2012.
- FANG, H. *et al.* Role of (pro) renin receptor in albumin overload-induced nephropathy in rats. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, v. 315, n. 6, p. F1759-F1768, 2018.
- FARIAS, S. S. *et al.* Asinine milk mitigates stress-mediated immune, cortisol and behavioral responses of piglets to weaning: a study to foster future interventions in humans. *Frontiers in immunology*, v. 14, p. 1139249, 2023.
- GUIA BRASILEIRO DE BOAS PRÁTICAS EM EUTANÁSIA EM ANIMAIS – Conceitos e Procedimentos Recomendados – Brasília, 62 p., 2012.
- GUIMARÃES-LOPES, V. P. *et al.* Histometric parameters of the large intestine of hybrid marmosets *Callithrix* sp. under the influence of seasonality. *Anatomia, Histologia, Embryologia*, v. 50, n. 6, p. 888-896, 2021.
- GUO, H. Y. *et al.* Composition, physiochemical properties, nitrogen fraction distribution, and amino acid profile of donkey milk. *Journal of dairy science*, v. 90, n. 4, p. 1635-1643, 2007.
- IVANKOVIĆ, A. *et al.* Characteristics of the lactation, chemical composition and milk hygiene quality of the Littoral-Dinaric ass. *Dairy/Mljekarstvo*, v. 59, n. 2, 2009.
- JUNQUEIRA, LUIZ C.; CARNEIRO, J. O. S. É. Histologia Básica. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.
- KJAERULFF, S.; COHN, M. T.; K., N. N. Microbial Lysozyme for Use in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome or Inflammatory Bowel Disease. Patent No. WO2018127532, 12 July 2018.

- KOUTB, M. *et al.* Antimicrobial activity of donkey milk against dermatomycotic fungi and foodborne bacteria. *Int. J. Biomed. Mat. Res.*, v. 4, n. 3, p. 11-17, 2016.
- KUNA, L. *et al.* Peptic ulcer disease: a brief review of conventional therapy and herbal treatment options. *Journal of clinical medicine*, v. 8, n. 2, p. 179, 2019.
- LAJNAF, R. *et al.* Cow's milk alternatives for children with cow's milk protein allergy-Review of health benefits and risks of allergic reaction. *International Dairy Journal*, v. 141, p. 105624, 2023.
- LI, Y. *et al.* Dezhou donkey (*Equus asinus*) milk a potential treatment strategy for type 2 diabetes. *Journal of ethnopharmacology*, v. 246, p. 112221, 2020.
- MALACARNE, M. *et al.* New insights into chemical and mineral composition of donkey milk throughout nine months of lactation. *Animals*, v. 9, n. 12, p. 1161, 2019.
- MALIK T. F., GNANAPANDITHAN, K.; SINGH, K. *Peptic Ulcer Disease*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
- MALISSIOVA, E. *et al.* Assessment of donkey milk chemical, microbiological and sensory attributes in Greece and Cyprus. *International Journal of Dairy Technology*, v. 69, n. 1, p. 143-146, 2016.
- MARRA, A. *et al.* *Drosophila* antimicrobial peptides and lysozymes regulate gut microbiota composition and abundance. *MBio*, v. 12, n. 4, p. 10 - 1128, 2021.
- MARTINI, M. *et al.* Changes in donkey milk lipids in relation to season and lactation. *Journal of Food Composition and Analysis*, v. 41, p. 30-34, 2015.
- MARTINI, M. *et al.* Nutritional and nutraceutical quality of donkey milk. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 65, p. 33-37, 2018.
- MASSOURAS, T. *et al.* Microbial profile antibacterial properties and chemical composition of raw donkey milk. *Animals*, v. 10, n. 11, p. 2001, 2020.
- MCCARTHY D. M. Comparative toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The American Journal of Medicine*; v. 107, n. 6, p. 37-46, 1999.
- MCLEAN, A. K.; GONZALEZ, F. J. N. Can scientists influence donkey welfare? Historical perspective and a contemporary view. *Journal of Equine Veterinary Science*, v. 65, p. 25-32, 2018.
- MENDONÇA, L. C.; GUIMARAES, A. S.; BRITO, M. A. V. P. Coleta de amostras leite para diagnóstico microbiológico da mastite. EMBRAPA, Juiz de Fora. 2012b.
- MENDONÇA, L. C.; GUIMARAES, A. S.; BRITO, M. A. V. P. Práticas para controle da mastite. EMBRAPA, Juiz de Fora. 2012a.
- MOHAMED, W. A.; ABD-ELHAKIM, Y. M.; ISMAIL, S. A. A. Involvement of the anti-inflammatory, anti-apoptotic, and anti-secretory activity of bee venom in its therapeutic effects on acetylsalicylic acid-induced gastric ulceration in rats. *Toxicology*, v. 419, p. 11-23, 2019.

MONTI, G. *et al.* Efficacy of donkey's milk in treating highly problematic cow's milk allergic children: an in vivo and in vitro study. *Pediatric Allergy and Immunology*, v. 18, n. 3, p. 258-264, 2007.

MURTA, M. G. M. B. *et al.* Uso de AAS em pacientes cardiopatas e ocorrência de Úlcera Perfurada quais as melhores soluções? Uma revisão sistemática com metanálise. *Brazilian Journal of Development*, v. 9, n. 3, p. 8841-8858, 2023.

NAYAK, C.; RAMACHANDRA, C. T.; KUMAR, G. Uma revisão abrangente sobre a composição do leite de jumenta em comparação com o leite humano, de vaca, de búfala, de ovelha, de cabra, de camelo e de égua. *Mysore Journal of Agricultural Sciences*, v. 54, n. 3, 2020.

Oliveira, A. D. S.; Oliveira, M. D. S. M.; Oliveira, A. A.; Oliveira, C.; Oliveira, M. A.; Paiva, S. R. Situação atual da conservação dos recursos genéticos pecuários no Brasil. *Livest. Sci*, v. 120, p. 204–212, 2009.

PARK, Y. W.; HAENLEIN, G. F. W. A2 bovine milk and caprine milk as a means of remedy for milk protein allergy. *Dairy*, v. 2, n. 2, p. 191-201, 2021.

RAGONA, G. *et al.* Amiated donkey milk chain: animal health evaluation and milk quality. *Italian Journal of Food Safety*, v. 5, n. 3, p. 5951, 2016.

RIZK, A. *et al.* A study to compare the effect of milk, licorice and tiger nut on stomach ulcer induced in rats. *Egyptian Journal of Nutrition and Health*, v. 16, n. 1, p. 29-40, 2021.

SABIU, S. *et al.* Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Ameliorative roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperata*. *Pharmaceutical biology*, v. 54, n. 1, p. 180-186, 2016.

SALARI, N. *et al.* The global prevalence of peptic ulcer in the world: A systematic review and meta-analysis. *Indian Journal of Surgery*, v. 84, n. 5, p. 913-921, 2022.

SALES, P. F.; NÓBREGA, P. A.; NASCIMENTO, A. A.; CORRÊA, F. R. F. B.; CABRAL, G. N. V.; SILVA, E. G. Antiulcerogenic activity of the ethanolic extract of *Licania macrophylla* Benth. *O Mundo da Saúde*, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 814-833, dez. 2019.

SALIMEI, E. *et al.* Composition and characteristics of ass's milk. *Animal Research*, v. 53, n. 1, p. 67-78, 2004.

SAMI, M. *et al.* Protective Effects of Donkey Milk on Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rat. *Veterinary Medicine and Science*, v. 11, n. 1, p. e70156, 2025.

SARTI, L. *et al.* Donkey's Milk in the Management of Children with Cow's Milk protein allergy: Nutritional and hygienic aspects. *Italian Journal of Pediatrics*, v. 45, p. 1-9, 2019.

SIMSEK, H.; AKARAS, N. Acacetin ameliorates acetylsalicylic acid-induced gastric ulcer in rats by interfering with oxidative stress, inflammation, and apoptosis. 2023.

SOUROULLAS, K.; ASPRI, M.; PAPADEMAS, P. Donkey milk as a supplement in infant fórmula: Benefits and technological challenges. *Food Research International*, v. 109, p. 416-425, 2018.

SPADA, V. *et al.* Antibacterial potential of donkey's milk disclosed by untargeted proteomics. *Journal of proteomics*, v. 231, p. 104007, 2021.

STERN, E. *et al.* Peptic Ulcer Perforated. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 12 jun 2023.

SWAR, M. O. Donkey milk-based formula: a substitute for patients with cow's milk protein allergy. *Sudanese journal of paediatrics*, v. 11, n. 2, p. 21, 2011.

TAFARO, A. *et al.* Immunological properties of donkey's milk: its potential use in the prevention of atherosclerosis. *Current pharmaceutical design*, v. 13, n. 36, p. 3711-3717, 2007.

TANAKA, A. *et al.* Up - regulation of COX - 2 by inhibition of COX - 1 in the rat: a key to NSAID - induced gastric injury. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 16, p. 90-101, 2002.

TASTEKIN, E. *et al.* Indomethacin-induced gastric damage in rats and the protective effect of donkey milk. *Archives of Medical Science*, v. 14, n. 3, p. 671-678, 2018

THORSEN, K. *et al.* Epidemiology of perforated peptic ulcer: age-and gender-adjusted analysis of incidence and mortality. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, v. 19, n. 3, p. 347, 2013.

TURNBERG, L. A. Gastric mucosal defence mechanisms. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 20, n. sup110, p. 37-40, 1985.

UNIACKE-LOWE T.; FOX P. F. Milk | Equid Milk. *Encíclica Dairy Sci*, p. 518–29, 2011.

UNIACKE-LOWE, T.; HUPPERTZ, T.; FOX, P. F. Equine milk proteins: chemistry, structure and nutritional significance. *International Dairy Journal*, v. 20, n. 9, p. 609-629, 2010.

WENG, J. *et al.* Omeprazole taken once every other day can effectively prevent aspirin-induced gastrointestinal mucosal damage in rats. *BMC gastroenterology*, v. 24, n. 1, p. 187, 2024.

YADAV, M. K.; MISHRA, J.; CHANDRA, P. Exploring the protective effect of donkey milk against indomethacin-induced gastric damage in a rat model. *Redvet*. v. 24, n. 2, p. 268-279, 2023.

YOO, Jeong-Hyun *et al.* Protective effect of bovine milk against HCl and ethanol-induced gastric ulcer in mice. *Journal of Dairy Science*, v. 101, n. 5, p. 3758-3770, 2018.

ZHANG, X. *et al.* Comparative whey proteome profiling of donkey milk with human and cow milk. *Frontiers in nutrition*, v. 9, p. 911454, 2022.

ANEXO I – Parecer 24/2024 Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFERSA



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Mossoró, 28 de junho de 2024.

PARECER 24/2024

Certificamos que a proposta intitulada "EFEITO GASTROPROTETOR E ANTI-INFLAMATÓRIO DO LEITE DE ASININO (*Equus asinus*) EM RATOS", sob a responsabilidade de Jael Batista Soares - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA) da UFERSA em reunião no dia 28 de junho de 2024.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	Junho a Julho de 2024
Espécie/linhagem/raça	<i>Rattus norvegicus</i> - Twiste
Nº de animais	24
Peso/Idade	200g/ 80 dias
Sexo	M
Origem	Biotério da UNIFOR

Assinado de forma digital
por Andreza Araújo de França

Dados: 2024.07.16 10:56:37
+03'00'

Coordenador CEUA-UFERSA

BR 110 - Km 47 - Bairro Pres. Costa e Silva
CEP 59625-900 - Mossoró - RN - (84) 3317-8360
<http://www2.ufersa.edu.br/portal/comissoes/ceua>